

DISERTASI

**Pengembangan Kapsul Cangkang Keras Berbasis
Karaginan yang Berpotensi Sebagai Alternatif
Kapsul Konvensional dengan Proses Oligomerisasi**



MUHAMMAD AL RIZQI DHARMA FAUZI
NIM 081927027301

PROGRAM STUDI S3 MIPA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
2022

DISERTASI

**Pengembangan Kapsul Cangkang Keras Berbasis
Karaginan yang Berpotensi Sebagai Alternatif
Kapsul Konvensional dengan Proses Oligomerisasi**

***Development of Potential Carrageenan-Based Hard
Capsules as the Alternative of Conventional
Capsules by Implementing Oligomerization Process***



MUHAMMAD AL RIZQI DHARMA FAUZI

NIM 081927027301

**PROGRAM STUDI S3 MIPA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA**

2022

LEMBAR PENGESAHAN

Naskah Disertasi ini Telah Disetujui
pada Tanggal 26 Juli 2022

Oleh

PROMOTOR



Prof. Dr. Pratiwi Pudjiastuti, M.Si
NIP 196102051986012001

KO-PROMOTOR



Prof. apt. Esti Hendradi, M.Si., Ph.D
NIP 195711141987032001

Mengetahui,

DEKAN

**FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA**



Prof. Dr. Moh. Yasin, M.Si
NIP 196703121991021001

Disertasi ini telah diuji pada Ujian Tertutup
Tanggal 26 Juli 2022

PANITIA PENGUJI DISERTASI

Ketua : M. Zakki Fahmi, S.Si., M.Si, Ph.D

Anggota :

1. Prof. Dr. Pratiwi Pudjiastuti, M.Si (Promotor)
2. Prof. apt. Esti Hendradi, M.Si., Ph.D (Ko-Promotor)
3. Prof. Dr.rer.nat. Fredy Kurniawan, M.Si (ITS)
4. Dr. Handoko Darmokoesoemo, DEA
5. Dr. Imam Siswanto, M.Si
6. Dr. Miratul Khaşanah, M.Si

Ditetapkan dengan Surat Keputusan Dekan
Fakultas Sains dan Teknologi
Universitas Airlangga
Nomor: 5857/UN3.1.8/HK/2022

PRAKATA

Penulis memanjatkan puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas segala limpahan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan pembuatan naskah disertasi ini dengan judul **“Pengembangan Kapsul Cangkang Keras Berbasis Karaginan yang Berpotensi Sebagai Alternatif Kapsul Konvensional dengan Proses Oligomerisasi.”** Naskah ini disusun sebagai salah satu kewajiban dari penelitian tingkat doktor di lingkungan Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Airlangga. Pemilihan judul dilakukan karena belum ada penelitian yang membahas mengenai pengaruh oligomerisasi terhadap performa kapsul cangkang keras berbasis karaginan. Selain itu, penelitian ini bertujuan untuk menambah referensi pengembangan kapsul cangkang keras berbasis karaginan guna meningkatkan nilai ekonomi dari rumput laut produksi Indonesia. Penulis menyadari bahwa dalam proses penulisan naskah ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, dengan rendah hati dan tangan terbuka, penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari pembaca.

Surabaya, 26 Juli 2022

M. Al Rizqi Dharma Fauzi

UCAPAN TERIMA KASIH

Berkat bantuan dan tuntunan Tuhan Yang Maha Esa dan tidak lepas dari bantuan berbagai pihak, penulisan naskah ini dapat dibuat dengan baik. Untuk itu penulis menyampaikan rasa hormat dan terima kasih kepada:

1. Menteri Pendidikan dan Kebudayaan melalui Ditjen Dikti yang telah memberikan saya beasiswa PMDSU selama 4 tahun (2018-2022).
2. Prof. Dr. Moh. Nasih, SE., Mt., Ak., CMA selaku Rektor Universitas Airlangga.
3. Prof. Dr. Moh. Yasin, M.Si selaku Dekan dan Prof. Win Darmanto, M.Si., Ph.D selaku Dekan Periode 2015-2020 pada Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Airlangga yang memberikan fasilitas percepatan program S3 MIPA melalui bantuan beasiswa PMDSU dari Ditjen Dikti.
4. Dr. Dwi Winarni, Dra., M.Si selaku Ketua dan Dr. Alfinda Novi Kristanti, DEA selaku Ketua Periode 2015-2020 pada Program Studi S3 MIPA Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Airlangga.
5. Prof. Dr. Pratiwi Pudjiastuti, M.Si selaku Promotor penelitian.
6. Prof. apt. Esti Hendradi, M.Si., Ph.D selaku Ko-Promotor penelitian.
7. Dr. Handoko Darmokoesoemo, DEA yang telah memberikan masukan berharga dalam pengembangan formula matematis terbaru pada penelitian ini.
8. Dr. Riyanto Teguh Widodo dari University of Malaya yang telah mendukung dalam analisis sampel pada penelitian ini.
9. Badan Riset Inovasi Nasional yang memberikan dukungan fasilitas riset dan dukungan ilmiah serta teknis kepada penelitian ini.
10. Kedua orang tua serta mertua yang tidak pernah berhenti mendoakan penulis sehingga dapat menyelesaikan perkuliahan dengan baik.
11. Arum Rizqi Sulistyani, istri penulis, yang setia menemani dan memberikan dukungan agar dapat menyelesaikan beasiswa pendidikan PMDSU sejak S2 hingga S3 dengan lancar.
12. Ari Bencuya *who used to offer me a place to work internationally for the first time.*
13. S. Binici Kaya *who gives me a chance to be her partner in growing her web 3.0 project, RedCat Multiverse, together.*
14. Pihak-pihak lainnya yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah mendukung penyelesaian penelitian penulis baik dalam bentuk materi maupun dukungan emosional.

DAFTAR ISI

	Halaman
Lembar Sampul Naskah	i
Lembar Pengesahan Naskah Disertasi	ii
Lembar Panitia Ujian Disertasi	iii
Prakata	iv
Ucapan Terima Kasih	v
Daftar Isi	vi
Daftar Tabel	x
Daftar Gambar	xi
Daftar Lampiran	xiii
Daftar Istilah dan Singkatan Penting	xv
Abstrak	xvi
Abstract	xvii
Kata Mutiara	xviii

BAB I PENDAHULUAN

1.1	Latar Belakang	1
1.2	Rumusan Masalah	9
1.3	Tujuan Penelitian.....	9
	1.3.1 Tujuan Fungsional	9
	1.3.2 Tujuan Operasional	10
1.4	Manfaat Penelitian.....	11
1.5	Kebaruan Penelitian	12

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1	Komponen Penyusun Kapsul CRG(O)-MD/SOR.....	13
	2.1.1 Karaginan (CRG)	13
	2.1.2 Maltodekstrin (MD)	17
	2.1.3 Sorbitol (SOR).....	19

2.2	Proses Penunjang Pembentukan DDS	20
2.2.1	Oligomerisasi	20
2.2.2	Penautan-Silang.....	22
2.2.3	Plastisasi	24
2.3	Analisis Penting dalam Pembentukan DDS	26
2.3.1	Proses Pembengkakan	26
2.3.2	Potensi Metode Terbaru Penentuan Derajat Pembengkakan Menggunakan Konsep Kinetika Pembengkakan.....	28
2.3.3	Disintegrasi.....	32
2.3.4	Disolusi dan Kinetika Penghantaran	34
2.3.4.1	Salisilamida (SCA).....	37
2.3.4.2	Parasetamol (PCT).....	38
2.4	Proses Karakterisasi Kapsul CRG(O)-MD/SOR.....	39
2.4.1	Karakterisasi dengan FTIR.....	39
2.4.2	Karakterisasi dengan Spektrofotometer UV-Vis	41
2.4.3	Karakterisasi dengan DSC.....	43
2.4.4	Karakterisasi dengan TGA	44
2.4.5	Karakterisasi Kekuatan Tarik Kapsul dengan Uji Tarik	45
2.4.7	Karakterisasi Morfologi Permukaan dengan SEM.....	47
2.4.8	Karakterisasi Pori-Pori dengan Metode BET-BJH.....	48

BAB III KERANGKA KONSEPTUAL

3.1	Kerangka Konseptual	50
3.2	Bagan Kerangka Konseptual	53
3.3	Hipotesis Penelitian.....	54

BAB IV METODE PENELITIAN

4.1	Tempat dan Waktu Penelitian	55
4.2	Bahan dan Alat Penelitian	55
4.3	Metode Penelitian.....	56
4.3.1	Preparasi Kapsul CRG(O)-MD/SOR	56
4.3.2	Karakterisasi Kadar Air, Abu, dan Logam Kapsul	57
4.3.3	Karakterisasi Penautan Silang dengan FTIR, DSC, dan TGA	58
4.3.4	Karakterisasi Morfologi Permukaan dengan SEM.....	58
4.3.5	Karakterisasi Adsorpsi Isotermal Menggunakan Metode BET-BJH.....	59
4.3.6	Karakterisasi Sifat Mekanik Material dengan Uji Tarik	59
4.3.7	Karakterisasi Derajat Pembengkakan dengan Metode Terbarukan	59
4.3.7.1	Validasi Metode Terbaru Penentuan Derajat Pembengkakan	60
4.3.8	Uji Toksisitas Akut.....	60
4.3.9	Uji Aktivitas Mikroba dan Kapang Khamir	61
4.3.10	Uji Viskositas Larutan CRG(O)-MD/SOR	63
4.3.11	Uji Waktu Disintegrasi Kapsul Secara <i>In Vitro</i>	63
4.3.12	Uji Disolusi Obat dari Kapsul Secara <i>In Vitro</i>	63
4.3.13	Analisis Kinetika Penghantaran Obat dari Kapsul	64
4.4	Bagan Penelitian.....	65

BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

5.1	Penentuan Formulasi CRG(O)-MD/SOR.....	66
5.1.1	Formulasi CRG(O)-MD/SOR Skala Laboratorium.....	66
5.1.2	Validasi Formulasi Skala Laboratorium Menggunakan Metode Gohel	68
5.1.3	Analisis Kinetika Penghantaran Salisilamida dari Kapsul CRG(O)-MD/SOR Skala Laboratorium.....	69
5.1.4	Formulasi CRG(O)-MD/SOR Skala Industri	70

5.2	Hasil Karakterisasi Komposisi Kapsul CRG(O)-MD/SOR	71
5.3	Hasil Karakterisasi Viskositas Larutan CRG(O)-MD/SOR.....	74
5.4	Hasil Karakterisasi Morfologi Permukaan Kapsul CRG(O)-MD/SOR Menggunakan SEM	76
5.5	Hasil Analisis Adsorpsi Isotermal pada CRG(O)-MD/SOR.....	79
5.6	Hasil Karakteristisasi Termal CRG(O)-MD/SOR Menggunakan Instrumen DSC dan TGA	81
5.7	Hasil Karakterisasi FTIR Kapsul CRG(O)-MD/SOR.....	85
5.8	Hasil Analisis Toksisitas Akut Larutan CRG(O)-MD/SOR	88
5.9	Karakterisasi Kekuatan Mekanik Film CRG(O)-MD/SOR	89
5.10	Karakterisasi Derajat Pembengkakan dengan Metode Terbarukan .	91
5.10.1	Mekanisme Pembengkakan Kapsul CRG(O)-MD/SOR	93
5.10.2	Formulasi Persamaan Kinetika Pembengkakan	96
5.10.3	Validasi Formulasi Persamaan Kinetika Pembengkakan	98
5.10.3.1	Validasi Akurasi	98
5.10.3.2	Validasi Presisi	99
5.11	Analisis Disintegrasi Kapsul CRG(O)-MD/SOR.....	101
5.12	Analisis Profil Disolusi Kapsul CRG(O)-MD/SOR.....	104
5.12.1	Profil Disolusi Parasetamol dari Kapsul CRG(O)-MD/SOR.....	104
5.12.2	Profil Disolusi Salisilamida dari Kapsul CRG(O)-MD/SOR.....	106
5.13	Analisis Kinetika Penghantaran Obat dari Kapsul CRG(O)-MD/SOR	108
5.13.1	Kinetika Penghantaran Parasetamol	108
5.13.2	Kinetika Penghantaran Salisilamida.....	112
 BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN		
6.1	Kesimpulan.....	116
6.2	Saran.....	117
Daftar Pustaka.....		118

DAFTAR TABEL

No.	Judul Tabel	Halaman
2.1	Eksponen Difusi dan Mekanisme Penghantaran Solut	35
5.1	Hasil Analisis Statistik dari SCA yang Dihantarkan dari Dalam Kapsul CRG(O)-MD/SOR	70
5.2	Kandungan Logam Berat Minimal dalam Sampel Sesuai Ketentuan BPOM	73
5.3	Hasil Kuantitatif Permukaan pada Pori-Pori CRG(O)-MD/SOR	80
5.4	Puncak Sinyal Spektra FTIR Kapsul CRG(O)-MD/SOR dan Interpretasinya	87
5.5	Rerata Massa Mencit Terhadap Pemberian Larutan CRG(O)-MD/SOR dalam Variasi Dosisnya	88
5.6	Kekuatan Mekanik Film CRG(O)-MD/SOR	89
5.7	Modulus Young Variasi Formulasi CRG	90
5.8	Perbandingan R^2 Model-Model Kinetika Pembengkakan	99
5.9	Pengulangan Kinetika Pembengkakan Kapsul CRG(O)-MD/SOR 100	
5.10	Koefisien Variasi Pada Masing-Masing Perhitungan Massa Kapsul	100
5.11	Profil Disintegrasi Kapsul CRG-MD/SOR dan CRG(O)-MD/SOR	102
5.12	Nilai <i>Akaike Information Criterion</i> Penghantaran PCT	109
5.13	Nilai <i>Akaike Information Criterion</i> Penghantaran SCA	112

DAFTAR GAMBAR

No.	Judul Gambar	Halaman
2.1	Tiga Jenis CRG	14
2.2	Pembentukan Gel κ -CRG	14
2.3	Struktur Kristal κ -CRG	15
2.4	Struktur MD	17
2.5	Bentuk Penautan Silang antara MD dan Asam Sitrat	18
2.6	Struktur SOR	19
2.7	Contoh Oligomerisasi pada Polisakarida	21
2.8	Struktur Asam Sitrat	22
2.9	Visualisasi Struktur CRG dan CRG-MD	23
2.10	Visualisasi Plastisasi Sutra oleh Gliserol	25
2.11	Proses Pembengkakan suatu Hidrogel	26
2.12	Mekanisme Pembengkakan Secara Struktural	27
2.13	Ilustrasi Perbedaan Proses Difusi, Disintegrasi, dan Pembengkakan pada Suatu Kapsul	30
2.14	Skema Pembengkakan, Disintegrasi, dan Difusi pada Suatu Kapsul	31
2.15	Skema Proses Disintegrasi Tablet	33
2.16	Struktur Salisilamida	38
2.17	Struktur Parasetamol	38
2.18	Spektrum FTIR Kapsul CRG-MD/SOR	40
2.19	Proses Karakterisasi Menggunakan FTIR	41
2.20	Spektrum UV-Vis Kualitatif dan Kuantitatif dari Sampel Larutan Lignin	42
2.21	Termogram DSC dari Kaplet DDS Berbasis Protein Jagung	44
2.22	Contoh Grafik TGA	44
2.23	Sketsa Sampel Material untuk Uji Tarik Sesuai Standar ASTM	46
2.24	Kurva Tegangan-Rengangan	46
2.25	Hasil SEM Permukaan Mikropartikel Kitosan-Alginat	48

No.	Judul Gambar	Halaman
3.1	Bagan Kerangka Konseptual	53
4.1	Bagan Alur Penelitian	65
5.1	Kapsul Cangkang Keras CRG(O)-MD/SOR ketika dilarutkan dalam Akuades	66
5.2	Profil Disolusi dengan Metode Gohel dari Salisilamida	69
5.3	Kapsul CRG(O)-MD/SOR Hasil Preparasi Skala Industri	71
5.4	Grafik perbandingan viskositas dari CRG, CRG-MD, CRG/SOR, CRG-MD/SOR, dan CRG(O)-MD/SOR	75
5.5	Morfologi Permukaan Cangkang Kapsul CRG(O)-MD/SOR Menggunakan SEM	76
5.6	Hasil Karakterisasi SEM Morfologi Permukaan Film CRG dan CRG-MD/SOR pada Perbesaran 5.000 dan 10.000 Kali	78
5.7	Morfologi Permukaan Film CRG dan Gelatin Menggunakan SEM	79
5.8	Grafik Adsorpsi-Desorpsi gas N ₂ pada CRG(O)-MD/SOR	79
5.9	Profil DSC Cangkang Kapsul CRG(O)-MD/SOR	82
5.10	Profil TGA dari CRG(O)-MD/SOR	84
5.11	Spektra FTIR Cangkang Kapsul CRG Beserta Variasinya	86
5.12	Grafik Kinetika Pembengkakan CRG(O)-MD/SOR	92
5.13	Monomer CRG(O)-MD/SOR Tanpa Asam Sitrat dan SOR	94
5.14	Profil Disolusi PCT pada pH 1,2; 4,5; dan 6,8	106
5.15	Profil Disolusi SCA pada pH 1,2; 4,5; dan 6,8	108
5.16	Disolusi PCT Mengikuti Model Orde Nol pada pH 1,2	110
5.17	Disolusi PCT Mengikuti Model Orde Nol pada pH 4,5	111
5.18	Disolusi PCT Mengikuti Model Peppas-Sahlin pada pH 6,8	112
5.19	Disolusi SCA Mengikuti Model Orde Nol pada pH 1,2 dan 4,5	113
5.20	Disolusi SCA Mengikuti Model Peppas-Sahlin pada pH 6,8	115

DAFTAR LAMPIRAN

No.	Judul Lampiran	Halaman
I	Ringkasan Kebaruan Penelitian	136
II	Keterangan Masing-Masing Bahan <i>Food Grade</i> yang Digunakan	137
III	Proses Preparasi CRG(O)-MD/SOR	141
IV	Penentuan Ketebalan Kapsul CRG(O)-MD/SOR Skala Industri	142
V	Perhitungan Kadar Air	143
VI	Analisis Mekanisme Penghantaran Metode Gohel untuk Salisilamida dari dalam CRG(O)-MD/SOR	145
VII	Laporan Hasil Uji Kadar Abu	148
VIII	Lampiran Analisis Kadar Abu	149
IX	Hasil Karakterisasi Mikroba, Kapang Khamir, dan Logam Berat	151
X	<i>Standard Operational Procedure</i> Uji Kandungan <i>E. Coli</i>	154
XI	<i>Standard Operational Procedure</i> Uji Kandungan <i>S. Aureus</i>	162
XII	<i>Standard Operational Procedure</i> Uji Kandungan <i>Pseudomonas</i>	168
XIII	<i>Standard Operational Procedure</i> Uji Kandungan <i>Salmonella</i>	174
XIV	<i>Standard Operational Procedure</i> Uji Kandungan Logam Berat	190
XV	Laporan Hasil Uji SEM	192
XVI	Lampiran Hasil Uji SEM	193
XVII	Laporan Hasil Uji DSC	197
XVIII	Lampiran Hasil Uji DSC	198
XIX	Laporan Hasil Uji TGA	199

No.	Judul Lampiran	Halaman
XX	Laporan Hasil Uji FTIR	200
XXI	Lampiran Analisis FTIR	201
XXII	Analisis Toksisitas Akut Larutan CRG(O)-MD/SOR	202
XXIII	Analisis Disintegrasi Kapsul Cangkang Keras Gelatin	203
XXIV	Analisis Disintegrasi Kapsul Cangkang Keras CRG-MD/SOR	204
XXV	Analisis Disintegrasi Kapsul Cangkang Keras CRG(O)-MD/SOR	206
XXVI	Laporan Hasil Uji Tarik	208
XXVII	Lampiran Analisis Uji Tarik	209
XXVIII	Analisis Derajat Pembengkakan Kapsul CRG(O)-MD/SOR	211
XXIX	Laporan Hasil Uji BET-BJH	219
XXX	Lampiran Analisis BET-BJH	220
XXXI	Lampiran Analisis Disolusi Model Obat	224
XXXII	Lampiran Jurnal I	268
XXXIII	Lampiran Jurnal II	274
XXXIV	Lampiran Jurnal III	281
XXXV	Lampiran Jurnal IV	290
XXXVI	CV Penulis	330

DAFTAR ISTILAH DAN SINGKATAN PENTING

AIC	: <i>Akaike Information Criterion</i>
BPOM	: Badan Pengawas Obat dan Makanan.
CRG	: κ -Karaginan.
CRG(O)	: κ -Karaginan teroligomerisasi.
CRG-MD	: κ -Karaginan tertaut silang dengan maltodekstrin.
CRG-MD/SOR	: κ -Karaginan tertaut silang dengan maltodekstrin dan diplastisasi oleh sorbitol.
CRG(O)-MD/SOR	: κ -Karaginan teroligomerisasi dan tertaut silang dengan maltodekstrin serta diplastisasi oleh sorbitol.
<i>Crosslinking</i>	: Proses pembentukan ikatan kimia baru antara suatu senyawa dengan senyawa lainnya.
DDS	: <i>Drug delivery system</i> (sistem penghantaran obat).
Difusi	: Migrasi fluks dari suatu wilayah berkonsentrasi tinggi ke wilayah dengan konsentrasi yang lebih rendah.
Disintegrasi	: Penghancuran mekanis dari suatu material menjadi granula yang lebih kecil pada saat deagregasi yang menunjukkan pemutusan ikatan-ikatan kimia antar partikel material tersebut.
Disolusi	: Proses dimana suatu zat terlarut yang berada dalam fasa gas, cair, maupun padatan larut dalam suatu pelarut untuk membentuk suatu larutan.
MD	: Maltodekstrin.
MSE	: <i>Mean Squared Error</i>
Oligomerisasi	: Pembentukan rantai molekul panjang dengan jumlah unit terdiri dari 2-25 monomer.
PCT	: Parasetamol.
<i>Release Obat</i>	: Proses migrasi obat dari posisi awal di dalam suatu matriks menuju permukaan matriks tersebut dan kemudian menuju medium disolusi.
SCA	: Salisilamida.
SOR	: Sorbitol.
RSS	: <i>Residual Sum of Squared.</i>
SS	: <i>Sum of Squared.</i>
<i>Swelling</i>	: Proses pembengkakan adalah perenggangan jaringan struktur material akibat penetrasi pelarut ke dalam material tersebut.
USP	: <i>United States of Pharmacopoeia.</i>

Fauzi, Muhammad, 2022, Pengembangan Kapsul Cangkang Keras Berbasis Karaginan yang Berpotensi Sebagai Alternatif Kapsul Konvensional dengan Proses Oligomerisasi. Disertasi ini dilakukan di bawah bimbingan Prof. Dr. Pratiwi Pudjiastuti, M.Si., Departemen Kimia, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Airlangga dan Prof. apt. Esti Hendradi, M.Si., Ph.D, Departemen Ilmu Kefarmasian, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga.

ABSTRAK

Kapsul merupakan bentuk sediaan paling umum di zaman ini, dimana dalam kehidupan sehari-hari, diproduksi dari gelatin membentuk kapsul bercangkang keras maupun lunak. Kapsul cangkang keras berbasis gelatin memiliki beberapa kelemahan antara lain bersifat higroskopis dan tidak dapat dikonsumsi oleh semua orang. Kasus *mad cow* juga menjadi alasan dibutuhkannya alternatif dari kapsul berbasis gelatin, beberapa diantaranya adalah kapsul cangkang keras berbasis nabati. Akan tetapi, terdapat kelemahan tersendiri pada alternatif bahan kapsul cangkang keras. Sebagai contoh, kapsul cangkang keras berbasis karaginan (CRG) memiliki laju disintegrasi yang lambat dibandingkan kapsul gelatin. Oleh karena itu, dibutuhkan pengembangan lebih lanjut untuk mengoptimalkan kapsul berbasis karaginan dengan proses oligomerisasi. Kapsul dipreparasi dengan mengoligomerisasi CRG, menaut-silangkan CRG dengan maltodekstrin (MD), dan kemudian memplastisasinya dengan sorbitol (SOR). Berdasarkan karakterisasi yang telah dilakukan pada penelitian ini, diketahui bahwa kapsul CRG(O)-MD/SOR yang dikembangkan memiliki kadar abu sebesar 11,80%. Didapatkan pula bahwa kadar air kapsul adalah sebesar $17,20 \pm 1,20$ %. Tidak ditemukan adanya aktivitas mikroba dan kapang khamir maupun kandungan logam berat secara signifikan pada kapsul. Analisis viskositas menunjukkan bahwa pada suhu 65°C , didapatkan viskositas larutan kapsul sebesar 12.000 cP. Analisis SEM menunjukkan bahwa pada perbesaran 10.000 kali, tidak teramati pori-pori pada permukaan kapsul. Hal ini didukung dengan analisis BET-BJH dimana rata-rata ukuran pori kapsul adalah sebesar $49,26 \text{ \AA}$. Analisis DSC dan TGA menunjukkan bahwa T_g dari kapsul yang dipreparasi berada pada suhu $51,4^\circ\text{C}$. Analisis FTIR menunjukkan bahwa keberadaan asam sitrat sebagai agen oligomerisasi mengubah komposisi rantai karaginan secara signifikan. Analisis toksisitas akut menunjukkan bahwa hingga dosis 3.000 mg/KgBB, kapsul tersebut aman dikonsumsi. Diketahui bahwa Modulus Young film CRG(O)-MD/SOR adalah sebesar $1.500 \pm 0.52 \text{ MPa}$. Uji disintegrasi *in vitro* kapsul CRG(O)-MD/SOR menunjukkan bahwa dibutuhkan waktu selama $20,01 \pm 1,13$ menit, $23,13 \pm 1,14$ menit, dan lebih dari 120 menit pada pH 1,2; 4,5; dan 6,8 secara berturut-turut. Analisis kinetika penghantaran menunjukkan bahwa model obat parasetamol (PCT) dan salisilamida (SCA) mengikuti model orde nol pada pH 1,2 dan 4,5 serta mengikuti model Peppas-Sahlin pada pH 6,8. Metode penentuan derajat pembengkakan terbaru menunjukkan bahwa kapsul CRG(O)-MD/SOR memiliki derajat pembengkakan maksimal sebesar 708,88% yang dicapai pada 15,22 menit. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi tambahan dimana asam sitrat mampu mengoligomerisasi CRG untuk membentuk kapsul CRG(O)-MD/SOR dan kapsul yang dihasilkan mampu menggantikan kapsul konvensional dalam skala yang luas.

Fauzi, Muhammad, 2022, Development of Potential Carrageenan-Based Hard Capsules as the Alternative of Conventional Capsules by Implementing Oligomerization Process. This dissertation was under supervision of Prof. Dr. Pratiwi Pudjiastuti, M.Si., Department of Chemistry, Faculty of Science and Technology, Universitas Airlangga and Prof. apt. Esti Hendradi, M.Si., Ph.D., Departement of Pharmaceutical Science, Faculty of Pharmacy, Universitas Airlangga.

ABSTRACT

A capsule is one of common dosage forms used daily where it is produced from gelatin in the form of soft and hard one. Gelatin based hard capsule has some disadvantages, e.g., hygroscopic and can't be consumed by everybody. The mad cow disease case is one of the main reasons why alternative material for hard capsules are certainly needed. However, there are some disadvantages that may be found in alternative hard capsules. For instance, carrageenan-based (CRG) hard capsules have slow disintegration rate compared to that of gelatin capsules. Therefore, there is an urgent need to develop the aforementioned material further to optimize its performance using the oligomerization process. The preparation was conducted by oligomerizing CRG, cross-linking it with maltodextrin (MD), and plasticizing it with sorbitol (SOR). Based on conducted research, it was known that the capsule prepared with the code of CRG(O)-MD/SOR had the ash and water content of 11.80% and 17.20 ± 1.20 % respectively. There was no microbe and yeast (*kapang khamir*) found in the capsule along with neglected amount of heavy metal trace. Viscosity analysis showed that at 65°C, the viscosity level of the capsule solution was 12,000 cP. SEM morphology analysis of the capsule surface showed that even at the 10,000 times of magnification, there was no pore observed. This result was supported by the result of BET-BJH analysis where the pores had an average diameter of 49.26 Å. DSC and TGA analysis showed that the T_g of prepared capsules were at 51.4°C. FTIR analysis showed that the presence of citric acid as the oligomerization agent had changed the chain composition of the carrageenan. Acute toxicity analysis showed that the capsule was safe even at the dose of 3,000 mg/KgBB. The Young modulus of CRG(O)-MD/SOR was determined at $1,500 \pm 0.52$ MPa. *In vitro* disintegration test of CRG(O)-MD/SOR showed that the capsule required 20.01 ± 1.13 minutes, 23.13 ± 1.14 minutes, and more than 120 minutes to be disintegrated at pH 1.2; 4.5; and 6.8 respectively. Release kinetics analyses showed that the drug model observed, paracetamol (PCT) and salicylamide (SCA) followed the zeroth order model at pH 1.2 and 4.5. On the other hand, they were best to be described by the Peppas-Sahlin model at pH 6.8. Finally, the new developed swelling degree determination method showed that the maximum swelling degree of CRG(O)-MD/SOR hard capsule was 708.88% which was reached in 15.22 minutes. The research conducted might be used as the reference where citric acid can oligomerize CRG in CRG(O)-MD/SOR hard capsule and the capsule itself has the capacity to be used as the alternative to conventional hard capsules in broader scale.

let the light guide you out of the darkness