

## BAB I PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Indonesia merupakan negara yang melimpah sumber daya alamnya. Keragaman sumber daya alam tersebut berkorelasi langsung dengan keragaman kimia yang memiliki potensi yang sangat besar bagi pengembangan obat. Obat memiliki peranan penting dalam pelayanan kesehatan yang dapat digunakan dalam meningkatkan derajat kesehatan masyarakat. Dewasa ini, Indonesia sudah mampu memenuhi kebutuhan obat sendiri, hampir 90% kebutuhan obat berasal dari produk dalam negeri, namun industri farmasi di Indonesia masih sangat tergantung dengan bahan baku impor, hampir 96% bahan baku yang digunakan industri farmasi masih impor [1].

Kapsul sebagai *drug delivery system* dalam dunia farmasi sudah banyak digunakan sejak lama. Dalam pengembangannya, modifikasi *swelling*, *cracking*, hingga mekanisme pelepasan obat sudah banyak dilakukan [2]. Beberapa macam metode *drug delivery* diantaranya secara oral, parenteral, lokal, rektal, transdermal dan inhalasi [3].

Pemberian obat secara oral yaitu pemberian obat secara langsung melalui mulut, sedangkan parenteral yaitu pemberian obat melalui suntikan. Pemberian obat secara lokal yaitu obat diteteskan atau dioleskan secara langsung seperti obat tetes mata dan rektal yaitu pemberian obat melalui dubur. Transdermal yaitu pemberian obat melalui permukaan kulit seperti plester dan inhalasi yaitu pemberian obat dengan cara dihirup maupun disemprotkan melalui hidung atau mulut [4]. Diantara macam-macam metode *drug delivery*, metode *drug delivery* secara oral merupakan metode yang paling diminati di masyarakat karena cara pemberian obat yang mudah, aman dan praktis [3]. Bentuk-bentuk obat yang dapat diberikan secara oral antara lain kapsul, tablet, sirup dan puyer. Pemberian obat tersebut disesuaikan dengan kebutuhan.

Kapsul berada pada urutan pertama dalam pengembangan obat karena dinilai lebih sederhana untuk dalam produksinya dibandingkan dengan sediaan oral lainnya. Kapsul juga memiliki bioavailabilitas yang biasanya tinggi dan mirip seperti immediate-release tablet (tablet lepas segera). Cangkang kapsul dapat terlarut dengan cepat setelah kontak dengan cairan gastrointestinal (GI) yang kemudian dapat melepaskan isi dari kapsul tersebut [5].

Kapsul memiliki banyak kelebihan jika dibandingkan dengan sediaan oral lainnya seperti kombinasi bahan bervariasi sesuai kebutuhan pasien, dosis lebih tepat, bentuk sediaan kapsul mudah ditelan serta bahan-bahan obat yang memiliki sifat yang tidak menyenangkan seperti rasa yang pahit dan bau yang menyengat dapat ditutupi oleh cangkang kapsul, sehingga bentuk sediaan kapsul banyak dipilih masyarakat sebagai solusi untuk menutupi kekurangan dari sifat-sifat bahan obat yang tidak disukai banyak orang untuk meningkatkan kepatuhan minum obat masyarakat, dan release dalam waktu yang sesuai [6].

Kapsul secara umum terbuat dari gelatin. Gelatin merupakan produk hasil hidrolisis kolagen [7]. Gelatin yang beredar dimasyarakat berasal dari beberapa bahan seperti kulit dan tulang sapi, kulit babi, dan juga dari duri ikan. Pada tahun 1999, gelatin yang beredar di masyarakat 28,7% berasal dari kulit sapi, 41,4% berasal dari kulit babi, 29,8% berasal dari tulang sapi, dan sisanya berasal dari ikan [8]. Pada tahun 2011, gelatin yang beredar di masyarakat 80% berasal dari kulit babi, 15% berasal dari kulit sapi, dan 5% berasal dari tulang babi, tulang sapi, unggas, dan ikan [9]. Sedangkan pada tahun 2012, produksi gelatin yang beredar dalam masyarakat 90% berasal dari babi [10]. Peningkatan produksi gelatin dari babi inilah yang menjadikan kekhawatiran di masyarakat. Seperti yang kita ketahui, masyarakat di Indonesia khususnya mayoritas beragama Islam yang mengharamkan segala bentuk produk dari babi, sehingga masyarakat menjadi ragu untuk mengkonsumsi obat dalam bentuk kapsul dan menjadi enggan untuk berobat. Sebagaimana disebutkan dalam ayat Al-qur'an sebagai berikut :

إِنَّمَا حَرَّمَ عَلَيْكُمُ الْمَيْتَةَ وَالدَّمَ وَلَحْمَ الْخِنْزِيرِ وَمَا أُهْلَ بِهِ لِغَيْرِ اللَّهِ  
فَمَنْ اضْطُرَّ غَيْرَ بَاغٍ وَلَا عَادٍ فَلَا إِثْمَ عَلَيْهِ إِنَّ اللَّهَ غَفُورٌ رَحِيمٌ

Artinya : “Sesungguhnya Dia hanya mengharamkan atasmu bangkai, darah, daging babi, dan (daging) hewan yang disembelih dengan (menyebut nama) selain Allah. Tetapi barangsiapa terpaksa (memakannya), bukan karena menginginkannya dan tidak (pula) melampaui batas, maka tidak ada dosa baginya. Sungguh, Allah Maha Pengampun, Maha Penyayang.” (QS. Al Baqarah: 173).

Sebagaimana pula hadist shohih yang berbunyi :

عَنْ أَبِي هُرَيْرَةَ أَنَّ رَسُولَ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ قَالَ إِنَّ اللَّهَ حَرَّمَ الْخَمْرَ وَتَمَنَّهَا وَحَرَّمَ الْمَيْتَةَ وَتَمَنَّهَا وَحَرَّمَ الْخِنْزِيرَ وَتَمَنَّهُ

Artinya : Dari Abu Hurairah bahwasanya Rasulullah shallallahu ‘alaihi wa sallam bersabda: “Sesungguhnya Allah telah mengharamkan khamr dan hasil penjualannya dan mengharamkan bangkai dan hasil penjualannya serta mengharamkan babi dan hasil penjualannya.” (HR. Abu Daud).

Hadist dan ayat tersebut jelas menerangkan bahwa babi dan apapun hasilnya adalah haram untuk dikonsumsi.

Pada umumnya, cangkang kapsul gelatin banyak digunakan di pasaran karena material dalam pembuatannya murah dan mudah diproduksi. Namun, material cangkang kapsul gelatin ini memiliki kelemahan yaitu kurang stabil dalam lingkungan berair sehingga waktu *swelling* dan *cracking* cenderung sangat cepat dan menyebabkan efek efikasi obat [11].

Modifikasi cangkang kapsul gelatin dapat berupa penambahan *crosslinker* guna meningkatkan ketahanan mekanik suatu kapsul. *Crosslinker* merupakan suatu metode dalam mengurangi kelarutan membran dalam air [12]. Selain itu, modifikasi kapsul berupa pembentukan dan penggunaan polimer yang sesuai. Kapsul terus mengalami perkembangan yang cepat dengan berbagai modifikasi dalam hal

komposisi dan zat aditif yang ditambahkan. Bahan yang digunakan dalam *drug delivery system* harus *biodegradable* dan memiliki *biokompabilitas* tinggi [13].

Polimer telah banyak digunakan sebagai bahan pembuat material *drug delivery system* [14]. Berdasarkan kemampuannya untuk terdegradasi, *drug delivery system* dapat diklasifikasikan menjadi material polimer *nondegradable* dan polimer *biodegradable*. Polimer *biodegradable* banyak dipilih sebagai *drug delivery system* agar aman dikonsumsi [15].

Polimer alam yang berpotensi menjadi material *drug delivery system* adalah pati. Pati yang digunakan adalah Pati garut yang mengandung kadar pati, amilosa, amilopektin, gula pereduksi, pati resisten dan daya cerna pati masing-masing sebesar 98,10%; 24,64%, 75,36%, 4,94%, 2,12% dan 84,35%. Analisis proksimat pati garut mengandung air 11,48%, abu 0,34%, lemak 0,68% dan protein 0,24%. Menurut Biro Pusat Statistik (2014), produksi tanaman singkong di Indonesia pada tahun 2013 mencapai 23.936.921 ton. Produksi pati yang tinggi, penanamannya yang mudah dan mudah didapatkan di Indonesia menjadikan Pati Garut sangat potensial dijadikan sebagai bahan baku pembuat cangkang kapsul. Pati merupakan homopolimer glukosa dengan ikatan  $\alpha$ -glikosidik yang terdiri dari dua fraksi yaitu amilopektin dan amilosa. Amilopektin memiliki sifat alir dan daya kopresibilitas yang kurang baik, tetapi memiliki sifat granuler yang mengembang dan daya pengikat yang baik, sehingga sangat berpotensi untuk dimanfaatkan sebagai bahan baku pembuatan cangkang kapsul pengganti gelatin. Pati garut juga dapat dijadikan sebagai makanan bagi anak yang menyandang penyakit autisme dan makanan diet bagi orang tua lanjut usia dan pasien yang dalam masa penyembuhan. Di samping sebagai bahan pangan, pati garut juga digunakan sebagai bahan baku non-pangan, seperti digunakan di industri kosmetik, lem, alkohol, dan tablet yang diinginkan bersifat mudah larut [16].

Penelitian tentang *drug delivery system* menggunakan pati telah dilakukan oleh Wanget al., (2010), Zhang et al., (2013), Lopez et al., (2013) dan Hosseiniet al.,(2014), Fakharianet al., (2015), Marto et al., (2015), Lozano-Vazquez et al.,(2015) dan Mary and Sasikumar, (2015). Dalam penelitiannya, Wan g et al.,

(2010) menggunakan komposit polimer Pati - Alginat sebagai bahan material lokal *drug delivery system* menggunakan bantuan *crosslinker*  $\text{CaCl}_2$ . Variasi rasio komposisi Pati - Alginat yang digunakan adalah (90:10), (70:30), (50:50) dan (30:70) dan penambahan  $\text{CaCl}_2$  : etanol sebesar 50 : 50. Uji kontrol *release* obat meningkat seiring dengan meningkatnya komposisi pati di dalam komposit Pati - Alginat. Hal ini menunjukkan potensi pati yang sangat besar dalam *drug delivery system*.

Lopez et al., pada tahun 2013 menguji *release* antioksidan tumbuhan *yerba mate*, sejenis tanaman yang tumbuh di Amerika Selatan yang dikemas dalam kapsul yang dibuat dari Pati - Alginat. Karakterisasi yang dilakukan yaitu uji porositas, *swelling air* dan uji SEM untuk alginat dan komposit dari Pati - Alginat. Pada hasil *swelling*, komposit Pati - Alginat memberikan hasil *swelling* yang stabil daripada alginat saja dan porositas kapsul alginat menurun seiring dengan meningkatnya pati yang ditambahkan. Namun dalam penelitian ini hasil *release* kurang maksimal dan cenderung cepat karena kapsul yang dihasilkan terlalu tipis dengan porositas yang cukup tinggi. Hal ini mungkin dikarenakan tidak adanya *crosslinker* yang ditambahkan sehingga tidak adanya penghubung antara pati dan alginat yang menyebabkan ketahanan mekanik rendah.

Modifikasi materi *drug delivery system* terbaru dengan pati dan alginat dilakukan oleh Mary and Sasikumar (2015). Dalam penelitiannya, *drug delivery* diuji kinetika *release* dari antibiotik *ciprofloxacin hydrochloride* dengan cara *in vitro*. Variasi komposisi yang digunakan yaitu (1:1), (1:2), (1:3) dan (1:4). Setelah diamati selama 2 jam, hasil *release* tercepat yaitu pada komposisi pati – alginat 1:1 sebesar 65% dan *release* terlama yaitu pada perbandingan 1:4.

Selain pati, salah satu material pembuatan *drug delivery system* yang sering digunakan adalah Karagenan. Karagenan dikenal dengan biopolimer yang serbaguna dan digunakan dalam berbagai aplikasi. Karagenan digunakan dalam sistem penghantaran obat terutama dalam pembuatan *mikrokapsul*, *beads*, dan *nanopartikel*. Berdasarkan muatan negatif, karagenan umumnya digunakan dalam kombinasi dengan polimer bermuatan kationik atau kationik polielektrolit sebagai

cangkang *mikrokapsul*. Karagenan juga digunakan bersama dengan kitosan dalam pembuatan mikrokapsul yang mengandung glukosa oksidase untuk pelepasan terkontrol rute oral. Hal ini disebabkan fungsi karagenan yang dapat memperbaiki formulasi obat, memperpanjang lama waktu *drug release*, membuat sistem *delivery* sensitif terhadap perubahan pH dan temperatur sebagai respon terhadap kondisi fisiologi tempat obat tersebut di release. Selain itu, karagenan memiliki kelebihan yang sangat berguna dalam memperbaiki disolusi obat, yakni sifatnya yang memiliki kapasitas absorpsi tinggi terhadap air [17].

Pati Garut dan Karagenan digunakan sebagai material *drug delivery system* karena sifatnya yang *biocompatible*, *biodegradable*, dan juga *non-toxic*. Sifat *biocompatible* dapat memperpanjang waktu *drug release*, membuat sistem *delivery* sensitif terhadap perubahan pH dan suhu sehingga dapat memberikan respon yang sesuai terhadap lingkungan fisiologi. Komposit Pati Garut - Karagenan akan membentuk struktur yang kaku. Oleh karena itu, sifat mekanik ini perlu diperbaiki dengan ditambah *plasticizer*. Salah satu contoh *plasticizer* adalah Sorbitol. *Plasticizer* berfungsi meningkatkan elastisitas dengan cara mengurangi derajat ikatan hidrogen dan meningkatkan jarak ikatan antar molekul dari polimer.

Dalam pembuatan material *drug delivery system*, selain Pati Garut dan Karagenan juga ditambahkan *crosslinker* yang berguna dalam menjembatani terjadinya ikatan antara dua gugus fungsi sehingga kinerja *drug delivery system* dapat meningkat [18]. Jika *crosslinker* ditambahkan, maka tingkat *swelling air* membran dapat diperkecil dan kestabilannya meningkat. *Crosslinker* juga mempengaruhi besarnya kerapatan rantai polimer karena banyaknya tarikan yang dapat terjadi, sehingga mengurangi fleksibilitas dan menjadi kaku. Senyawa-senyawa *crosslinker* antara lain glutaraldehid, sodium tripolyphosphate (STPP), N,N'-metilen-bis-akrilamida (MBA), asam oksalat, formaldehid, ion sulfat, ion fosfat, dan beberapa senyawa lainnya yang dapat berikatan dengan bahan utama membran [19].

Berdasarkan sifatnya, *crosslinker* dapat dibedakan menjadi kovalen dan ionik [19]. Mekanisme yang paling tepat dalam menurunkan kebebasan molekul adalah

ikatan silang kimia yang mengikat silang bersama rantai-rantai polimer melalui ikatan kovalen atau ikatan ion untuk membentuk suatu jaringan [20]. *Crosslinker* kovalen seperti glutaraldehid, formaldehid dan asam oksalat. Sedangkan untuk *crosslinker* ionik contohnya *sodium tripolyphosphate* (STPP) dan *Calcium Chlorida* ( $\text{CaCl}_2$ ).

Pada tahun 2011, Paşcalău *et al* melakukan penelitian mengenai pembuatan komposit film Alginat - Karagenan dengan  $\text{CaCl}_2$  sebagai *crosslinker*. Pada penelitian tersebut dibuat perbandingan sifat komposit alginat-karagenan tanpa penambahan *crosslinker*, ditambah dengan *crosslinker* namun hanya sebagian komposit yang terikat silang, dan menggunakan *crosslinker* dengan seluruh komposit terikat silang.

Uji *swelling* yang dilakukan pada ketiga jenis komposit tersebut dan diperoleh bahwa komposit yang terikat silang sebagian dengan  $\text{CaCl}_2$  memiliki derajat *swelling* yang lebih rendah dan waktu disintegrasi komposit yang lebih lama dibandingkan komposit yang tidak terikat silang. Hal ini menunjukkan komposit terikat silang memiliki struktur yang lebih stabil. Adapun uji *swelling* pada komposit yang seluruhnya terikat silang memiliki derajat *swelling* yang menurun secara signifikan dibanding kedua komposit lainnya. Hal ini disebabkan perubahan pada struktur polimer akibat interaksi ionik antara  $\text{Ca}^{2+}$  dengan rantai polisakarida sehingga terjadi modifikasi pada struktur. Oleh karena itu, komposit alginat-karagenan yang terikat silang sepenuhnya dengan  $\text{CaCl}_2$  memungkinkan untuk diaplikasikan dalam sistem *drug release* [21].

Pada penelitian ini menggunakan Karagenan semi halus (Komersial) dari rumput laut merah (*Eucheuma cottonii*) dan pembuatan *drug delivery system* berupa kapsul dari Komposit Pati Garut-Karagenan menggunakan *crosslinker* Kalsium Klorida ( $\text{CaCl}_2$ ) dan *Plasticizer* Sorbitol. Pati berfungsi sebagai emulgator untuk menstabilkan Karagenan yang membentuk gelasi. Dalam penelitian ini dilakukan optimasi kapsul dilakukan dengan melakukan variasi pada konsentrasi  $\text{CaCl}_2$  dalam kapsul, yakni 1%, 2%, dan 3% (% b/v). Selanjutnya kapsul diuji sifat mekaniknya yang meliputi uji tarik dan uji derajat *swelling* yang meliputi: *modulus young*, *strain*, dan *stress* sehingga diperoleh kapsul yang paling baik sifat

mekaniknya. Kapsul dengan sifat mekanik paling baik ini dilakukan uji kinerja dengan uji disintegrasi serta dikarakterisasi menggunakan uji spektroskopi menggunakan *Fourier Transformed Infra Red* (FTIR).

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka permasalahan yang perlu dirumuskan adalah sebagai berikut :

- 1) Dapatkah dibuat Kapsul dari Komposit Pati Garut-Karagenan sebagai *drug delivery system* ?
- 2) Bagaimana pengaruh konsentrasi  $\text{CaCl}_2$  terhadap sifat mekanik *drug delivery system* dengan bahan Pati Garut-Karagenan ?
- 3) Bagaimana pengaruh karakter dan kinerja *drug delivery system* dari kapsul yang memiliki sifat mekanik yang baik ?

## 1.3 Batasan Masalah

Berdasarkan permasalahan yang telah dirumuskan, skripsi ini akan dibatasi pada beberapa masalah berikut :

- 1) Penelitian ini dibatasi pada pembuatan cangkang kapsul keras.
- 2) Variasi konsentrasi *crosslinker*  $\text{CaCl}_2$  yang digunakan adalah 1%, 2%, dan 3%.
- 3) Penelitian ini dibatasi pada evaluasi hanya pada parameter stabilitas mekanik dan kinerja. Pada uji mekanik yaitu uji kuat tarik, dan uji *swelling air* kapsul. Sedangkan pada uji kinerja yaitu uji disintegrasi.

## 1.4 Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang dan rumusan masalah yang diajukan, tujuan dilakukannya skripsi ini adalah sebagai berikut :

- 1) Membuat Kapsul dari Komposit Pati Garut-Karagenan sebagai *drug delivery system*.

- 2) Mengetahui pengaruh konsentrasi *crosslinker* CaCl<sub>2</sub> terhadap sifat mekanik *drug delivery system* dengan bahan Pati Garut-Karagenan.
- 3) Mengetahui pengaruh karakter dan kinerja *drug delivery system* dari kapsul yang memiliki sifat mekanik yang baik.

### 1.5 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat untuk pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi, khususnya di bidang Kimia. Penelitian ini diharapkan menjadi salah satu informasi ilmiah dalam pengembangan material *drug delivery system*. Pembuatan kapsul dari Komposit Pati Garut-Karagenan diharapkan dapat bermanfaat memberikan informasi untuk pendidikan dalam mengembangkan penelitian-penelitian selanjutnya sampai menjadi produk halal farmasi, dan dapat menjadi produk yang berpotensi secara ekonomi yang dapat dijadikan produk inovasi baru untuk perkembangan produk farmasi yang dapat diterima masyarakat secara keseluruhan dari berbagai kalangan. Selain itu juga dapat mengurangi ketergantungan pada produk luar negeri dengan cara memanfaatkan kekayaan alam yang ada di Indonesia.

