

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

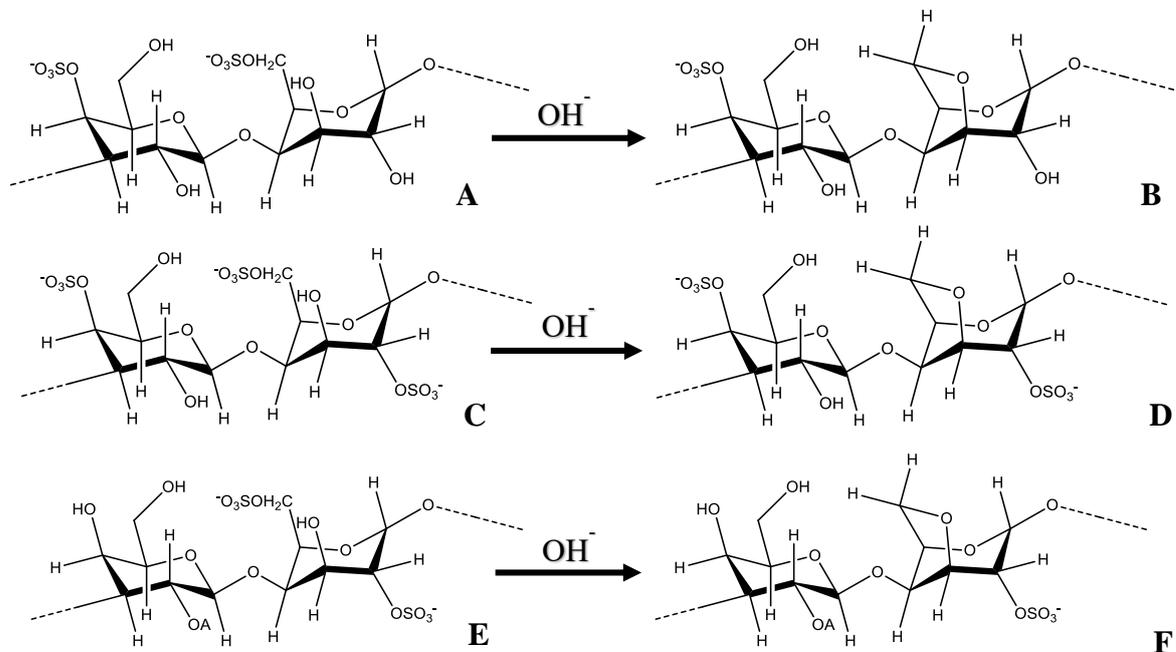
Indonesia adalah salah satu negara tropis yang terdiri dari 17.499 pulau dengan 13.466 di antaranya yang terverifikasi (Nooryanto *et al.*, 2014). Panjang garis pantai di seluruh wilayah Indonesia adalah 54.716 km, menjadikan Indonesia adalah negara dengan garis pantai terpanjang kedua di dunia setelah Kanada (Setyowati *et al.*, 2016). Dengan memperhatikan jumlah kepulauan dan panjang garis pantai yang ada.

Sayangnya perubahan iklim telah mempengaruhi habitat spesies laut. Berdasarkan model iklim IPCC-AR4, diperkirakan pada tahun 2030 temperatur permukaan laut akan mencapai 0,65 °C, El Nino dan La Nina akan semakin sering muncul, dan jumlah frekuensi hujan akan meningkat hingga 5% pada 2020 relatif terhadap daerah Malang (Nooryanto *et al.*, 2014). Oleh karena itu, aturan yang efektif dan usaha sungguh-sungguh sangat diperlukan untuk merawat segala macam kekayaan alam yang dimiliki oleh Indonesia. Harapan dari tindakan – tindakan tersebut adalah meningkatnya kesejahteraan rakyat dengan memanfaatkan biodiversitas yang ada tanpa merusak lingkungan sekitar.

Budidaya spesies rumput laut dari *Kaphycus alvarezii* (*Eucheuma cottonii*) adalah penyumbang utama pertumbuhan produksi tanaman air Indonesia kepada dunia dimana pada tahun 2014, budidaya produksi rumput laut Indonesia meningkat sebesar 36,9 % (FAO, 2016). *Eucheuma cottonii* sendiri yang bagian dari *Rhodophyceae* (Divisio Rumput Laut Merah), mengandung polisakarida dengan berat molekul tinggi yang disebut sebagai karaginan (CRG). Polimer linier hidrofilik ini mengandung unit karbohidrat disakarida yang berulang secara variatif, dimana sebagian darinya telah tersulfasi. Keberadaan unit ester sulfat menyebabkan CRG bermuatan negatif sehingga dalam keadaan alaminya, polisakarida ini membentuk polimer garam bersama natrium, kalium, kalsium, dan magnesium (Blakemore, 2016).

CRG dalam kehidupan sehari – hari digunakan dalam yogurt, saos, jeli, coklat susu, makanan beku, dan banyak produk lainnya. CRG banyak digunakan karena karakternya yang aman dan tidak toksik. Tidak hanya di industri makanan, CRG juga dapat digunakan dalam kosmetik, formulasi farmasetikal, dan obat – obatan untuk menahan retensi *release* dari suatu *drug delivery system* (DDS) (Noor, 2018).

Proses komersialisasi CRG dilakukan dengan mengekstrak rumput laut di dalam kondisi basa dan temperatur tinggi. Proses ini menghasilkan enam jenis CRG yang digunakan dalam kehidupan sehari – hari (David *et al.*, 2018). Keenam jenis utama CRG tersebut ditunjukkan oleh gambar 1.1.

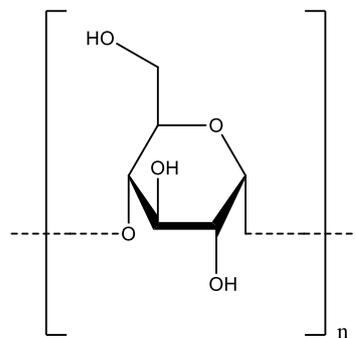


Gambar 1.1 Enam jenis CRG (A = μ -CRG, B = κ -CRG, C = ν -CRG, D = ι -CRG, E = λ -CRG, dan F = θ -CRG)

Berdasarkan FAO (2016), perbedaan struktur dari jenis-jenis CRG mempengaruhi karakter kimia mereka. ι -CRG dengan garam kalsium membentuk gel stabil elastis jernih tanpa adanya cairan. κ -CRG membentuk gel yang kuat dan lebih kaku dengan garam kalium. Gel yang terbentuk tidak begitu bening kecuali apabila ditambahkan dengan gula. Terakhir, λ -CRG tidak dapat membentuk gel, namun akan membentuk larutan dengan viskositas tinggi. Sifat gel inilah yang

kemudian membuat CRG digunakan dalam banyak hal. Ketersediaan rumput laut yang sangat melimpah di Indonesia menjadi pertimbangan utama mengapa CRG sebagai salah satu hasil ekstraksi rumput laut digunakan sebagai material utama dalam penelitian ini.

Kekuatan *gelling* CRG akan bertambah apabila mengalami *cross-linking* bersama polimer lainnya. Salah satu *crosslinker* yang berpotensi bereaksi dengan CRG adalah maltodekstrin (MD) (Pycia *et al.*, 2018; Liang *et al.*, 2017; dan Cabado *et al.*, 2016). Dalam kehidupan sehari-hari, MD dipreparasi melalui pemanasan pati dalam asam dan pelembab. Polisakarida ini biasanya memiliki dekstrosa kurang dari 20 unit (BeMiller, 2003). Besarnya berat molekul MD, menyebabkan senyawa ini memiliki viskositas tinggi, tekanan osmosis rendah, dan kurangnya rasa manis. Jumlah dekstrosa (D-glukosa) yang rendah menyebabkan senyawa ini memiliki karakter reduktor yang lemah (Featherstone, 2015). Sebagai tambahan, struktur MD menyebabkan senyawa ini memiliki kemampuan untuk menyerap minyak dan senyawa tak larut air lainnya. Struktur senyawa satu unit MD ditunjukkan oleh gambar 1.2 di bawah.



Gambar 1.2 Struktur MD

BeMiller (2003) menyatakan bahwa MD biasa digunakan secara luas pada produk-produk makanan seperti makanan bayi, produk-produk roti, sereal sarapan, produk buah dalam kaleng, makanan penutup, jeli, selai, margarin, sirup, dan lain sebagainya. Senyawa ini banyak digunakan sebagai zat tambahan pada makanan karena bersifat tidak toksik apabila tidak dikonsumsi secara berlebihan. Diketahui bahwa LD_{50} MD adalah lebih dari 2000 mg/kg pada tikus secara oral

(sitem.herts.ac.uk, diakses pada 27 Juni 2019). Keberadaan MD yang berlimpah (www.medicalnewstoday.com, diakses pada 18 Mei 2019) dan aman digunakan, menjadi salah satu pertimbangan penggunaan maltodeskrin sebagai *crosslinker* CRG. Selain itu, banyaknya gugus hidroksi pada maltodeskrin dipercaya akan meningkatkan titik lebur material sehingga kapsul yang dihasilkan akan lebih tahan panas hingga rentang tertentu. Proses *crosslinking* ini diharapkan dapat menghasilkan kapsul bercangkang keras sebagai salah satu jenis DDS (*Drug Delivery System*).

Sayangnya, proses *crosslinking* belum tentu menjadikan suatu material lebih elastis dibandingkan material dalam keadaan awalnya. Oleh karena itu dibutuhkan penambahan *plasticizer* untuk meningkatkan elastisitas material tersebut (Liang *et al.*, 2019). Pada penelitian ini, akan digunakan sorbitol (SOR). SOR dipilih sebagai *plasticizer* karena terbukti dapat mempengaruhi elastisitas CRG secara signifikan (Balqis *et al.*, 2019) dan juga memiliki LD₅₀ yang cukup tinggi sehingga aman dikonsumsi dalam jumlah tertentu. Keberadaan kombinasi CRG, MD, dan SOR ini menjadi harapan besar preparasi DDS berhasil dilakukan untuk kemudian ditentukan karakterisasi dan profil kinetika *release*-nya.

Perkembangan medisinal di zaman teknologi ini menyebabkan banyaknya jenis-jenis obat yang ditemukan sebagai solusi dari permasalahan kesehatan. Istilah DDS mengacu pada penggunaan teknologi yang mendistribusikan suatu obat kepada bagian tubuh yang diinginkan untuk kemudian dilepaskan (*release*) dan kemudian diabsorpsi oleh bagian tubuh tersebut. DDS didefinisikan sebagai suatu formula ataupun alat yang membantu distribusi suatu senyawa ke dalam tubuh sehingga meningkatkan efikasi dan keselamatan dari senyawa tersebut dengan mengontrol waktu, kecepatan, dan tempat *release* senyawa tersebut di dalam tubuh (Bruschi, 2015). Dengan kata lain, DDS merupakan metode distribusi suatu senyawa farmasetika untuk mencapai efek terapeutik baik pada manusia maupun hewan (Tiwari *et al.*, 2015). Ada banyak cara untuk mengetahui kualitas suatu DDS, salah satunya adalah menganalisis profil *release* obat dari dalam DDS tersebut.

Proses *release* suatu obat merupakan proses dimana molekul-molekul obat bermigrasi dari posisi awal mereka di dalam suatu DDS menuju ke permukaan

terluar sistem tersebut (Kaunisto *et al.*, 2011). Secara konseptual, suatu DDS ideal akan mengantarkan suatu obat pada kecepatan yang diatur, sesuai dengan kebutuhan badan pada periode perawatan tertentu dan pada area target yang spesifik di dalam badan (Colombo *et al.*, 2000). Proses ini merupakan salah satu faktor terpenting yang dapat menentukan potensi dari suatu material sebagai sebuah DDS. Dalam penentuan kinetika *release* sendiri, terdapat banyak model matematis yang telah dikembangkan, sesuai dengan matriks dan tujuan dari DDS tersebut. Beberapa di antaranya model kinetika orde satu yang cocok untuk sistem obat larut air di dalam matriks berpori (Mulye dan Turco, 1996), model kinetika orde nol yang digunakan untuk sistem transdermal maupun osmotik (Costa *et al.*, 2001), model Higuchi yang cocok untuk memformulasikan suatu matriks (Higuchi, 1963), dan model Peppas-Sahlin yang cocok untuk sistem polimer yang dapat mengalami *swelling* (Peppas dan Sahlin, 1989). Model – model ini akan digunakan di dalam penentuan kinetika *release* dari DDS konvensional berbentuk kapsul cangkang keras yang akan dipreparasi oleh penulis. Penentuan model kinetika *release* terbaik biasanya dilakukan menggunakan perhitungan statistik. Pada penelitian ini, metode *Akaike Information Criterion* (AIC) akan digunakan dalam penentuan model kinetika terbaik terhadap material kapsul yang dibuat. Profil kinetika *release* obat dari suatu material akan berbeda dengan material lainnya (Unagolla *et al.*, 2018). Salisilamida dipilih sebagai model obat yang akan diuji kinetika *drug release* dari dalam kapsul dikarenakan memiliki kelarutan yang relatif besar dalam air dan memiliki pKa yang besar sehingga dapat larut pada medium dengan pH 7 ke bawah. Diharapkan perbedaan yang nantinya akan terjadi bisa menjadi referensi utama sebagai penggunaan obat yang cocok digunakan sesuai dengan profil yang dimiliki material tersebut.

Berdasarkan beberapa penjelasan di atas, preparasi kapsul bercangkang keras berbasis κ -CRG yang di-*crosslink* dengan MD telah dilakukan. Penggunaan CRG dilakukan untuk memanfaatkan keanekaragaman hayati yang melimpah di laut Indonesia. MD yang mudah didapat dan murah menjadi pertimbangan penggunaannya sebagai *crosslinker* di penelitian ini. Karakterisasi telah dilakukan melalui SEM, IR, uji viskositas, uji *swelling*, dan uji tarik. Profil disintegrasi,

disolusi, dan kinetika *release in vitro* telah dilakukan untuk membandingkan cangkang kapsul yang dipreparasi dengan data literatur sehingga didapatkan kesimpulan mengenai potensi pembuatan cangkang kapsul berbasis κ -CRG dan MD. Penentuan model kinetika *release* model obat dari kapsul telah dilakukan menggunakan perhitungan statistik yang dapat dipertanggungjawabkan. Diharapkan dengan dilakukannya aplikasi terhadap κ -CRG dan MD, penelitian ini dapat berkontribusi dalam pengembangan cangkang kapsul nabati sebagai alternatif kapsul cangkang keras konvensional.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan di atas, maka dapat dirumuskan beberapa permasalahan sebagai berikut:

1. Bagaimana hasil optimasi formula kapsul bercangkang keras berbasis κ -CRG dan MD?
2. Bagaimana karakter dari kapsul bercangkang keras berbasis κ -CRG dan MD?
3. Bagaimana sifat mekanis dari kapsul bercangkang keras berbasis κ -CRG dan MD?
4. Bagaimana profil kinetika *release in vitro* model obat dari cangkang kapsul yang telah dipreparasi pada pH 1,2, 4,5, dan 6,8?
5. Bagaimana model kinetika *release* obat yang tepat dari cangkang kapsul tersebut?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah mempreparasi cangkang kapsul keras berbasis κ -CRG dan MD. Metode preparasi mengadopsi metode Ridgway (1987) yang digunakan dalam sebagian besar industri produksi kapsul konvensional sehingga penulis dapat mempreparasi kapsul bercangkang keras tersebut.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini antara lain:

1. Mengoptimasi formula kapsul bercangkang keras berbasis κ -CRG dan MD.
2. Menganalisis karakter dari kapsul bercangkang keras berbasis κ -CRG dan MD.
3. Menganalisis sifat mekanis dari kapsul bercangkang keras berbasis κ -CRG dan MD.
4. Menganalisis profil kinetika *release in vitro* model obat dari cangkang kapsul yang telah dipreparasi pada pH 1,2, 4,5, dan 6,8.
5. Menentukan model kinetika *release* model obat dari cangkang kapsul yang terbaik berdasarkan perhitungan statistik menggunakan metode AIC.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat mengembangkan material cangkang kapsul yang memanfaatkan sumber daya alam Indonesia dengan bioaktivitas yang lebih baik daripada material sebelumnya. Selain itu, diharapkan penelitian ini dapat memberikan informasi tambahan potensi *crosslink* CRG dan MD sebagai kapsul bercangkang keras.

1.5 Batasan Penelitian

Penelitian ini terbatas pada analisis cangkang kapsul CRG-MD/SOR yang sudah memiliki optimasi terbaik setelah diseleksi berdasarkan tingkat kekerasannya sesuai dengan standar yang mengacu pada kapsul konvensional.