

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. PATI

Pati adalah suatu karbohidrat yang berbentuk granul yang terdapat di dalam organ tanaman. Granul pati tersimpan di dalam biji, umbi, akar, dan bagian dalam dari batang tanaman sebagai cadangan makanan yang akan digunakan ketika tanaman sedang mengalami dormansi, germinasi dan pertumbuhan. Pemerian pati di bawah mikroskop berupa granul yang berwarna putih, sangat kecil dengan ukuran antara 2 – 100 μm . Pati merupakan senyawa terbanyak kedua yang dihasilkan oleh tanaman setelah selulosa (2).

Sumber penghasil pati adalah biji-bijian serealia (jagung, gandum, sorgum, beras), umbi (kentang), akar (singkong, ubi jalar, ganyong), dan bagian dalam dari batang tanaman sagu. Di dalam proses pembuatannya, pati harus dipisahkan dari komponen-komponen pengotor lain yang bercampur, yaitu serat, protein, gula dan garam-garam (2).

Pati bukan merupakan senyawa yang homogen. Sebagian besar pati tersusun dari 2 komponen polimer glukosa yang utama, yaitu (2):

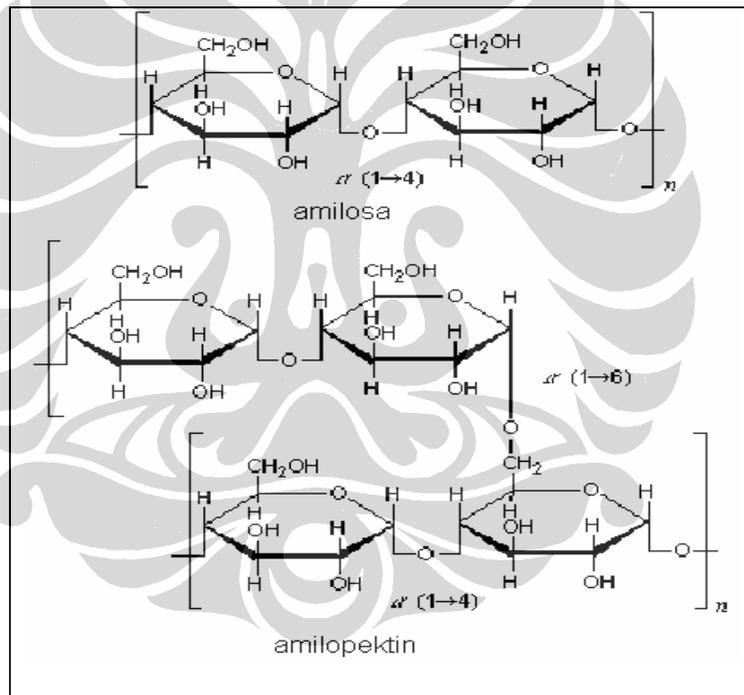
1. Molekul dengan rantai linear yang dikenal sebagai amilosa

Amilosa merupakan fraksi pati yang larut air, tidak larut dalam n-butanol atau pelarut organik polar lainnya, tersusun dari rantai lurus D-glukosa

yang berikatan α -1,4 dengan derajat polimerisasi antara 100 – 400, memiliki BM 4000 – 150.000. Amilosa akan memberikan warna biru tua bila bereaksi dengan iodin.

2. Polimer glukosa rantai bercabang yang dikenal sebagai amilopektin

Amilopektin adalah fraksi pati yang tidak larut dalam air, yang selain tersusun dari rantai lurus D-glukosa juga berikatan dengan α -1,4 serta memiliki rantai cabang α -1,6. Amilopektin memiliki BM \pm 500.000, dan apabila ditambahkan iodin maka akan memberikan warna coklat violet.



Gambar 1. Struktur amilosa dan amilopektin

Kemampuan pati untuk menghasilkan pasta yang kental ketika dipanaskan di dalam air merupakan sifat yang paling penting. Sifat hidrokoloidal pati menyebabkan pati dapat dimanfaatkan untuk berbagai

macam keperluan. Pati dan turunannya digunakan secara luas di dalam industri makanan, kertas, tekstil, perekat, maupun bahan-bahan bangunan. Di dalam industri farmasi, pati banyak digunakan sebagai ekscipien terutama dalam sediaan oral, yaitu sebagai glidan (tablet), diluen (kapsul), disintegran (tablet dan kapsul), binder (tablet) (4).

Di dalam Farmakope Indonesia edisi IV, dikenal ada 5 macam pati/amilum, yaitu (5):

1. *Amilum maydis* (pati jagung)
yaitu pati yang dihasilkan dari biji *Zea mays* L (famili *Poaceae*).
2. *Amilum oryzae* (pati beras)
yaitu pati yang diperoleh dari biji *Oryza sativa* L (famili *Poaceae*).
3. *Amilum solani* (pati kentang)
yaitu pati yang diperoleh dari umbi *Solanum tuberosum* L (famili *Solanaceae*).
4. *Amilum manihot* (pati singkong)
yaitu pati yang diperoleh dari umbi *Manihot utilissima* Pohl (famili *Euphorbiaceae*).
5. *Amilum tritici* (pati gandum)
yaitu pati yang diperoleh dari biji *Triticum aestivum* L (*T. Vulgare* Fill)
(famili *Poaceae*)

B. PATI SINGKONG

Pati singkong merupakan pati yang diperoleh dari akar tanaman singkong (*Manihot utilissima*), famili *Euphorbiaceae*. Masyarakat Amerika mengenal pati singkong sebagai *cassava starch*. Tanaman singkong banyak tumbuh di Brazil, Indonesia, Afrika, Madagaskar, dan di negara-negara yang beriklim tropis lainnya (6).

Diantara berbagai macam sumber pati, hanya pati singkong dan pati jagung yang telah banyak dieksploitasi secara komersial dalam beberapa waktu ini dan masih merupakan sumber utama dari kebutuhan pati. Untuk mengekstraksi pati singkong sangatlah mudah selama umbi singkong berisi sedikit protein, lemak dan bahan pengotor lainnya. Pati yang diperoleh dari ekstraksi umbi singkong ini akan memberikan warna putih jika cara ekstraksi yang dilakukan benar. Pati singkong memiliki granul dengan ukuran antara 5 – 35 μm dengan rata-rata ukurannya di atas 17 μm . Granul pati singkong akan pecah apabila dipanaskan pada suhu gelatinasinya (3, 6).

Dibandingkan dengan pati yang lain pati singkong memiliki suhu gelatinasi terendah. Suhu gelatinasi pati singkong berkisar antara 49 – 64°C sampai 62 – 73°C. Tetapi menurut Kofler dalam Swinkels suhu gelatinasi pati singkong adalah 68 - 92°C (2). Pati singkong memiliki viskositas paling tinggi bila dibandingkan dengan pati-pati yang lain. Karakteristik viskositas ini dipengaruhi oleh perbedaan varietas, faktor lingkungan, laju pemanasan, dan bahan-bahan lain yang terdapat di dalam sistem (3).

Kekuatan mengembang dan kelarutan memberikan bukti bahwa di dalam pati terdapat ikatan nonkovalen antara molekul-molekul pati. Faktor-faktor seperti perbandingan amilosa-amilopektin, panjang rantai, distribusi bobot molekul, derajat atau panjang cabang dan konformasi mempengaruhi kemampuan mengembang dan melarut dari pati. Pati singkong memiliki kemampuan mengembang menengah bila dibandingkan dengan pati-pati dari sereal (jagung, gandum, sorgum, beras) dan kentang. Sedangkan untuk kelarutan, pati singkong memiliki kelarutan paling tinggi bila dibandingkan dengan pati yang berasal dari umbi-umbi lainnya (3).

C. PRAGELATINISASI PATI SINGKONG

Pragelatinisasi pati singkong adalah pati singkong yang telah diproses secara fisika untuk merusak sebagian atau seluruh bagian dari granulnya sehingga membuat pati singkong menjadi dapat mengalir dan dapat dikempa secara langsung (4). Proses gelatinasi granul pati di dalam air ditandai dengan hilangnya ikatan polarisasinya (kehilangan sifat *birefringence*), terjadi peningkatan kejernihan dan viskositasnya. Pengukuran hilangnya sifat *birefringence* adalah metode yang akurat dan sensitif untuk mengetahui suhu gelatinasi dari granul pati (2).

Pati singkong memiliki suhu gelatinasi antara 68 - 92°C. Suhu gelatinasi ini dapat diketahui dengan alat *Brabender viscoamylograph* (2). Berdasarkan metode pembuatan dan rusaknya granula pati, pati

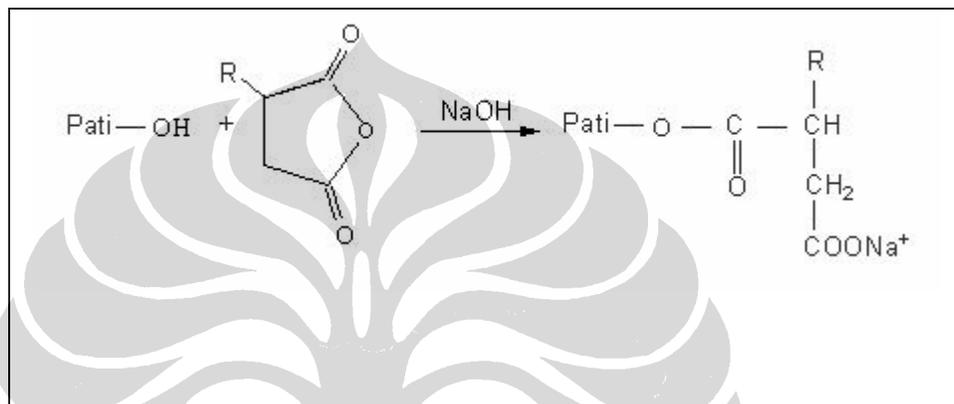
terpragelatinisasi dibagi menjadi dua golongan yaitu pragelatinisasi sempurna dan pragelatinisasi sebagian. Pragelatinisasi sempurna diperoleh dengan memasak pati pada suhu 68 - 92°C dan mengandung air tidak kurang dari 42% berat kering pati. Pragelatinisasi sebagian diperoleh dengan melewati dispers pati dalam air melalui drum panas sehingga massa mengering

D. PRAGELATINISASI PATI SINGKONG SUKSINAT (7, 8)

Pragelatinisasi pati singkong suksinat (PPSS) merupakan hasil modifikasi pati singkong secara fisika dan kimia. Dalam hal ini, pati akan mengalami gelatinasi sempurna lalu direaksikan dengan suksinat anhidrat. Proses yang terjadi yaitu suksinilasi, yaitu proses esterifikasi yang dilakukan pada suasana basa (pH 8 – 10). Kondisi pH ini harus tetap terjaga karena pada reaksi pembentukan PPSS ini akan terjadi pelepasan ion H^+ dari suksinat anhidrat, sehingga suasana menjadi asam. Kontrol pH dilakukan dengan penambahan NaOH atau Na_2CO_3 . Reaksi ini biasanya membutuhkan waktu sekitar 6 – 12 jam, kemudian suspensi pati dinetralkan kembali dengan penambahan asam klorida encer.

Pati singkong suksinat memiliki sifat-sifat yang sangat diinginkan, yaitu viskositasnya yang tinggi, kekuatan pengental yang lebih baik, suhu gelatinasi yang lebih rendah, viskositasnya stabil pada suhu yang rendah dan sifat pembentuk film yang baik. Pati singkong suksinat umumnya digunakan

sebagai pengikat (*binder*) dan bahan pengental (*thickening agent*) dalam makanan, penghancur (*disintegrant*) dalam tablet dan juga digunakan dalam industri kertas sebagai *surface sizing agent*. Menurut *United States Food and Drug Administration* (FDA) mengizinkan penggunaan suksinat anhidrat sampai 4% di dalam makanan.



Gambar 2. Reaksi antara pati singkong dengan suksinat anhidrat (2)

Jyothi et al melaporkan bahwa pati singkong suksinat yang dibuat dengan mereaksikan suksinat anhidrat 3% dalam pH 9,0 - 9,5 selama 1 jam memiliki kemampuan mengembang yang lebih tinggi, viskositas yang lebih tinggi, memiliki pasta dan gel yang lebih jernih, dan kemampuan didegradasi oleh enzim α -amilase secara in vitro yang lebih rendah bila dibandingkan dengan pati dalam bentuk alami (*native starch*).

E. TABLET

Tablet adalah suatu 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 dapat berfungsi sebagai zat pengisi, zat pengembang, zat pengikat, pelicin, pembasah atau zat lain yang cocok (9).

Umumnya tablet digunakan untuk tujuan penggunaan oral, tetapi sediaan yang berupa tablet juga dapat diberikan secara sublingual, bukal maupun vaginal (10, 11).

Tablet memiliki beberapa keuntungan, diantaranya adalah sebagai berikut (12):

1. Tablet merupakan bentuk sediaan yang utuh dan menawarkan kemampuan terbaik dari semua bentuk sediaan oral untuk ketepatan ukuran serta variabilitas kandungan yang paling rendah.
2. Tablet merupakan bentuk sediaan yang biaya pembuatannya paling murah.
3. Tablet merupakan bentuk sediaan oral yang paling ringan dan paling kompak.
4. Tablet merupakan bentuk sediaan oral yang paling mudah dan murah untuk dikemas serta dikirim.
5. Pemberian tanda pengenal produk pada tablet paling mudah dan murah, tidak memerlukan langkah pekerjaan tambahan bila menggunakan permukaan pencetak yang bermonogram atau berhiasan timbul.

6. Tablet paling mudah ditelan serta paling kecil kemungkinan tertinggal di tenggorokan, terutama bila bersalut yang memungkinkan pecah atau hancurnya tablet tidak segera terjadi.
7. Tablet dapat dijadikan produk dengan profil pelepasan khusus, seperti pelepasan di usus atau lepas lambat.
8. Tablet merupakan bentuk sediaan oral yang paling mudah untuk diproduksi secara besar-besaran.
9. Tablet merupakan bentuk sediaan oral yang memiliki sifat pencampuran kimia, mekanik, dan stabilitas mikrobiologi yang paling baik.

Namun, seperti sediaan yang lainnya, di samping memiliki keuntungan, bentuk sediaan tablet juga memiliki beberapa kerugian, diantaranya adalah (12):

1. Beberapa obat tidak dapat dikempa menjadi padat dan kompak, tergantung pada keadaan amorfnya, flokulasinya atau rendahnya berat jenis.
2. Obat-obat yang sukar dibasahkan, lambat melarut, dosisnya sedang atau tinggi, absorpsi optimumnya tinggi melalui saluran cerna atau setiap kombinasi dari sifat-sifat di atas maka akan sukar atau tidak mungkin diformulasi dan dibuat dalam bentuk tablet yang masih menghasilkan bioavailabilitas yang cukup.
3. Obat yang rasanya pahit, obat dengan bau yang tidak dapat dihilangkan atau obat yang peka terhadap oksigen atau kelembaban udara perlu

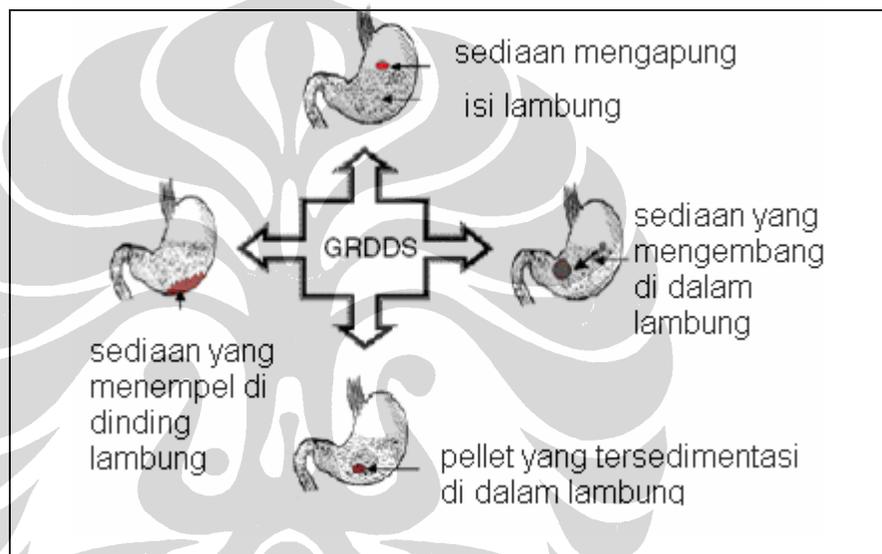
pengkapsulan atau penyelubungan dulu sebelum dikempa (bila memungkinkan) atau memerlukan penyalutan dulu. Pada keadaan ini kapsul dapat digunakan sebagai jalan keluar yang terbaik.

F. SISTEM PENGHANTARAN OBAT YANG TERTAHAN DI DALAM LAMBUNG/*GASTRO RETENTIVE DRUG DELIVERY SYSTEM*

Salah satu sediaan dengan pelepasan obat yang dimodifikasi adalah sediaan dengan pelepasan diperlambat. Banyak metode yang dapat digunakan untuk membuat sediaan lepas lambat, salah satunya adalah sediaan yang dirancang untuk tetap tinggal di dalam lambung. Bentuk sediaan yang dapat dipertahankan di dalam lambung disebut *Gastro Retentive Drug Delivery System* (GRDDS). Keuntungan GRDDS diantaranya adalah mampu meningkatkan bioavailabilitas, mengurangi obat yang terbuang dengan sia-sia, meningkatkan kelarutan obat-obatan yang kurang larut pada lingkungan pH yang tinggi. GRDDS juga memiliki kemampuan untuk menghantarkan obat-obatan secara lokal di dalam lambung (contoh: antasid dan anti *Helicobacter pylori*) dan usus kecil bagian atas (13,14).

Ada beberapa pendekatan yang dapat digunakan untuk meningkatkan waktu tinggal obat di dalam lambung/*Gastric Residence Time* (GRT), diantaranya adalah suatu sistem bioadesif yang dapat melekat pada permukaan mukosa lambung, sistem penghantaran yang dapat meningkatkan ukuran obat dengan segera sesudah obat tersebut ditelan

sehingga tertahan di dalam lambung, sistem dengan densitas yang besar sehingga ketika masuk lambung akan segera tenggelam di bagian lekukan lambung, sistem yang dikontrol secara magnetik bekerja dengan menggabungkan magnetit oksida atau dilapisi oleh magnet dan suatu sistem dengan densitas yang rendah ($\approx 1,004 \text{ gram/ cm}^3$) bila dibandingkan dengan cairan lambung sehingga dapat mengapung di dalamnya (13,14, 15).



Gambar 3. Beberapa metode sistem penghantaran obat yang tertahan di dalam lambung

Beberapa metode yang termasuk ke dalam GRDDS adalah sebagai berikut :

1. Sistem Mengapung (*Floating System*)

Sistem ini pertama kali diperkenalkan oleh Davis pada tahun 1968, merupakan suatu sistem dengan densitas yang kecil, memiliki kemampuan mengembang kemudian mengapung dan tinggal di dalam lambung, obat dilepaskan perlahan pada kecepatan yang dapat ditentukan. Hasil yang

diperoleh adalah peningkatan GRT dan pengurangan fluktuasi konsentrasi obat di dalam plasma (13).

Sistem mengapung pada lambung berisi obat yang pelepasannya perlahan-lahan dari sediaan yang memiliki densitas yang rendah/*Floating Drug Delivery System* (FDDS) juga biasa disebut *Hydrodynamically Balanced System* (HBS). FDDS/ HBS memiliki densitas bulk yang lebih rendah daripada cairan lambung. FDDS tetap mengapung di dalam lambung tanpa mempengaruhi motilitas dan keadaan dari lambung. Sehingga obat dapat dilepaskan pada kecepatan yang diinginkan dari suatu sistem (13,16).

Sistem mengapung dapat dibagi menjadi 2 macam tergantung ada atau tidaknya bahan pembentuk gas (*gas forming*) pada formulasi tersebut. Adapun 2 sistem tersebut adalah sebagai berikut :

a. Sistem *Effervescent*

Pada sistem *effervescent* biasanya menggunakan matriks dengan bantuan polimer yang dapat mengembang seperti metil selulosa, kitosan, dan senyawa *effervescent* seperti natrium bikarbonat, asam tartrat, dan asam sitrat.

Sistem *effervescent* ketika kontak dengan asam lambung maka akan membebaskan gas karbon dioksida yang akan terperangkap di dalam senyawa hidrokoloid yang mengembang. Sehingga menyebabkan sediaan akan mengembang (13,14)

Wei et al dalam Mamoru Fukuda et al meneliti sifat tablet mengapung yang berisi HPMC dan natrium bikarbonat. Gas karbon dioksida dilepaskan ketika tablet yang berisi natrium bikarbonat dicelupkan ke dalam cairan lambung buatan sehingga menyebabkan tablet mengambang (17).

b. Sistem *Noneffervescent*

Pada sistem *noneffervescent* menggunakan pembentuk gel atau senyawa hidrokoloid yang mampu mengembang, polisakarida dan polimer-polimer pembentuk matriks seperti polikarbonat, poliakrilat, polimetakrilat, dan polistirena. Metode formulasinya yaitu dengan mencampurkan obat dengan hidrokoloid pembentuk gel. Setelah pemberian maka sediaan ini akan mengembang ketika kontak dengan cairan lambung, masih berbentuk utuh dengan densitas bulk kurang dari satu. Udara yang terperap di dalam matriks yang mengembang mengakibatkan sediaan mampu mengembang, membentuk struktur yang mirip gel. Kemudian struktur gel bertindak sebagai reservoir untuk obat yang akan dilepaskan perlahan-lahan dan dikontrol oleh difusi melalui lapisan gel (13,14).

2. Sistem *Bio/Mucoadhesive*

Sistem *bio/mucoadhesive* merupakan suatu sistem yang menyebabkan tablet dapat terikat pada permukaan sel epitel lambung dan memperpanjang waktu tinggal di dalam lambung dengan peningkatan durasi kontak antara sediaan dan membran biologis. Konsep dasarnya adalah

mekanisme perlindungan pada gastrointestinal. Daya lekat epitel dari *mucin* diketahui dan telah digunakan dalam pengembangan GRDDS melalui penggunaan polimer *bio/mucoadhesive*. Perlekatan sistem penghantaran pada dinding lambung meningkatkan waktu tinggalnya terutama di tempat aksi (13).

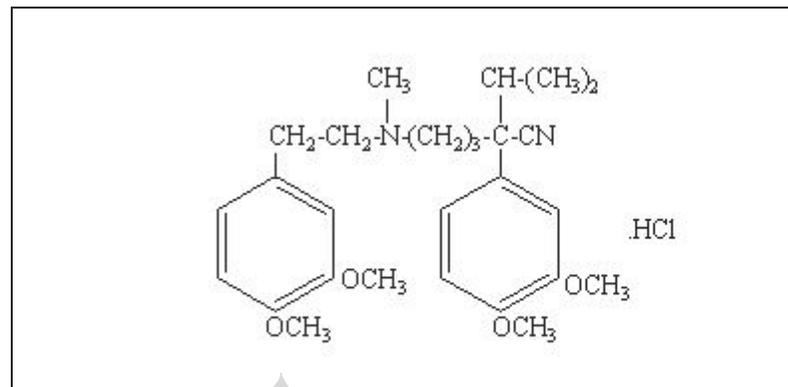
3. Sistem Mengembang/*Swelling system*

Merupakan suatu sediaan yang apabila berkontak dengan asam lambung maka sediaan akan segera mengembang sehingga ukurannya menjadi lebih besar dan tetap bisa bertahan di dalam lambung.

G. VERAPAMIL HCl (18, 19)

Verapamil HCl memiliki nama kimia 5-[(N-3,4-dimetoxypheetyl) -N-methylamino]-2-(3,4-di-methoxyphenyl)-2-isopropyl valeronitrile mono hydro chloride. Bobot molekul (BM) Verapamil HCl adalah 491,1.

Verapamil HCl mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Pemerianya berupa serbuk kristal berwarna putih, dengan titik leleh 140-144°C. Kelarutannya di dalam air adalah 1:20, di dalam etanol 1:25, di dalam kloroform 1:1,5; dan praktis tidak larut di dalam eter. Di dalam asam encer maka verapamil HCl mampu memberikan serapan pada panjang gelombang maksimum 278 nm.



Gambar 4. Rumus struktur Verapamil HCl (19)

Verapamil HCl merupakan obat antiangina golongan penghambat kanal kalsium. Mekanisme kerjanya adalah menghambat masuknya ion kalsium melewati *slow channel* yang terdapat pada membran sel atau sarkolema.

Sebagian dari dosis oral verapamil HCl akan dimetabolisme pada lintasan pertama di hati sehingga bioavailabilitas obat ini tidak begitu tinggi. Pada pemberian berulang, metabolime lintas pertama ini akan berkurang sehingga bioavailabilitas obat akan meningkat karena enzim metabolismenya mengalami kejenuhan. Pemberian secara berulang dari obat ini akan memperpanjang waktu paruh.

Absorpsi oral dari verapamil HCl adalah lebih dari 90% dan obat ini apabila diberikan dalam dosis tunggal akan memiliki waktu paruh 3-7 jam. Seperti obat yang lainnya, verapamil juga memiliki efek samping, yaitu konstipasi, nyeri kepala berdenyut, pusing, muka merah, edema perifer, blok

atrioventrikel, hipotensi, asistol, gagal jantung, syok kardiogenik, bradikardi sinus, sinus arrest.

Selain untuk pengobatan angina, verapamil juga diindikasikan untuk pengobatan hipertensi dan takiaritmia supraventrikular. Untuk mengobati angina dosis yang biasa diberikan adalah 3 x 80 – 120 mg sehari.

H. DISOLUSI

Disolusi adalah suatu proses melarutnya suatu zat padat sehingga menghasilkan suatu larutan. Pada dasarnya proses disolusi dikontrol oleh afinitas antara zat padat dengan pelarut atau medium yang digunakan (20, 21). Laju disolusi didefinisikan sebagai sejumlah obat yang berubah menjadi larutan persatuan waktu dengan kondisi cairan, suhu, dan komposisi pelarut yang telah distandarisasi (20).

Laju disolusi untuk sediaan padat, seperti sediaan yang berupa tablet akan dipengaruhi oleh beberapa faktor penting, diantaranya adalah (20, 21):

- a. Faktor yang berhubungan dengan sifat fisikokimia obat, seperti kelarutan, ukuran partikel, bentuk kristal, pKa, polimorfisme, higroskopisitas, koefisien partisi.
- b. Faktor yang berhubungan dengan bentuk sediaan.
- c. Faktor yang berhubungan dengan bahan-bahan formulasi yang digunakan.
- d. Faktor yang berhubungan dengan apparatus disolusi yang digunakan.

Profil dan kinetika pelepasan obat sangat penting karena keduanya menghubungkan reaksi obat secara *in vivo* dan *in vitro*, dengan cara membandingkan hasil profil farmakokinetika dengan pola profil disolusi (22). Beberapa model matematika dapat digunakan untuk menggambarkan kinetika proses pelepasan obat dari suatu sediaan. Model yang paling cocok dapat menggambarkan kinetika pelepasan obat dari suatu sediaan tersebut. Beberapa model matematika yang telah diusulkan oleh para ilmuwan diantaranya adalah (23):

a. Kinetika pelepasan orde nol

Kinetika ini menggambarkan sistem, di mana pelepasan obat selalu konstan dari waktu ke waktu dan tidak bergantung pada konsentrasinya.

$$Q_t / Q_0 = k_0 t$$

b. Kinetika pelepasan orde satu

Kinetika ini menggambarkan sistem, di mana pelepasan obat yang bergantung dari konsentrasinya.

$$\ln Q_t / Q_0 = k_1 t$$

c. Model Higuchi

Menurut model ini, pelepasan obat dari suatu matriks yang tidak larut berbanding langsung dengan akar waktu dan berdasarkan difusi Fickian.

$$Q_t / Q_0 = k_H t^{1/2}$$

d. Persamaan Korsmeyer-Peppas, yang digunakan untuk menjelaskan mekanisme pelepasan obat.

Peppas menggunakan nilai n untuk membedakan sifat mekanisme pelepasan obat. Jika nilai n kurang dari atau sama dengan 0,5 maka mekanisme pelepasan mengikuti difusi Fickian.

$$\ln Q_t/Q_0 = n \ln t + \ln k$$

Keterangan:

Q_t/Q_0 = fraksi obat yang dilepaskan pada waktu t .

k_0, k_1, k_H, k, k_{HC} = konstanta pelepasan obat.

n = eksponen difusi obat.

