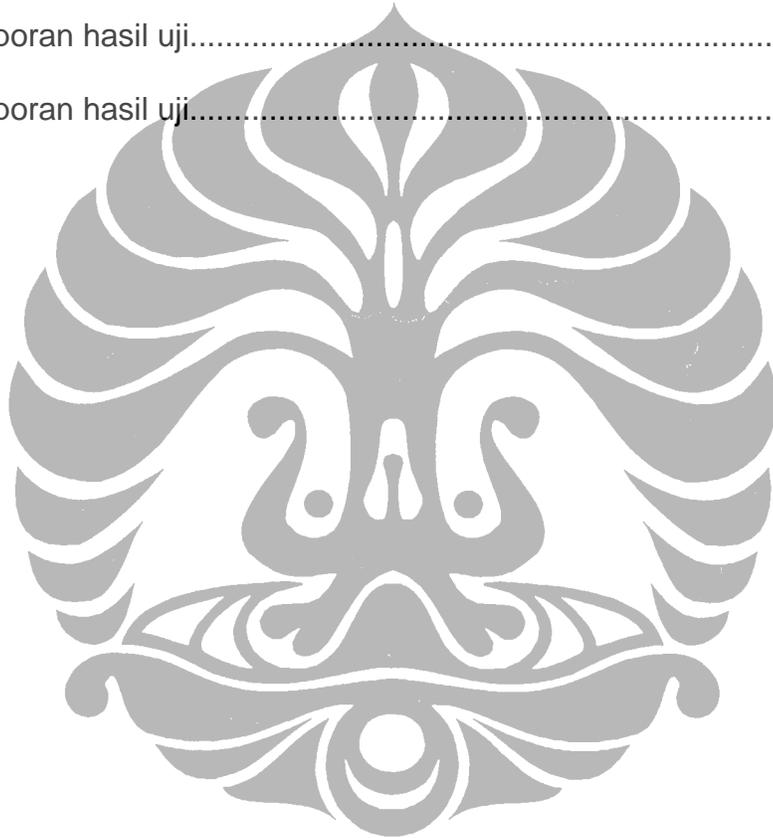


## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Hasil uji statistik anova kekerasan tablet .....	82
2. Hasil uji statistik anova waktu hancur tablet .....	84
3. Sertifikat analisa amoxicillin.....	86
4. Laporan hasil uji.....	87
5. Laporan hasil uji.....	88



# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. LATAR BELAKANG

Dalam upaya mencari bahan penolong yang relatif murah dan mudah diperoleh pada pembuatan tablet dengan metode cetak langsung, maka pada penelitian ini digunakan pati yang telah diolah menjadi pati pragelatinisasi dengan cara memanaskan suspensi pati di atas suhu gelatinisasinya kemudian dikeringkan. Pati pragelatinisasi terdiri dari gabungan granula pati utuh dan granula pati pecah yang membentuk granula lebih besar sehingga memiliki daya alir yang baik dan kompresibel serta dapat digunakan sebagai bahan penolong dalam pembentukan cetak langsung (1).

Swarday tahun 2005 melaporkan bahwa modifikasi pati singkong secara fisika dan kimia dengan membuat pati pragel singkong suksinat (PPSS) mempunyai karakter mudah mengembang dengan adanya cairan dan dapat membentuk gel yang baik. Berdasarkan hal itu kemungkinan PPSS dapat digunakan sebagai bahan pengikat dan penghancur dalam tablet yang diproses secara cetak langsung.

Oleh sebab itu, pada penelitian ini pragelatinisasi pati singkong suksinat diaplikasikan sebagai bahan pengikat dan penghancur pada pembuatan tablet yang diproses secara cetak langsung menggunakan bahan aktif amoxicillin sebagai model obat.

Amoxicillin digunakan dalam penelitian ini sebagai model bahan aktif karena amoxicillin merupakan antibiotik yang banyak digunakan untuk pengobatan infeksi oleh sebagian besar masyarakat Indonesia. Dengan adanya penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan keefektifan tablet amoxicillin.

Semakin cepat pecahnya, atau hancurnya suatu tablet dalam penggunaan, maka semakin cepat pula absorpsi yang dapat memberikan efek terapi pada penggunaannya. Di samping itu, persyaratan yang dinyatakan oleh Farmakope Indonesia edisi III maupun IV dan buku-buku standar farmasi lainnya terhadap kualitas tablet tidak boleh diabaikan.

## **B. TUJUAN PENELITIAN**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kemampuan pati pragel singkong suksinat sebagai penghancur dan pengikat dengan menggunakan amoxicillin sebagai model obat

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. TABLET

Tablet adalah sediaan padat kompak yang dibuat secara kempa cetak dalam suatu bentuk tabung pipih atau sirkular, kedua permukaannya rata atau cembung, mengandung satu jenis zat aktif atau lebih, dengan atau tanpa zat tambahan (2). Diantara beberapa bentuk sediaan farmasi yang ada, bentuk tablet masih menjadi pilihan konsumen karena beberapa alasan seperti :

1. Dosisnya tepat berdasarkan hasil uji keseragaman sediaan, baik uji keseragaman bobot maupun kandungan.
2. Mudah pengemasan dan distribusinya.
3. Mudah dibawa dan mudah pemakaiannya.
4. Obat lebih stabil karena bukan sediaan cair sehingga tidak terjadi hidrolisis selama penyimpanan.
5. Rasa dan baunya dapat ditutupi dengan penyalutan.

Secara umum ada 3 metode pembuatan tablet, yaitu granulasi basah, granulasi kering, dan cetak langsung.

##### a. Granulasi basah

Metode ini sangat cocok digunakan untuk zat aktif dan bahan tambahan yang tahan (tidak rusak) terhadap pemanasan dan kelembaban.

Pada metode ini digunakan bahan pembasah atau pelarut pengikat sebagai pengganti pengompakan. Setelah dibasahkan dilakukan proses pengayakan basah yang mengubah masa lembab menjadi kasar. Masa yang telah diayak dikeringkan dengan menggunakan oven dengan tujuan untuk menghilangkan pelarut yang dipakai dan mengurangi kelembaban. Setelah dikeringkan granul diayak kembali, kemudian ditambahkan bahan pelincir yang berfungsi sebagai fase luar. Setelah semua bahan tercampur maka granul siap untuk dicetak menjadi tablet sesuai ukuran yang diinginkan(3).

#### **b. Granulasi Kering**

Metode ini digunakan jika zat aktif tidak tahan terhadap pemanasan, kelembaban atau tidak tahan keduanya. Pada proses ini komponen-komponen tablet dikompakkan dengan mesin cetak tablet atau mesin khusus. Bila campuran serbuk pertama ditekan ke dalam *die* yang besar dan dikompakan dengan *punch* berpermukaan datar, massa yang diperoleh disebut *slug* dan prosesnya disebut *slugging*. *Slug* kemudian diayak dan diaduk dengan bahan pelincir untuk mendapatkan bentuk granul yang daya alir dan kompresibilitasnya lebih seragam dari campuran awal. Kemudian dicetak menjadi tablet yang diinginkan(3).

Keuntungan dari metode ini adalah dapat digunakan oleh zat aktif dan bahan tambahan yang tidak dapat dicetak menggunakan metode

granulasi basah dan cetak langsung. Sedangkan kekurangan dari metode ini adalah harus melalui dua kali tahap cetak tablet.

### c. Cetak Langsung

Cetak langsung adalah pembuatan sediaan tablet dengan mencetak langsung bahan aktif bersama bahan tambahan yang telah dicampur homogen. Keuntungan menggunakan metode ini dibandingkan metode lain adalah membutuhkan waktu yang lebih cepat, tidak melalui proses granulasi dan pengeringan, peralatan yang digunakan lebih sedikit. Prosedur yang digunakan pada cetak langsung pada dasarnya adalah penyaringan, pengadukan dan pencampuran. Namun, kerugian metode ini adalah zat aktif dan bahan tambahan yang akan dibuat dengan cara ini harus memiliki syarat seperti sifat aliran serbuk yang baik dan mudah dicetak (kompresibel).

Komposisi umum sediaan tablet meliputi :

#### 1) Pengisi (filler)

Pengisi adalah bahan tambahan yang diperlukan sebagai pemenuhan *bulk* atau massa tablet, khususnya untuk bahan berkhasiat dengan dosis kecil. Pengisi juga ditambahkan untuk memperbaiki daya kohesi sehingga dapat dikempa langsung atau dapat juga digunakan untuk memperbaiki aliran massa tablet. Beberapa bahan tambahan

yang umum digunakan sebagai pengisi untuk sediaan solid seperti laktosa, amilum, manitol, sorbitol, mikrokristalin selulosa.

Dalam formulasi tablet kali ini dipilih laktosa sebagai pengisi. Laktosa dibuat dari serum susu yang dipekatkan dan dibiarkan sampai menghablur. Laktosa merupakan serbuk kristal berwarna putih, tidak berbau dan berasa manis. Laktosa dipilih sebagai pengisi karena sifatnya yang relatif inert dan rasanya manis sehingga cocok untuk pembuatan tablet untuk menutupi rasa bahan aktif yang kurang enak atau pahit.

## 2) Pengikat (binder)

Pengikat merupakan bahan tambahan yang diperlukan untuk memberikan sifat kohesif terhadap granul sehingga dapat membentuk struktur yang kompak setelah pencetakan. Bahan pengikat menyatukan partikel ke dalam butiran granulat. Pemilihan pengikat tergantung daya kohesi atau ikat yang diinginkan untuk membentuk granul dan kompatibilitas dengan bahan lainnya. Bahan pengikat dapat ditambahkan dalam bentuk kering, pasta (mucilage), cairan atau larutan. Pembasah atau pelarut yang umum digunakan adalah air, pelarut organik seperti alkohol untuk penggunaan pengikat PVP (polivinil pirolidon).

Pati telah digunakan secara luas sebagai bahan pengikat tablet. Pati prigel juga telah banyak digunakan sebagai bahan pengikat pada

tablet dengan konsentrasi sebesar 5-20%(4). Dalam formulasi ini digunakan pengikat PPS dan PPSS yang konsentrasinya divariasikan untuk mendapatkan formula yang terbaik.

### 3) Penghancur (disintegrant)

Bahan penghancur ditambahkan untuk memudahkan menghancurkan sediaan ketika terjadi kontak dengan cairan saluran cerna. Penghancur bekerja dengan cara menarik air ke dalam tablet sehingga mengembang dan menyebabkan tablet pecah menjadi bagian-bagian. Syarat suatu bahan dapat digunakan sebagai penghancur antara lain memungkinkan terjadinya proses kapilarisasi cairan, mudah mengembang dan meningkatkan kemampuan pembasahan tablet.

Zat penghancur yang biasa digunakan adalah amilum dan derivatnya, selulosa dan derivatnya, alginat dan derivatnya, veegum, bentonit, asam basa organik,  $\text{NaHCO}_3$ , dan  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ .

Pada penelitian kali ini, akan digunakan modifikasi pati prigel singkong suksinat sebagai bahan penghancur pada tablet dengan berbagai konsentrasi. Diharapkan modifikasi pati secara fisika dan kimia ini dapat meningkatkan kemampuan pati sebagai penghancur pada tablet secara cetak langsung.

#### 4) Pelincir (glidant)

Glidant berfungsi meningkatkan daya alir granul dari *hoper* ke cetakan, mengurangi penyimpangan bobot tablet, dan meningkatkan ketepatan takaran atau dosis. Contoh glidant yang umum digunakan antara lain talkum, aerosil, dan Cab-O-Sil. Pada penelitian kali ini akan digunakan talk sebagai pelincir yang dapat juga berfungsi sebagai anti lekat. Konsentrasi yang digunakan adalah 2%.

#### 5) Pelicin (lubrikan)

Lubrikan berfungsi untuk mengurangi gesekan logam-logam dan mempermudah pengeluaran tablet dari alat pencetak. Contoh lubrikan yang sering digunakan adalah Ca/Mg stearat, asam stearat, paraffin, pati, peg dan stearil/setil alkohol. Dalam penelitian ini dipilih Mg stearat sebagai pelicin dengan konsentrasi 1%.

### **B. PATI**

Pati merupakan karbohidrat yang bergranul dan terdeposit dalam biji, umbi, akar, dan batang pada tumbuhan. Pati memiliki diameter yang bervariasi antara 2 – 100  $\mu\text{m}$ . Granul pati terdiri dari 77% pati, 1 % zat-zat seperti lipid, protein, dan mineral sisanya air(5). Jika dilihat di bawah mikroskop, bentuk dari granul pati spesifik pada setiap spesies tumbuhan. Oleh karena itu, asal pati dapat dengan mudah diidentifikasi dengan melihat bentuk granul pati di bawah mikroskop (Tabel 1).

Tabel 1. Diameter dan bentuk dari pati (6).

Pati	Diameter( $\mu\text{m}$ )	Bentuk spesifik
Kentang	50-150	Ovoid
Singkong	4-30	Topi baja
Terigu	2-40	Bulat
Maizena	5-30	Bulat, polyhedral

Kebanyakan pati merupakan campuran dari amilosa dan amilopektin, dimana masing-masing memiliki ukuran molekul yang berbeda. Perbedaan dasar antara rasio amilosa dan amilopektin yang terkandung dalam berbagai jenis pati dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Kandungan amilosa dan amilopektin pada pati(6,7).

Sumber Pati	% amilosa (w/w)	% amilopektin (w/w)
Jagung	28	72
Kentang	21	79
Gandum	28	72
Singkong	17	83
Sorgum	28	72
Beras	17	83
Sagu	27	73

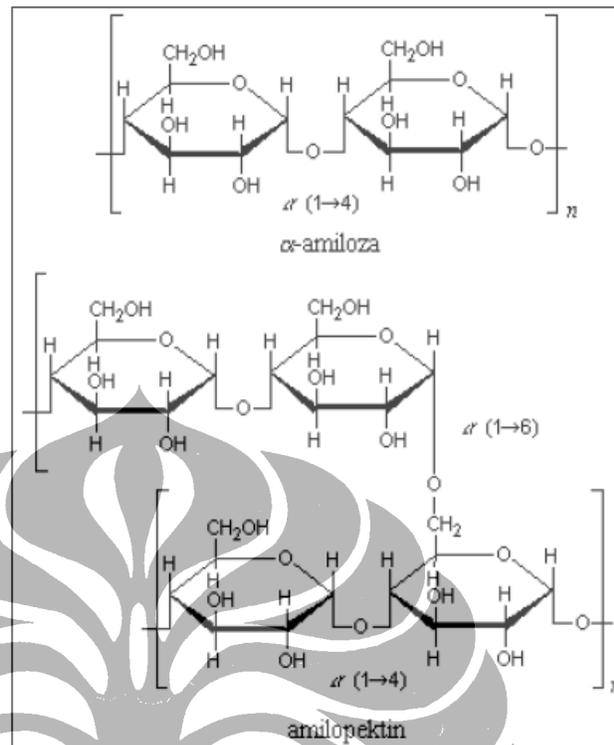
Amilosa adalah polimer rantai lurus, dalam fraksi ini satuan glukosa disambungkan secara khusus dengan ikatan  $\alpha$ -1,4-glikosida.

Jumlah satuan glukosa dapat beragam dalam berbagai pati dari beberapa ratus sampai beberapa ribuan. Keberadaan amilosa dalam air tidaklah stabil. Hal ini yang menyebabkan terjadinya peningkatan viskositas dan retrogradasi. Amilosa akan membentuk kompleks heliks dengan berbagai bahan seperti Iodium dan menghasilkan warna biru (8).

Amilopektin adalah polimer rantai bercabang. Ikatan pada rantai utama adalah  $\alpha$ -1,4 sedangkan ikatan pada titik cabang adalah  $\alpha$ -1,6. Tidak seperti amilosa yang mengandung ratusan bahkan ribuan satuan glukosa, amilopektin hanya mengandung 20 sampai 30 satuan glukosa. Amilopektin terikat lemah dengan Iodium dan menghasilkan warna merah(8).

Gugus OH pada amilosa dan amilopektin dapat disubstitusi dengan gugus lain dalam satu unit anhidroglukosa. Ada empat gugus OH yaitu gugus OH yang terdapat pada C-2, C-3, dan C-4 (merupakan gugus OH sekunder) dan C-6 yang merupakan gugus OH primer. Gugus OH pada C-2 lebih reaktif dibandingkan gugus lainnya (9).

Substitusi gugus OH pada bagian amilosa lebih tinggi 1,6 – 1,9 kali dibandingkan amilopektin. Amilosa ini berada pada bagian amorf, gugus OH pada bagian amorf dua kali lebih mudah disubstitusi dengan gugus lain per unit anhidroglukosa. Maka dalam proses asilasi amilosa akan lebih berperan untuk mensubstitusi dibandingkan gugus amilopektin(9).



Gambar 1. Struktur molekul amilosa dan amilopektin

### C. PATI SINGKONG

Pati singkong merupakan pati yang dapat diperoleh dari umbi akar *Mannihot utilissima pohl* (famili Euphorbiaceae). Serbuknya halus dan berwarna putih. Granul pati singkong praktis tidak larut di dalam air dingin dan alkohol. Granul pati berbentuk agak bulat atau bersegi banyak, terdiri dari butir besar dan kecil. Butir kecil memiliki diameter 5-10  $\mu\text{m}$ , sedangkan butir besar antara 20-35  $\mu\text{m}$ . Letak hilus di tengah dapat berupa titik, garis lurus atau bercabang 3 dan lamela tidak jelas(7).

Pati singkong diproses melalui beberapa tahap (10) :

(1) pengupasan dan pencucian umbi

- (2) pamarutan umbi sampai terbentuk bubur (suspensi)
- (3) penyaringan suspensi umbi untuk memisahkan serat dengan suspensi, kemudian suspensi pati yang telah disaring diendapkan selama 12 jam
- (4) endapan pati yang didapat dalam bentuk pasta dikeringkan dengan alat pengering sampai diperoleh kadar air <14%. Hasilnya disebut tepung kasar
- (5) tepung kasar digiling atau ditumbuk sampai halus (sekurang-kurangnya 80 mesh).

#### **D. MODIFIKASI PATI**

##### **1. PRAGELATINISASI**

Pati terpragelatinisasi merupakan pati yang telah mengalami proses gelatinisasi dan pengeringan secara cepat. Proses yang melibatkan air dan pemanasan tersebut mengakibatkan pecahnya sebagian atau seluruh granulanya. Pecahnya granul ini terjadi pada suhu gelatinisasi(11), pati singkong memiliki suhu gelatinisasi pada suhu 68°-92° C(7). Hasil dari proses gelatinisasi bersifat *irreversible*. Pati ini dapat larut dalam air dingin dan membentuk pasta atau gel dengan pemanasan.

Metode pembuatan berdasarkan rusaknya granula pati. Ada 2 macam pragelatinisasi yaitu pragelatinisasi sempurna dan pragelatinisasi sebagian. Pada pragelatinisasi sempurna pati dimasak pada suhu 62°-72°C dan mengandung air tidak kurang dari 42% berat pati. Sedangkan,

untuk metode pragelatinisasi sebagian, dispersi pati dilewatkan dalam air melalui drum panas sehingga massa mengering(5).

Metode pengeringan pada pembuatan pati pragelatinisasi ada beberapa macam (12):

a. *Spray-dry*

Pati yang dihasilkan berbentuk sferis, biasanya terdapat sel udara di tengah. Cara pembuatannya adalah dengan memasak pati dalam air kemudian pasta panas disemprotkan kedalam ruang pengering (*chamber*).

b. *Roll-dry*

Partikel yang dihasilkan tampak transparan, tipis, platelet yang tidak teratur, sebagian mirip pecahan kaca. Produk ini dimasak secara simultan dan dikeringkan diatas roll yang panas.

c. *Extruded or drum-dry*

Partikel yang dihasilkan lebih kental/tebal dan tidak beraturan dibandingkan hasil dari *roll-dried*. Suspensi pati dituangkan pada celah diantara drum dan kedua drum tersebut akan mengeringkan air sekaligus menekan massa pati sehingga menghasilkan serpihan-serpihan. Massa yang sudah dikeringkan kemudian digiling dan diayak untuk menghasilkan ukuran partikel yang diinginkan.

## 2. SUKSINILASI

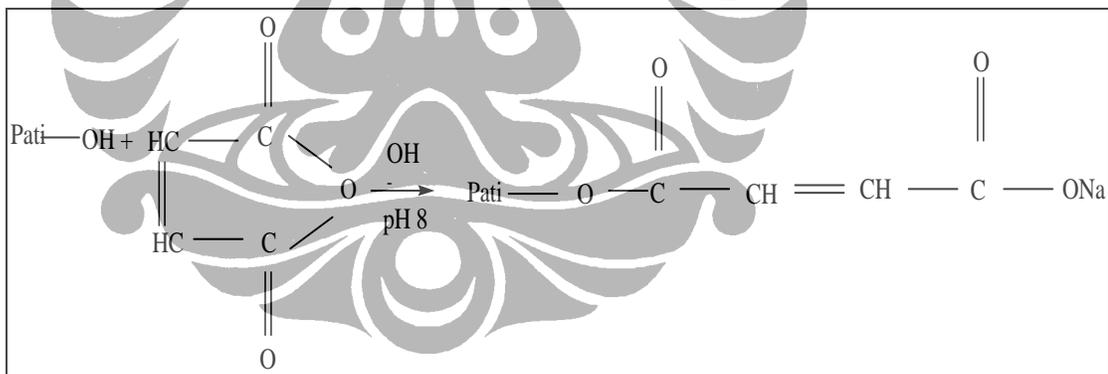
Pada modifikasi pati, pati diberi perlakuan tertentu dengan tujuan untuk menghasilkan sifat pati yang lebih baik, usaha ini bertujuan untuk memperbaiki sifat sebelumnya atau untuk mengubah beberapa sifat yang lainnya. Perlakuan tersebut dapat mencakup penggunaan panas, asam, alkali, zat pengoksidasi / bahan kimia yang akan menghasilkan gugus kimia yang baru / perubahan bentuk, ukuran serta struktur molekul pati. Pati yang telah dimodifikasi akan mengalami perubahan sifat sehingga dapat disesuaikan untuk keperluan tertentu.

Suksinilasi pati singkong merupakan salah satu cara memodifikasi pati secara kimia melalui reaksi esterifikasi antara pati dengan asam karboksilat, penggantian gugus hidroksil pati dengan anhidrida suksinat. Anhidrida suksinat merupakan suatu asam yang dapat terhidrolisis menjadi asam suksinat. Dalam hal ini, pati akan mengalami pragelatinisasi sebagian lalu direaksikan dengan anhidrida suksinat. Suksinilasi merupakan proses esterifikasi yang dilakukan dalam suasana basa (pH 8 – 10). Kondisi pH ini harus tetap terjaga karena terjadi pelepasan  $H^+$  dari anhidrida suksinat yang menyebabkan pH menjadi asam. Kontrol pH dilakukan dengan penambahan NaOH 0,8 N. Reaksi ini biasanya membutuhkan waktu sekitar 6-12 jam, kemudian suspensi pati dinetralkan kembali dengan penambahan asam lemah(5).

Reaksi ini dapat terjadi di dalam media air dengan dikatalisis oleh Na hidroksida / Na karbonat. Anhidrida suksinat akan bereaksi dengan

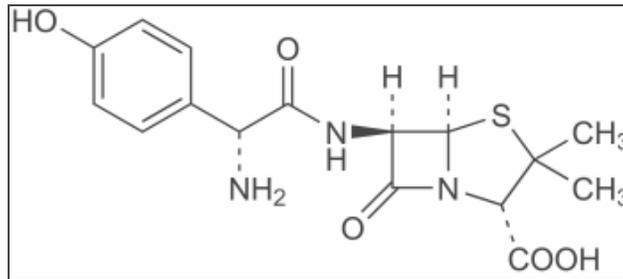
pati dan akan membentuk molekul ester parsial. Pati suksinat dikarakteristikan dengan kemampuannya yang mudah mengembang dalam air dingin dan memiliki suhu gelatinisasi yang lebih rendah.

Reaksi juga dapat terjadi dalam media anhidrat, akan tetapi reaksi pembentukan pati termodifikasi berjalan lambat dan tidak lengkap. Hal itu karena penetrasi pereaksi ke dalam granul pati ditahan oleh adanya ikatan hidrogen intermolekuler. Oleh karena itu, reaksi modifikasi pati terlebih dahulu dilakukan dengan mengembungkan granula pati untuk mengganggu ikatan hidrogen dan bereaksi dengan pati sebelum reformasi ikatan hidrogen kembali terjadi.



Gambar 2. Reaksi pembentukan pati pragelatinisasi

## E. AMOXICILLIN



Gambar 3. Rumus bangun Amoxicillin (13).

Zat berkhasiat umumnya terdapat dalam dosis kecil sehingga perlu zat tambahan. Untuk formula yang baik perlu memperhatikan sifat fisika dan kimia obat, sifat farmakokinetiknya dan bioavailabilitasnya.

Amoxicillin memiliki rumus molekul  $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$  dan berat molekul 419,45 g/mol. Berupa serbuk hablur berwarna putih. Sukar larut dalam air dan metanol; tidak larut dalam benzena, dalam karbon tetraklorida dan dalam kloroform. Tidak tahan terhadap cahaya dan kelembapan. Dalam sediaan umumnya dalam dosis 250 dan 500 mg (13,14).

Amoxicillin dilaporkan lebih aktif *in vitro* daripada ampisillin terhadap bakteri *Enterococcus faecalis*, *Helicobacter pylori*, dan *Salmonella*, tetapi kurang aktif terhadap bakteri *Shigella*. Amoxicillin diinaktivasi oleh beta laktamase dan dilaporkan terjadi resistensi silang antara amoxicillin dan ampisillin. Aktivitas spektrum amoxicillin dapat ditingkatkan dengan menggunakan inhibitor beta-laktamase seperti asam klavulanat. Asam klavulanat dilaporkan dapat meningkatkan

aktivitas dari amoxicillin terhadap bakteri tertentu yang umumnya tidak sensitif. Bakteri ini meliputi *Bacteroides*, *Legionella*, dan *Nocardia spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, dan *Pseudomonas pseudomallei*. Bagaimanapun juga *Ps. aeruginosa*, *Serratia marcescens*, dan bakteri gram negatif yang lain tetap resisten.

Amoxicillin resisten oleh inaktivasi dari asam lambung. Konsentrasi puncak plasma dari amoxicillin sekitar 5 µg/ml yang diamati setelah pemberian dosis 250 mg selama 1-2 jam. Adanya makanan dalam lambung tidak terlihat mengurangi jumlah obat yang diabsorpsi. Konsentrasi dari amoxicillin setelah injeksi intramuskular sama dengan hasil yang dicapai dari dosis oral.

Sekitar 20% amoxicillin terikat dengan protein plasma dan waktu paruh plasma sekitar 1-1,5 jam. Waktu paruh kemungkinan lebih lama pada bayi yang baru lahir, orang tua, dan bahkan pada pasien dengan gangguan ginjal waktu paruh dapat mencapai 7-20 jam. Amoxicillin didistribusikan secara luas pada konsentrasi yang bervariasi pada jaringan tubuh dan cairan. Amoxicillin dapat melewati plasenta; dalam jumlah kecil didistribusikan pada kelenjar susu.

Amoxicillin dimetabolisme menjadi asam *penicilloic* yang diekskresi ke dalam urine. Sekitar 60% pada pemberian oral dari amoxicillin diekskresi dalam bentuk utuh selama 6 jam melalui filtrasi glomerulus dan sekresi tubular. Konsentrasi pada urin sekitar 300 µg/ml pada pemberian

dosis 250 mg. Probenecid mengurangi ekskresi di ginjal. Amoxicillin dibersihkan melalui proses haemodialisis. Konsentrasi tinggi dilaporkan berada dalam kantung empedu; sebagian diekskresi dalam feses.

Amoxicillin merupakan analog 4- hidroksi ampicillin dan digunakan untuk pengobatan infeksi. Infeksi ini meliputi aktinomicosis, anthraks, infeksi saluran pernafasan, bronkhitis, endokarditis, gastro-enteritis (salmonella), gonorrhoea, infeksi mulut, pneumonia, tifus dan paratifus fever, dan infeksi saluran kencing. Inhibitor beta laktamase asam klavulanat memperlebar spektrum antimikroba amoxicillin dan preparasi kombinasi (amoxiclav) dapat digunakan ketika timbul sifat resisten dari amoxicillin, seperti pada pengobatan infeksi saluran pernafasan. Amoxicillin juga diberikan sebagai bagian dari regimen pengobatan untuk mengurangi infeksi *Helicobacter pylori* pada penderita peptik ulcer.

Amoxicillin diberikan per oral sebagai trihidrat dan injeksi garam sodium. Dosis normal untuk peroral sekitar 250-500 mg setiap 8 jam, atau 500-875 mg setiap 12 jam. Anak-anak sampai 10 tahun diberikan dosis sebesar 125-250 mg setiap 8 jam. Dosis regimen yang tinggi dapat digunakan untuk pasien infeksi saluran pernafasan yang akut.