

BAB II STUDI PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

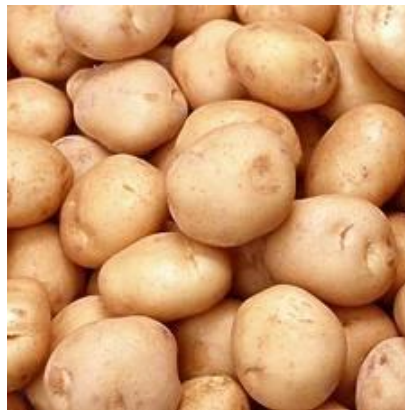
1. Kentang

Tanaman kentang diduga berasal dari Amerika Serikat terutama di pegunungan Andes di Peru dan Bolivia banyak terdapat tanaman kentang liar. Penanaman pertama kali di Indonesia dilakukan pada tahun 1750 di sekitar Cibodas-Pacet. Pada tahun 1923 tanaman kentang sudah menyebar ke daerah Indonesia lainnya⁽¹⁾.

a. Klasifikasi

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Divisi	: <i>Spermatophyte</i>
Sub divisi	: <i>Angiospermae</i>
Kelas	: <i>Dicotyledone</i>
Suku	: <i>Solanales</i>
Sub Suku	: <i>Solanaceae</i>
Marga	: <i>Solanum</i>
Spesies	: <i>Solanum tuberosum</i> , L. ⁽¹⁾ .

Gambar kentang dapat dilihat pada gambar berikut :



Gambar 1. *Umbi Kentang*⁽⁷⁾.

b. Deskripsi

Solanum atau kentang merupakan tanaman setahun. Tanaman kentang yang berasal dari biji memiliki akar tunggang yang berasal dari radikula, yang

tumbuh ke arah bawah dan dapat mencapai ke dalam 45 cm. Dari akar tunggang tersebut akan terbentuk akar-akar serabut. Setelah batang tanaman mencapai ukuran beberapa sentimeter, muncul stolon dari ketiak keping biji. Stolon ini tumbuh di dalam tanah, mendatar ke arah samping, dan pada saatnya nanti umbi akan tumbuh. Batang tanaman kentang berada di atas permukaan tanah dan berwarna hijau, kemerahan, atau ungu tua. Warna batang tersebut dipengaruhi oleh umur tanaman, lingkungan, kesuburan tanah, dan keadaan air di dalam tanah⁽¹⁾.

Tanaman kentang yang berasal dari umbi hanya memiliki akar serabut, berukuran kecil dan berwarna keputih-putihan. Stolon akan muncul dari ruas batang paling bawah, berwarna putih dan tumbuh di dalam tanah, mendatar ke samping dan akan terbentuk umbi yang berukuran besar. Umbi ini mengandung komponen utama 80% air, 18% pati dan 2% protein. Kulit umbi kentang sangat tipis, berwarna putih, kuning, merah atau ungu. Umbi kentang akan mengalami dorminasi antara 3 sampai 4 bulan⁽¹⁾.

Ada 4000 varietas kentang yang berbeda tetapi telah dikelompokkan besar dalam varietas standar atau yang terkenal baik dalam pertanian ataupun kuliner tertentu. Secara umum, varietas dikategorikan menjadi beberapa kelompok utama seperti *russets*, merah, putih, kuning (juga disebut Yukons), dan keungu-unguan. Sekitar 80% varietas tersedia secara komersial di Inggris⁽⁸⁾.

2. Amilum

Amilum merupakan homopolimer glukosa dengan ikatan α -glukosidik. Berbagai macam amilum tidak sama sifatnya, tergantung dari panjang rantai C-nya serta lurus atau bercabang rantai molekulnya. Amilum terdiri dari 2 fraksi yang dapat dipisahkan dengan air panas. Fraksi terlarut disebut dengan amilosa dan fraksi tidak terlarut disebut amilopektin⁽⁹⁾.

Amilum banyak ditemukan dalam biji sereal gandum (misalnya jagung, gandum, beras, sorgum), umbi (misalnya kentang), akar (misalnya singkong, ubi jalar), benih legume (misalnya kacang polong), buah (misalnya pisang hijau, apel mentah), dan batang (misalnya sagu)⁽²⁾. Amilum biasanya digunakan sebagai pengental, pengikat, perekat, *gelling agent*, enkapsulasi, *stabilizer*, *texturizer* dan bahan tambahan pengolahan lainnya. Amilum atau turunannya dapat digunakan

dalam makanan sebagai bahan utama atau aditif untuk mengoptimalkan pengolahan, kualitas produk dan penentuan waktu kadaluwarsa⁽¹⁰⁾.

Pati atau amilum yang sering digunakan di industri farmasi ada dua macam yaitu pati alami dan pati termodifikasi. Pati dalam bentuk alami (*native starch*) adalah pati yang dihasilkan dari sumber umbi-umbian dan belum mengalami perubahan sifat fisik dan kimia atau diolah secara fisika dan kimia. Pati ini banyak digunakan di industri makanan dan farmasi sebagai bahan pengisi (*filler*) dan pengikat (*binder*) dalam pembuatan tablet, pil dan kapsul⁽¹¹⁾.

3. Amilum Kentang

Pati kentang adalah pati yang diperoleh dari umbi *Solanum tubersum* L. (Familia dari *Solanaceae*). Pemerian dari amilum adalah serbuk halus putih tidak berbau. Amilum terdiri dari butiran bulat atau bulat seperti yang sangat kecil dan memiliki karakteristik yang beragam. Amilum merupakan golongan polisakarida berdasarkan bentuk ikatan α -glukosidik⁽⁹⁾.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Amrullah, pemeriksaan kualitatif amilum kentang adalah secara organoleptik amilum kentang berbentuk serbuk, berwarna putih, tidak berbau, tidak berasa. Amilum tersebut tidak larut air dan etanol. Identifikasi *iodium test* menghasilkan warna biru tua⁽⁶⁾. Amilum yang berikatan dengan *iodine* (I_2) akan memberikan warna biru, yang disebabkan oleh struktur molekul amilum yang berbentuk spiral sehingga akan mengikat I_2 . Amilum kentang secara mikroskopik merupakan butir tunggal, tidak beraturan hampir bulat, *hilus* konsentris dengan *lamella* di samping jelas terlihat. Amilum kentang pada penelitian sebelumnya digunakan sebagai bahan pengikat yang dibuat sebagai granul bersama bahan-bahan yang lain seperti bahan pengisi, penghancur, dan zat aktif parasetamol kemudian dilakukan uji fisik granul dari tablet parasetamol dengan bahan pengikat amilum kentang.

4. Bahan Pengikat

Kelompok bahan pembantu ini dimaksudkan untuk memberikan kekompakan dan daya tahan tablet. Oleh karena itu, bahan pengikat menjamin penyatuan beberapa partikel serbuk dalam sebuah butiran granulat. Demikian pula kekompakan tablet dapat dipengaruhi, baik oleh tekanan pencetakan maupun

bahan pengikat. Hendaknya diperhatikan bahwa kekompakan tablet dan kehancurannya merupakan suatu antipoda. Oleh sebab itu, sebaiknya bahan pengikat digunakan sesedikit mungkin. Bahan pengisi yang telah diuraikan sebelumnya juga dapat memenuhi fungsi bahan pengikat⁽³⁾.

Bahan pengikat memegang peranan yang sangat penting dalam pembuatan granul. Bahan ini akan menentukan keseragaman ukuran granul, kekerasan tablet, waktu hancur tablet, disolusi, *compressibility*, *density granul* dan kemungkinan terjadinya peristiwa migrasi bahan obat. Bahan pengikat dapat ditambahkan, baik dalam bentuk kering maupaun cairan dalam proses garnulasi basah ataupun menaikkan kekompakan kohesi bagi tablet cetak langsung. Namun demikian, bahan pengikat akan lebih efektif bila digunakan dalam garnulasi basah⁽⁴⁾.

5. Tablet

Tablet adalah bentuk sediaan yang paling banyak beredar karena secara fisik stabil, mudah dibuat, lebih menjamin kestabilan bahan aktif dibandingkan bentuk cair, mudah dikemas, praktis, mudah digunakan, homogen, dan reproduibel. Massa tablet harus mengalir dengan lancar agar dapat menjamin homogenitas dan reproduibilitas sediaan dan harus dapat terkompresi dengan baik agar diperoleh tablet yang kuat, kompak, dan stabil selama penyimpanan dan distribusi. Metode granulasi banyak dipilih dengan tujuan memperbaiki sifat alir dan kompresibilitas massa tablet⁽¹²⁾.

Tujuan tablet melalui desain dan pabrikasi adalah untuk memberikan obat yang digunakan secara peroral dalam bentuk, dalam jumlah dan waktu yang tepat ditempat yang mempunyai integritas kimia yang dilindungi. Proses pabrikasi memberikan efek yang berarti pada kemanjuran dari obat yang akan diberikan, karena diperhatikan sifat fisik kimia dari obat yang akan diformulasikan, desain fisik yang sebenarnya serta proses pabrikasi dan uji kimia lengkap. Oleh karena itu tablet yang baik harus memenuhi kriteria sebagai berikut⁽¹³⁾ :

- 1) Harus merupakan produk yang menarik dan mempunyai identitasnya sendiri serta bebas dari serpihan, keretakan, pelunturan atau pemucatan dan kontaminasi.
- 2) Sanggup menahan goncangan mekanik selama produksi dan pengepakan.

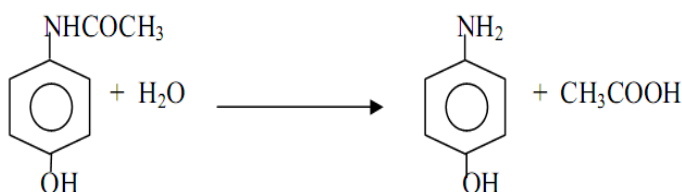
- 3) Mempunyai kestabilan kimia dan fisika untuk mempertahankan kelengkapan fisiknya sepanjang waktu.
- 4) Dapat melepas zat berkhasiat kedalam tubuh dengan cara yang dapat diramalkan.
- 5) Harus stabil secara kimia sepanjang waktu sehingga tidak memungkinkan terjadi pemalsuan atau penurunan mutu zat berkhasiat.
- 6) Tablet merupakan salah satu bentuk sediaan farmasi yang sangat populer, dimana hampir sebagian besar bentuk sediaan farmasi terdapat dalam bentuk tablet, yaitu sekitar 60%.

6. Parasetamol

Parasetamol merupakan kristal putih, tidak berbau atau serbuk kristalin dengan rasa pahit. Jarak lebur 169°C - 172°C . Kelarutannya adalah 1 gram dapat larut kira-kira 70 ml air pada suhu 25°C , 1 g larut dalam 20 ml air mendidih, dalam 70 ml alkohol, dalam 13 ml aseton, dalam 50 ml kloroform, dalam 40 ml gliserin dan dalam 9 ml propilenglikol. Tidak larut dalam benzen dan eter dan larut dalam alkali hidroksida. Larutan jenuh mempunyai pH kira-kira 6 dan pKa 9,51⁽¹⁴⁾.

Parasetamol (acetaminophen atau N-asetil-pamilnophenol) adalah obat analgesik yang sangat banyak digunakan dalam berbagai bentuk sediaan. Sediaan yang paling umum digunakan adalah tablet, umumnya mengandung 500 mg parasetamol per tablet. 4 – aminofenol (P-aminofenol atau 4AP) adalah produk utama degradasi hidrolitik parasetamol untuk batasan terendah dari 500 ppm (0,005% b/b) dalam suatu obat yang tercantum dalam *the European United States, British and German Pharmacopies*⁽¹⁵⁾.

Jalur degradasi yang menyebabkan asetaminofen tidak stabil adalah peristiwa hidrolisis yang memecah parasetamol menjadi p-aminofenol dan asam asetat⁽¹⁴⁾.



Gambar 2. Reaksi hidrolisis parasetamol⁽¹⁴⁾.

7. Metode Pembuatan Tablet

a. Metode kempa langsung

Terdapat beberapa bahan yang memiliki sifat kompatibilitas atau kompresibilitas (kemampuan untuk bisa dicetak) yang tinggi serta memiliki sifat alir yang baik. Pada proses pembuatan tablet dengan metode cetak langsung, campuran obat dan semua bahan tambahan (pengisi, penghancur, pelincir) dicampur kemudian dicetak⁽⁴⁾. Keuntungan metode cetak langsung adalah kontrol yang lebih baik dan lebih mudah pengerjaannya⁽¹⁶⁾. Metode ini dapat mengurangi terjadinya *capping*, karena dapat mengeluarkan udara dari pengisi pada serbuk ringan membuatnya lebih rapat dan memungkinkan mengalir dengan tetap sempurna ke dalam rongga cetakan.

b. Metode granulasi basah

Metode granulasi basah merupakan metode tertua yang paling luas dan paling banyak digunakan dalam proses pembuatan tablet. Hal tersebut disebabkan oleh karena hampir semua bahan obat dapat dicetak dengan metode ini dan memenuhi semua persyaratan tablet dengan baik. Tujuan granulasi adalah untuk meningkatkan waktu aliran campuran dan atau kemampuan kempa⁽⁴⁾.

Proses –proses dalam granulasi basah yaitu

- 1) Pengayakan dan pencampuran serbuk
- 2) Penambahan larutan bahan pengikat ke campuran serbuk untuk membentuk massa dengan ukuran yang cukup basah (plastis)
- 3) Pengayakan dengan ukuran granul yang sesuai
- 4) Pengeringan
- 5) Pengayakan kering
- 6) Penambahan pelincin, bahan penghancur, atau bahan tambahan lainnya.
- 7) Pengemoan atau penabletan⁽⁴⁾.

Keuntungan metode granulasi basah:

- 1) Terbentuknya granul sehingga akan membasahi sifat alir dan kompatibilitas, proses kompaksi lebih mudah karena pecahnya granul membentuk permukaan baru yang lebih aktif.

- 2) Obat-obat dosis tinggi yang mempunyai sifat alir dan kompresibilitas jelek.
- 3) Untuk bahan dengan dosis rendah dengan pewarna, maka distribusi lebih baik dan menjamin keseragaman isi zat aktif.
- 4) Memperbaiki *dissolusi* obat yang bersifat hidrofob⁽⁴⁾.

Kekurangan metode granulasi basah:

- 1) Proses lebih panjang dibandingkan dengan 2 metode lainnya sehingga secara ekonomi lebih mahal.
- 2) Peralatan yang digunakan lebih banyak sehingga secara otomatis lebih banyak personel yang dibutuhkan.
- 3) Tidak bisa digunakan untuk obat-obat yang sensitif terhadap kelembaban dan pemanasan.
- 4) Inkompatibilitas antar komponen di dalam formulasi akan diperbesar, terutama untuk obat-obatan campuran (multivitamin)⁽⁴⁾.

c. Granulasi kering

Metode granulasi kering merupakan salah satu metode pembuatan tablet yang efektif terutama pada dosis efektif terlalu tinggi untuk pencetakan langsung, dan obatnya peka terhadap pemanasan, kelembaban atau keduanya⁽⁴⁾.

Pada proses pembuatan, komponen-komponen tablet dikompakkan dengan mesin tablet atau mesin khusus. Setelah serbuk dicampur, campuran serbuk ditekan ke dalam *die*, yang besar dan dikompakkan dengan *punch* berpermukaan datar. Massa yang diperoleh diayak dan diaduk untuk mendapatkan bentuk granul yang daya mengalirnya lebih seragam dibandingkan serbuk (bahan) awal. Kemudian dicampur dengan bahan pelicin dan bahan penghancur selanjutnya dikempa⁽⁴⁾.

Kelebihan metode granulasi kering dibandingkan metode granulasi basah adalah peralatan dan ruang yang dibutuhkan lebih sedikit, tidak memerlukan bahan pengikat, prosesnya lebih cepat sehingga energi yang dibutuhkan lebih kecil dan lebih murah, dapat digunakan untuk obat-obat yang sensitive terhadap kelembaban dan pemanasan. Kekurangan metode granulasi kering adalah dibutuhkan mesin tablet bertekanan tinggi, distribusi

warna tidak homogen, timbul banyak debu, dan berpotensi meningkatkan kontaminasi⁽⁴⁾.

8. Stabilitas

Stabilitas merupakan kemampuan suatu produk untuk bertahan dalam batas yang ditetapkan sepanjang periode penyimpanan dan penggunaan. Uji stabilitas dimaksudkan untuk menjamin kualitas produk yang telah diluluskan dan beredar dipasaran. Dengan uji stabilitas dapat diketahui pengaruh parameter parameter stabilitas produk sehingga dapat ditetapkan tanggal kadaluwarsa⁽⁵⁾.

Studi stabilitas bertujuan untuk memberikan bukti mengenai mutu bahan baku atau produk. Studi stabilitas obat digunakan untuk menetapkan cara penyimpanan obat yang direkomendasikan, periode evaluasi ulang, masa edar obat serta kelebihan jumlah yang perlu ditambahkan pada suatu formula produk obat⁽¹⁷⁾. Selain itu, untuk memperoleh informasi yang diperlukan untuk menentukan masa edar produk farmasi dalam wadah aslinya dan untuk menentukan kondisi penyimpanan⁽¹⁸⁾. Stabilitas suatu obat berpengaruh terhadap efek terapi yang ditimbulkan, hal ini terjadi bila ada kestabilan pada obat tertentu (perbandingan merek dagang).

Stabilitas obat biasanya dinyatakan sebagai lama waktu, yang kemudian dapat digunakan untuk menentukan waktu kadaluarsa atau tanggal “habis pakai”. Stabilitas kimia obat dapat ditentukan dengan menggunakan kinetika kimia, dan saat menetapkan stabilitas obat, orde reaksi dan laju reaksi harus diteliti. Sebagian besar obat dan eksipien terurai pada reaksi orde nol dan orde pertama. Stabilitas kimia suatu obat menentukan waktu penyimpanan dan tanggal kadaluwarsa obat itu pada suhu yang ditentukan, yang dapat berubah akibat perubahan suhu⁽⁵⁾.

Stabilitas dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor yaitu suhu, udara, pelarut, kelembaban, cahaya dan katalisis. Kecepatan berbagai reaksi bertambah kira-kira dua atau tiga kalinya tiap kenaikan 10°C. Pengaruh temperatur terhadap laju degradasi diberikan dengan persamaan yang pertama kali dikemukakan oleh Arrhenius⁽¹⁹⁾:

$$k = Ae^{-E_a/RT} \dots\dots\dots(1)$$

atau

$$\text{Log } k = \text{Log } A - \frac{E_a}{2,303RT} \dots\dots\dots (2)$$

Keterangan : E_a = Energi aktivasi
 R = konstanta gas
 T = temperature

Peramalan stabilitas produk dapat diperoleh dengan cepat pada temperatur penyimpanan yang dinaikkan. Dalam hal ini bertujuan untuk mempercepat degradasi produk dalam waktu singkat. Cara yang digunakan untuk menyatakannya adalah pertimbangan yang diajukan oleh Arrhenius⁽²⁰⁾.

Orde reaksi dapat ditentukan dengan beberapa metode, yaitu:

a. Metode Substitusi

Data yang terkumpul dari hasil pengamatan jalannya suatu reaksi didistribusikan ke dalam bentuk integral dari persamaan berbagai orde reaksi. Jika persamaan itu menghasilkan harga k (tetapan laju reaksi) yang konstan dalam batas variasi eksperimental, maka reaksi dianggap mengikuti orde reaksi tersebut⁽¹⁹⁾.

b. Metode Waktu Paro ($t_{1/2}$)

Untuk reaksi orde nol waktu paro berbanding lurus dengan kadar awal (D_0) yaitu $t_{1/2} = D_0/k$, waktu paro reaksi orde satu tidak bergantung pada kadar awal sehingga harga $t_{1/2} = 0,693/k$. Sedangkan reaksi orde dua dengan jenis reaktan yang sama harga $t_{1/2} = 1/D_0.k$ ⁽¹⁹⁾.

c. Metode Grafik

Orde reaksi dapat ditentukan dengan menggunakan metode grafik yaitu dengan mencari harga koefisien korelasi r yang mendekati nilai ± 1 . Jika konsentrasi diplot terhadap t dan didapat garis lurus, maka reaksi adalah orde nol. Reaksi dikatakan orde pertama apabila $\log$ konsentrasi terhadap t menghasilkan garis lurus. Suatu obat mengikuti orde reaksi dua $1/\text{konsentrasi}$ diplot t menghasilkan garis lurus. Plot data ke dalam bentuk grafik dapat digunakan untuk mengetahui orde reaksi. Jika kadar obat yang masih utuh diplotkan terhadap waktu (t) dan kurva yang didapatkan berupa garis lurus, maka orde reaksi dan reaksi itu adalah orde nol⁽¹⁹⁾.

Dari orde reaksi maka didapatkan persamaan orde reaksi. Dari persamaan orde reaksi dapat dihitung harga tetapan laju degradasi parasetamol

dan waktu kadaluwarsa. Untuk mengetahui harga tetapan laju degradasi (k) pada suhu kamar (25°C) digunakan plot Arrhenius, yaitu dibuat kurva hubungan antara $1/T(^{\circ}\text{K})$ dengan $\log k$. Dengan melakukan ekstrapolasi dari kurva Arrhenius maka besarnya k dapat ditentukan sehingga dapat digunakan untuk mengetahui waktu kadaluwarsa (t_{90})⁽¹⁹⁾.

B. Landasan Teori

Parasetamol merupakan obat analgesik antipiretik yang banyak tersedia dalam bentuk sediaan tablet⁽²¹⁾. Tablet parasetamol tidak dapat dibuat dengan kempa langsung karena sifat alir dan kompatibilitas parasetamol yang tidak memenuhi persyaratan kempa langsung sehingga dibuat dengan metode granulasi basah menggunakan bahan pengikat dalam bentuk larutan atau mucilago. Amilum yang didapatkan dari tanaman kentang pada penelitian sebelumnya diketahui dapat berfungsi sebagai bahan pengikat pada tablet parasetamol⁽⁶⁾. Amilum kentang yang dibuat dalam bentuk mucilago akan membentuk jembatan antar partikel pada serbuk sehingga memperbaiki sifat alir dan kompatibilitas sehingga menghasilkan tablet yang bagus⁽⁴⁾. Stabilitas sediaan merupakan parameter yang sangat penting untuk mempertahankan kualitas obat. Stabilitas dipengaruhi oleh interaksi antara zat aktif dengan eksipien atau eksipien dengan eksipien⁽⁴⁾. Pada proses granulasi dengan pengeringan kemungkinan terjadi interaksi antara parasetamol dengan amilum kentang sehingga dapat mengganggu stabilitas sediaan dan mempengaruhi waktu kadaluwarsa tablet parasetamol. Sediaan tablet memiliki persyaratan waktu kadaluwarsa minimal 2 tahun⁽²²⁾. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh amilum kentang terhadap waktu kadaluwarsa tablet parasetamol.

C. Hipotesa

Amilum kentang sebagai bahan pengikat akan mempengaruhi waktu kadaluwarsa tablet parasetamol.