

KAJIAN KOMPARATIF PERFORMANSI HIDROKSIPROPIL METILSELULOZA (HPMC) DAN KARAGENAN SEBAGAI MATRIKS PENGGANTI GELATIN PADA FORMULASI KAPSUL HALAL

Atifa Nur Nazira¹, Yumroh Dwi Utami²

^{1,2}Program Studi Kimia Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta

Email: ¹atifannazira@gmail.com, ²yumrohdwi@gmail.com

Abstrak. Gelatin merupakan ekstrak dari protein hewani seperti sapi dan babi yang banyak digunakan dalam industri farmasi. Kapsul pada industri farmasi kebanyakan terbuat dari gelatin yang ada di pasaran seperti babi sehingga kehalalannya tidak terjamin. Polimer Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC) dan ekstrak karagenan dapat digunakan sebagai bahan pengganti gelatin untuk pembuatan kapsul. Kedua bahan tersebut terjamin kehalalannya karena terbuat dari tanaman yang diekstrak secara kimia. Kajian ini dilakukan untuk membandingkan potensi dan karakteristik dari HPMC dan karagenan berdasarkan parameter fisikokimia sebagai substituen gelatin di Industri Farmasi Halal. Penelitian ini menggunakan metode studi literatur dengan mengkaji perbedaan karakteristik HPMC dan Karagenan. Hasil penelitian menunjukkan HPMC memiliki nilai laju disintegrasi yang lebih cepat daripada karagenan yaitu 16 menit dan 10 menit tanpa agen pembentuk gel. Pada parameter kekuatan mekanik, karagenan memiliki daya tarik paling kuat di antara gelatin dan HPMC dengan nilai 39,41 Mpa. Kadar air pada cangkang kapsul dari HPMC sebesar 4-6%, sedangkan pada karagenan sebesar 13-17%. Secara morfologi, pori-pori karagenan dapat diamati pada permukaannya pada skala 200 nm, sedangkan HPMC permukaannya halus tanpa pori-pori yang diamati pada skala 30 μ m. Waktu hancur yang diperlukan pada polimer HPMC lebih cepat yaitu 16 ± 5 menit dibanding kapsul karagenan yang memerlukan waktu 12-25 menit tergantung pada kombinasi bahan. Namun, spesifikasi kerja karagenan dapat ditingkatkan dengan modifikasi maupun degradasi menjadi monomer. Berdasarkan hasil kajian, HPMC dan karagenan memiliki keunggulan masing-masing sebagai substituen gelatin

Kata kunci: farmasi halal, fisikokimia, HPMC, karagenan

Abstract: Gelatin is an extract from animal protein such as beef and pork which is widely used in the pharmaceutical industry. Capsules in the pharmaceutical industry are mostly made from gelatin available on the market such as pork so that its halalness is not guaranteed. Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC) polymer and carrageenan extract can be used as substitutes for gelatin for making capsules. Both materials are guaranteed halal because they are made from chemically extracted plants. This study was conducted to compare the potential and characteristics of HPMC and carrageenan based on physicochemical parameters as gelatin substitutes in the Halal Pharmaceutical Industry. This study uses a literature study method by examining the differences in the characteristics of HPMC and Carrageenan. The results showed that HPMC had a faster disintegration rate than carrageenan, namely 16 minutes and 10 minutes without a gelling agent. In the mechanical strength parameter, carrageenan had the strongest attraction between gelatin and HPMC with a value of 39.41 Mpa. The water content in the capsule shell of HPMC was 4-6%, while in carrageenan it was 13-17%. Morphologically, carrageenan pores can be observed on its surface at a scale of 200 nm, while HPMC has a smooth surface without pores observed at a scale of 30 μ m. The disintegration time required for HPMC polymers is faster, which is 16 ± 5 minutes compared to carrageenan capsules which require 12-25 minutes depending on the combination of ingredients. However, the working specifications of carrageenan can be improved by modification or degradation into monomers. Based on the results of the study, HPMC and carrageenan have their respective advantages as gelatin substitutes.

Keynote: Halal formation, physicochemical, HPMC, carrageenan

PENDAHUAN

Gelatin merupakan jenis biopolimer yang didapat dari proses ekstraksi dengan hidrolisis termal dari kolagen yang sudah diproses. Gelatin juga masuk ke dalam salah satu jenis protein dari kolagen yang terdenaturasi melalui proses hidrolisis termal (Fan dkk., 2017). Protein pada gelatin memiliki bobot molekul yang cukup tinggi sehingga dapat larut dalam air panas. Pada umumnya gelatin yang beredar di pasaran dibuat dari hidrolisis kulit sapi, tulang sapi, dan kulit babi (Aris dkk., 2020). Gelatin mengandung asam amino dalam ikatan polipeptida yang membentuk polimer yang ideal dalam industri farmasi. Aplikasi gelatin yaitu sebagai bahan penyusun ataupun bahan tambahan dalam beberapa industri seperti industri pangan, farmasi, kesehatan, dan fotografi (Nugraheni dkk., 2021).

Sumber gelatin di dunia paling banyak ditemui pada kulit babi yaitu sekitar 46%, sedangkan pada kulit sapi hanya mencapai 29,4%. Campuran gelatin yang berasal dari tulang sapi dan babi mengandung gelatin sebanyak 23,1% dan pada sumber-sumber lainnya sekitar 1,5% (Aris dkk., 2020). Kulit babi menjadi penghasil gelatin yang paling banyak sampai saat ini. Sumber gelatin kulit babi digunakan oleh industri-industri sejak tahun 1930 sampai saat ini. Alasan keagamaan menyebabkan gelatin yang digunakan pada industri sekarang beralih ke

gelatin halal seperti tulang sapi, gelatin sintetis, dan sumber lainnya seperti ikan dan unggas (Tukiran dkk., 2023). Status kehalalan gelatin menurut agama Islam ditentukan oleh sumber gelatin. Jika bersumber dari kulit atau tulang hewan yang halal, seperti sapi, kerbau, kambing, unggas, ikan, maka status kehalalan ditentukan oleh cara penyembelihan hewan tersebut. Jika penyembelihan dilakukan sesuai syariat Islam maka sumber gelatin tersebut adalah halal. Akan tetapi jika sumber gelatin didapatkan dari hewan haram seperti kulit dan tulang babi maka status gelatin tersebut haram (Aris dkk., 2020).



Gambar 1. Grafik persentase sumber gelatin di dunia

Sumber : (Aris, dkk., 2020)

Produk gelatin banyak digunakan pada bidang farmasi, contohnya pada obat seperti cangkang kapsul. Selain itu tablet, suspensi, emulsi, dan suntikan juga banyak yang menggunakan gelatin sebagai campuran. Industri farmasi menggunakan sekiranya 6% dari total produksi gelatin (Rakhmanova dkk., 2018). Eksistensi farmasi halal sangat penting bagi Indonesia sebagai negara yang mayoritas penduduknya beragama muslim. Berdasarkan syariat islam serta perintah dalam kitab suci Al-Qur'an, manusia diciptakan ke dunia untuk beribadah kepada Allah SWT. Bentuk ketaatan seorang muslim salah satunya adalah melaksanakan perintah Allah dengan mengonsumsi makanan dan minuman yang halal dan baik, sebagaimana Allah berfirman dalam surah Al Baqarah ayat 168.

يَا أَيُّهَا النَّاسُ كُلُوا مِمَّا فِي الْأَرْضِ حَلَالًا طَيِّبًا وَلَا تَتَّبِعُوا خُطُوَاتِ الشَّيْطَانِ ۚ إِنَّهُ لَكُمْ عَدُوٌّ مُّبِينٌ

“Hai sekalian manusia, makanlah yang halal lagi baik dari apa yang terdapat di bumi, dan janganlah kamu mengikuti langkah-langkah syaitan; karena sesungguhnya syaitan itu adalah musuh yang nyata bagimu.”

Oleh karena itu, industri farmasi saat ini sedang dikembangkan konsep farmasi halal yaitu produk farmasi yang mematuhi pedoman agama Islam. Halal farmasi harus mematuhi persyaratan dari hukum Islam pada bidang tersebut (Tukiran dkk., 2023). Di Indonesia industri farmasi obat-obatan yang halal dan memenuhi syariat Islam diatur dalam Undang-Undang Nomor 33 Tahun 2014 tentang Jaminan Produk Halal (UU JPH) yang mengatur tentang sertifikasi produk obat, produk biologi, dan alat kesehatan yang masuk, beredar dan diperdagangkan di Indonesia (Halal MUI, 2023). Substien gelatin dalam industri farmasi perlu dikembangkan dari bahan yang halal seperti sintetis yang dibuat secara kimia seperti HPMC dan alternatif lain dari tanaman yang sudah dipastikan halal seperti karagenan.

Hydroxypropyl Methyl Cellulose (HPMC) merupakan bahan pengikat yang digunakan dalam pembuatan tablet dan termasuk dalam jenis pengikat turunan selulosa. HPMC dapat menghasilkan tablet yang kompak karena sifat-sifatnya yang memperbaiki daya alir dari granul-granul. HPMC juga secara kimia bersifat inert sehingga tidak bereaksi dengan senyawa obat, oleh karena itu HPMC digunakan sebagai pengikat (Thomas dkk., 2021). HPMC termasuk kedalam jenis *gelling agent* yang termasuk golongan polimer semi sintetis. Keunggulan HPMC yaitu dapat mudah dicuci dengan air, tidak menyumbat pori-pori kulit, menghasilkan cairan yang jernih, memiliki efek mendinginkan, tidak mengiritasi kulit dan menghasilkan gel dengan viskositas yang baik dalam penyimpanan yang lama. Sedangkan kekurangan dari HPMC yaitu menghasilkan lapisan film yang kurang baik. *Oleanolic acid* dengan *gelling agent* HPMC masih sedikit diformulasikan dalam bentuk gel sehingga perlu diformulasikan dalam bentuk gel (Nisa dkk., 2022). Karagenan adalah senyawa hidrokoloid yang berasal dari rumput laut *Rhodophyceae*. Tumbuhan ini dapat dimanfaatkan sebagai bahan material berbasis polisakarida, misalnya sebagai cangkang lunak pada kapsul. Karagenan memiliki fungsi sebagai penstabil, pengental, dan pembentuk gel sehingga dapat menjadi alternatif pengganti bahan baku gelatin (Septina dkk., 2023).

METODE PENELITIAN

Metode penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah studi literatur dari artikel jurnal, buku, prosiding, dan sumber lainnya yang relevan dari database Scopus, Pubmed, dan Google Scholar. Artikel yang dipilih sebagai referensi utama adalah artikel yang diterbitkan antara tahun 2014 sampai 2024. Peneliti mengumpulkan data dan literatur terkait perbedaan parameter fisikokimia dari HPMC dan karagenan sebagai substituen gelatin di industri farmasi halal.

PEMBAHASAN

Berikut ini merupakan hasil kajian Pustaka dan diskusi mengenai potensi HPMC dan karagenan sebagai pengganti gelatin dalam kapsul halal untuk sistem penghantaran obat dari beberapa penelitian yang telah dilakukan yang tertera pada tabel di bawah ini:

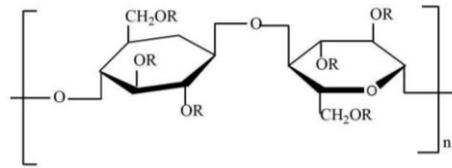
Tabel 1. Hasil kajian pustaka terkait HPMC dan karagenan

Referensi	Hasil
Bono, dkk., 2014	Hasil dari penelitian ini, kapsul karagenan <i>semi-refined</i> memiliki kualitas viskositas dan kekuatan gel yang meningkat seiring peningkatan waktu, suhu, dan konsentrasi KOH pada proses pemasakan. Hasil optimumnya pada suhu 80 derajat celsius dalam waktu 30 menit dan konsentrasi KOH 10%, karagenan memiliki nilai viskositas yang baik yaitu 1291.84 cP.
Majee dkk., 2017	Kajian pada artikel ini membahas mengenai HPMC yang diusulkan sebagai alternatif cangkang kapsul yang lebih baik. Cangkang kapsul HPMC memiliki sifat viskositas cukup rendah yaitu $\leq 100,00$ cP, kadar air pada cangkang kapsul HPMC yaitu 4-6%, dan HPMC mudah larut dalam air dingin juga menghasilkan arutan koloid karena sifatnya gelasi termal. Berdasarkan data tersebut material ini menjadi stabil dalam kelembaban rendah selama penyimpanan dan pada formulasi higroskopis.
Ghadermazi dkk., 2019	Berdasarkan penelitian ini morfologi film HPMC murni memiliki permukaan yang halus yang menyiratkan kelenturan yang rendah. Film HPMC memiliki ketahanan mekanik yang baik dengan kekuatan tarik 64,5 Mpa. HPMC juga memiliki matriks yang homogen dan seragam tanpa pori-pori yang diamati pada skala 30 μ m.
Fauzi, dkk., 2020	Berdasarkan penelitian ini, hasil karakterisasi cangkang kapsul karagenan-maltodekstrin pada sifat derajat pembengkakan memiliki nilai $529,23 \pm 128,10$ %. Puncak utama dalam spektrum FTIR berada pada 1248, 930, 847, dan 805 cm^{-1} untuk gugus ester sulfat, 3,6-anhidrogalaktosa, galaktosa-4-sulfat, dan 3,6-anhidrogalaktosa-2-sulfat. Analisis SEM menunjukkan pori-pori sangat kecil pada permukaan dengan pembesaran 5000 kali. Kapsul karagenan-maltodekstrin ini membutuhkan waktu rata-rata $18,47 \pm 0,11$ menit untuk hancur.
Pudjiastuti, dkk., 2020	Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa cangkang kapsul berbahan dasar karagenan-alginat dan karagenan-amilum memiliki perbedaan pada sifat laju disintegrasi, pelarutan in vitro, dan kinetika reaksi. Karagenan-alginat memiliki waktu disintegrasi yang relatif lebih cepat, stabilitas yang lebih rendah, dan lebih mudah larut dalam media asam.
Adam, dkk., 2020	Penelitian ini mengembangkan biokomposit k-karagenan dan gum arab sebagai matriks produksi kapsul keras. Film dan kapsul keras yang terbentuk dari GC67 (komposisi karagenan 67%) menunjukkan kekuatan tarik dan viskositas larutan yang tinggi yaitu 36,21 MPa dan 1058 mPas. Produksi kapsul keras dari karagenan dapat menggunakan metode pencetakan yang sederhana karena nilai viskoistas yang tinggi.

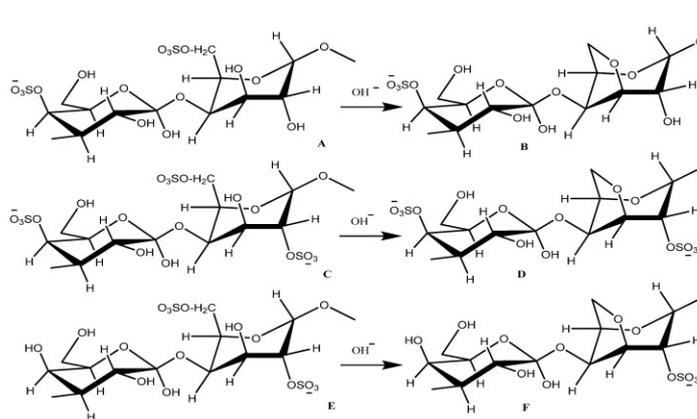
Fauzi, dkk., 2021	Berdasarkan hasil kajian pada artikel ini, beberapa penelitian menunjukkan bahwa HPMC sebagai polimer pengganti gelatin memiliki potensi yang baik untuk sistem penghantaran obat. HPMC berperan dalam peningkatan dispersi, profil pelepasan, dan tekstur tablet.
Nisa dkk., 2022	Penelitian ini membahas peran agen gelling HPMC terhadap sifat fisikokimia sediaan gel <i>oleanolic acid</i> . Hasilnya HPMC memiliki keunggulan dapat mudah dicuci dengan air, tidak menyumbat pori-pori kulit, menghasilkan cairan yang jernih, memiliki efek mendinginkan, tidak mengiritasi kulit dan menghasilkan gel dengan viskositas yang baik dalam penyimpanan yang lama. Sedangkan kekurangan dari HPMC yaitu menghasilkan lapisan film yang kurang baik.
Rajebi, dkk., 2023	Hasil kajian pada artikel ini menunjukkan beberapa penelitian terkait sifat cangkang kapsul keras berbasis karagenan sebanding dengan gelatin dan HPMC berdasarkan sifat viskositas, kadar air, laju disintegrasi, sifat mekanik, dan morfologi. Karagenan berpotensi menjadi alternatif kapsul keras karena kemampuannya untuk dimodifikasi dengan polimer lain dengan sifat yang ditargetkan untuk system penghantaran obat yang lebih baik.
Saeed dkk., 2024	Penelitian ini menunjukkan bahwa HPMC dapat membentuk film fleksibel yang transparan pada larutan. Akan tetapi HPMC pada suhu gelasi 75 °C atau 90°C akan berbentuk gel. Material HPMC menunjukkan kelarutan air, biokompatibilitas, dan biodegradabilitas yang unik sehingga cocok digunakan dalam pelarutan organik panas maupun dingin.
Panjaitan dkk., 2024	Hasil dari peneitian ini rata-rata kadar air pada karagenan bervariasi berdasarkan suhu pengeringan. Pada pengeringan suhu 600 celcius adalah 11,06%, sedangkan pengeringan dengan sinar matahari mengandung kadar air sebesar 12,30%. Kadar air ini akan mempengaruhi stabilitas kapsul pada kondisi kelembaban rendah selama penyimpanan.

Bahan untuk formulasi sistem penghantaran obat dapat dikembangkan dari polimer nabati seperti selulosa dan polisakarida. Polimer nabati yang telah banyak dikembangkan adalah polimer HPMC dan karagenan rumput laut. HPMC berasal dari selulosa tumbuhan yang bersifat semi-sintetis selulosa dari tumbuhan pinus atau poplar. Secara kimia, HPMC terdiri dari metil dan hidroksipropil eter selulosa (Majee dkk., 2017). HPMC atau yang sering disebut *hypromellose* merupakan turunan selulosa hidrofilik yang membentuk ikatan hidrogen dan ikatan hidrogen intramolekul dimana memiliki banyak gugus hidroksil (Rajebi dkk., 2023). Selulosa hidrofilik mampu meningkatkan permeabilitas matriks sehingga difusi obat melalui matriks lebih cepat dibandingkan dengan polimer hidrofobik (Ermawati & Prilantari, 2019). Selain itu, HPMC dapat larut dalam air sehingga dapat digunakan untuk membentuk matriks yang dapat membengkak dan larut (Maskova, 2020).

Bahan formulasi sistem penghantaran obat dari bahan nabati lainnya adalah polisakarida karagenan. Karagenan masuk ke dalam kelas polisakarida tersulfat linier yang diekstrak dari rumput laut merah kelas *Rhodophyta*. Klasifikasi karagenan dibagi menjadi enam kelas yaitu Iota (ι -), Lambda (λ -), Kappa (κ -), Theta (θ -), Nu (ν -), dan Mu (μ -) karagenan. Karagenan memiliki beberapa substituen lainnya selain sulfat seperti, xilosa, glukosa dan asam uronat, serta metil eter dan kelompok piruvat (Neamtu dkk., 2022). Karagenan dapat larut dalam air karena memiliki gugus sulfat yang sangat hidrofilik. Karagenan dapat digunakan sebagai bahan baku material cangkang kapsul keras berbasis polisakarida.



Gambar 2. Struktur HPMC (Sumber : Guarve & Kriplani, 2021).



Gambar 3. Struktur enam jenis karagenan A = μ-karagenan, B = κ-karagenan, C = ν-karagenan, D = ι-karagenan, E = θ-karagenan (Sumber : Fauzi dkk., 2021).

Cangkang kapsul yang berbasis polimer nabati dapat menjamin kehalalan formulasi dalam sistem penghantaran obat di bidang farmasi. Kehalalan suatu senyawa dalam formulasi obat didasarkan pada bahan asal yang tidak mengandung babi dan zat haram lainnya, proses produksi yang sesuai syariat islam, serta proses penyimpanan sampai distribusi yang tidak terkontaminasi zat haram atau najis (Alfath, 2023). Polimer nabati seperti HPMC dan karagenan dapat menjadi bahan alternatif dari gelatin yang kehalalannya masih terus menjadi titik kritis. Polimer karagenan berasal dari selulosa tumbuhan yang ditemukan secara alami sehingga tidak memiliki titik kritis di dalamnya. Polimer HPMC juga tidak memiliki titik kritis berdasarkan Keputusan Menteri Agama nomor 1360 tahun 2021 tentang barang yang dikecualikan dari kewajiban bersertifikat halal, HPMC masuk ke dalam golongan bahan kimia hasil sintesis organik dan anorganik yang masuk ke dalam bahan *positive list*.

Perbedaan Karakteristik Fisikokimia HPMC dan Karagenan

Bahan material HPMC dan karagenan memiliki karakteristik dan kemampuan yang berbeda sebagai sistem penghantaran obat. Karakteristik bahan material mempengaruhi kemampuan matriks dalam penghantaran obat di dalam tubuh. Sifat fisikokimia adalah gabungan dari sifat fisika dan kimia yang menjadi dasar dalam mendesain produk. Penilaian karakteristik fisikokimia ini menjadi langkah awal yang penting untuk mendesain produk sesuai fungsi dan tujuan secara efektif dan efisien. Berikut adalah perbedaan sifat fisikokimia HPMC dan karagenan berdasarkan sifat viskositas, kekuatan mekanis, laju disintegrasi dan waktu hancur, morfologi, dan kelarutan.

Tabel 2. Karakteristik Fisikokimia HPMC dan Karagenan

Karakteristik Fisikokimia	HPMC	Karagenan
Viskositas	$\leq 100,00$ cP	1291,84 cP pada suhu 80 °C
Kekuatan Mekanis	$19,90 \pm 1,20$ MPa	$39,34 \pm 0,51$ MPa
Laju Disintegrasi	16 ± 5 menit	12 - 25 menit
Morfologi	Permukaannya halus tanpa pori-pori yang diamati pada skala 30 μ m.	Pori-pori permukaannya dapat diamati pada skala 200 nm
Kadar Air	4 - 6%	11,06 - 12,30 %
Kelarutan	Larut dalam air dingin	Larut dalam air panas (dipengaruhi oleh jenis, struktur, dan kondisi lingkungan)

1. Viskositas

Karakteristik bahan material kapsul salah satunya harus memiliki viskositas tinggi untuk mendukung pembentukan gel yang dikeringkan menjadi *film* (Ridgway, 1987). Sifat viskositas ini juga berguna dalam pengembangan kapsul keras ikatan silang di mana ikatan silang mengurangi kelarutan kapsul dan memperpanjang waktu pelepasan obat. HPMC memiliki viskositas yang cukup rendah yaitu $\leq 100,00$ cP (Majee dkk., 2017), sedangkan karagenan *semi-refined* memiliki viskositas optimum 1291,84 cP pada suhu 80 °C dan dipanaskan selama 30 menit (Bono dkk., 2014). Viskositas karagenan yang melebihi 600 cP menjadi keunggulan karagenan untuk mendapatkan metode pembentukan kapsul keras yang relatif sederhana yaitu pencelupan (Adam dkk., 2020).

2. Kekuatan Mekanis

Kekuatan mekanis yang baik adalah faktor penting dalam performansi kestabilan dan fleksibilitas dari suatu kapsul. Sifat mekanik menjamin pengendalian mutu dalam proses pembuatan berat kapsul yang seragam konsisten dan mencegah terjadinya hidrolisis ataupun oksidasi yang menyebabkan stabilitas buruk (Mei dkk., 2006). Film kappa karagenan memiliki nilai kekuatan tarik paling tinggi daripada gelatin, HPMC, dan jenis karagenan lain. Kappa karagenan memiliki nilai kekuatan tarik $39,34 \pm 0,51$ MPa, film gelatin ($31,03 \pm 0,74$ MPa), sedangkan HPMC memiliki kekuatan tarik $19,90 \pm 1,20$ MPa (Rhim, 2012; Bae, Cha, Whiteside, Park, 2008).

3. Laju Disintegrasi dan Waktu Hancur

Laju disintegrasi merupakan kecepatan proses pemecahan cangkang kapsul sehingga zat aktif terlepas dari sediaan dan terdisolusi pada cairan cerna. Dalam uji disintegrasi dan waktu hancur, kapsul HPMC relatif lebih cepat daripada kapsul karagenan. HPMC memerlukan waktu hancur 16 ± 5 menit (Jones dkk., 2012), sedangkan tanpa agen pembentuk gel HPMC memerlukan waktu hancur hanya 10 menit. Uji disintegrasi karagenan-alginat dalam air deionisasi memerlukan waktu hancur $12,80 \pm 1,43$ menit, sedangkan kapsul keras karagenan-amilum memerlukan waktu sampai $25,79 \pm 2,92$ menit (Pudjiastuti dkk., 2020). Kapsul keras yang berbasis karagenan-maltodekstrin akan memakan waktu $18,47 \pm 0,19$ menit (Fauzi dkk., 2020). Pada penelitian Adam et al (2020), kapsul keras karagenan yang dikombinasikan gum arab memiliki waktu hancur 7.30 menit. Cangkang kapsul yang berbasis karagenan memiliki tingkat disintegrasi yang lambat sehingga perlu modifikasi polimer menjadi oligomer atau menambahkan bahan lainnya untuk meningkatkan laju disintegrasi. Analisis disintegrasi penting untuk

mengetahui kualitas sistem penghantaran obat yang akan mengantarkan obat ke dalam tubuh. Waktu disintegrasi yang lama bagi polimer dengan berat molekul yang tinggi dapat dilakukan hidrolisis untuk mengurangi rantai polimer menjadi oligomer (Fauzi dkk., 2021).

4. Morfologi

Sifat morfologi ukuran pori-pori berpengaruh pada sifat mekanik matriks. Keberadaan agen pengikat silang pada matriks akan memperkecil ukuran pori-pori dan membuat matriks lebih kaku, sedangkan penambahan *plasticizer* akan menghasilkan yang sebaliknya (Unagolla & Jayasuriya, 2018). Sifat morfologi karagenan yang diikat silang dengan maltodekstrin ataupun yang diplastisasi dengan film sorbitol memiliki pori-pori yang tidak terlihat pada perbesaran 5000x (Król Z., et al, 2016). Film karagenan memperlihatkan pori-pori permukaan pada perbesaran 200 nm, sedangkan pori-pori gelatin tidak dapat diamati pada perbesaran tersebut. Morfologi film HPMC murni memiliki permukaan yang halus yang menyiratkan kelenturan yang rendah. HPMC memiliki matriks yang homogen dan seragam tanpa pori-pori yang diamati pada skala 30 μm (Ghadermazi dkk., 2019). Dengan demikian, pori-pori gelatin paling kecil daripada pori-pori film karagenan dan HPMC. Pengendalian ukuran pori matriks dapat mengatur laju difusi pelarut ke dalam matriks. Oleh karena itu, analisis *Scanning Electron Microscope* (SEM) pada permukaan matriks dapat digunakan untuk memprediksi laju disintegrasi kapsul.

5. Kadar Air

Kandungan air pada cangkang kapsul berperan dalam menentukan tekstur dan masa simpan (Sudarmadji, 1996). Kadar air yang rendah dapat meningkatkan sifat kerapuhan dan mudah pecah, tetapi kadar air yang tinggi mempengaruhi tekstur kelunakan kapsul. Cangkang kapsul komersial memiliki kadar air antara 13% sampai dengan 16%. Kadar air cangkang kapsul HPMC adalah 4-6%. Kadar air ini mempengaruhi stabilitas kapsul pada kondisi kelembaban rendah selama penyimpanan atau ketika diisi dengan formulasi higroskopis. Kapsul tersebut dapat dikeringkan hingga kadar air <1% tanpa menjadi getas (Majee dkk., 2017). Rata-rata kadar air untuk karagenan bervariasi berdasarkan suhu pengeringan. Pada pengeringan suhu 600 celcius adalah 11,06%, sedangkan pengeringan dengan sinar matahari mengandung kadar air sebesar 12,30% (Panjaitan dkk., 2024)

6. Kelarutan

HPMC mudah larut dalam air dingin dan menghasilkan larutan koloid karena sifat gelasi termal (Majee dkk., 2017). HPMC dapat membentuk film fleksibel yang transparan, tetapi HPMC akan berbentuk gel ketika mencapai suhu 75°C atau 90°C. HPMC menunjukkan kelarutan air, biokompatibilitas, dan biodegradabilitas yang unik sehingga cocok digunakan dalam pelarutan organik (Saeed dkk., 2024). Polisakarida karagenan yang merupakan polisakarida tersulfat linier mampu larut dalam air dengan stabilitas dan sifat pembentuk gel yang sangat baik. Karagenan larut dalam air panas dan dapat membentuk gel *reversibel* termal dengan K^+ atau Ca^{2+} (Ścieszka & Klewicka, 2019). Kelarutan karagenan dalam air tergantung pada jenisnya (κ , ι , atau λ), struktur, jumlah dan posisi gugus sulfat, serta kondisi lingkungan. Produk degradasi karagenan yaitu oligosakarida memiliki berat molekul yang rendah, kelarutan air yang baik, dan penyerapan yang tinggi (Guo dkk., 2022).

Keunggulan HPMC dan Karagenan

Selain titik kritis kehalalannya, gelatin rentan mengalami hidrolisis menjadi asam aminonya sehingga bersifat reaktif terhadap beberapa molekul termasuk aldehida atau komponen formulasi dengan gugus fungsi aldehida, gula pereduksi, ion logam, *plasticizer*, dan pengawet. Beberapa eksipien obat yang menggunakan berbagai sediaan seperti lemak, polietilen glikol, fenol, polisorbitat, dan ester asam lemak tak jenuh dapat mengalami autooksidasi untuk membentuk aldehida (Majee dkk., 2017). Produk akhir aldehida hasil degradasi dapat berikatan silang dengan gelatin yang menyebabkan pelarutan obat yang lambat.

Keunggulan cangkang kapsul yang berbasis HPMC adalah polimernya tidak mengandung asam amino

sehingga tidak akan mengalami reaksi ikatan silang dengan eksipien. HPMC memiliki performansi yang stabil terhadap suhu sehingga cocok untuk produk yang sensitif terhadap kelembaban. Kadar air HPMC sekitar 4-6% juga menjaga kestabilan dalam kelembaban rendah selama penyimpanan dan formulasi obat higroskopis (Majee dkk., 2017). Sifat non-ionik HPMC dapat memastikan risiko interaksi obat yang minimal karena matriksnya tidak dipengaruhi secara signifikan oleh pH cairan. HPMC tersedia dalam beberapa tingkatan dimana batasan gugus metoksi dan hidroksipropil mempengaruhi sifat-sifat suhu gelasi, viskositas, fleksibilitas, dan hidrasi (Rabadiya & Rabadiya, 2013). Polimer HPMC dapat diaplikasikan pada sistem penghantaran obat lepas terkontrol oral, mikrospion dan dalam pelapisan kapsul konvensional untuk mencapai profil pelepasan obat berkelanjutan (Salih, Nief, 2016; Sobhita, Muthu, Kadali, 2014). Pada penyimpanan jangka panjang, larutan encernya memiliki viskositas yang baik dan tahan terhadap enzim. Larutan berairnya rentan terhadap serangan mikroba, sehingga perlu ditambahkan bahan pengawet anti-mikroba (Guarve & Kriplani, 2021).

Keunggulan karagenan sebagai *edible film* pembentuk cangkang kapsul yaitu harganya yang murah karena karena terbuat dari rumput laut, bersifat non toksik, dan dapat diproduksi dalam jumlah yang banyak. Karagenan yang berasal dari alam dapat digunakan sebagai alternatif sumber cangkang kapsul halal (Amalina dkk., 2020). Metode pembuatan cangkang kapsul berbasis karagenan juga memungkinkan untuk proses pembuatan yang sederhana seperti metode pencelupan. Selain itu, oligosakarida karagenan juga telah dilaporkan sebagai antioksidan yang efektif dalam sel dan *in vitro* (Zhang dkk., 2020).

KESIMPULAN

Polimer nabati HMPC dan karagenan berpotensi menjadi material bahan kapsul halal dengan keunggulan masing-masing sebagai substituen gelatin. HMPC unggul pada laju disintegrasi, kelarutannya dalam air dingin dan stabilitasnya dalam mempertahankan fleksibilitas pada kelembaban rendah, sedangkan karagenan unggul dalam kekuatan mekanik dan viskositasnya. Nilai viskositas karagenan yang tinggi memungkinkan proses pembentukan kapsul keras secara sederhana seperti pencelupan. Selain itu kelembaban pada karagenan memiliki persentase yang mirip dengan cangkang kapsul komersial. Spesifikasi kapsul obat dari bahan karagenan maupun HPMC bergantung pada strukturnya, jenis dan jumlah gugus fungsi, serta kondisi lingkungan.

DAFTAR PUSTAKA

- Adam, F., Jamaludin, J., Abu Bakar, S. H., Abdul Rasid, R., & Hassan, Z. (2020). Evaluation of hard capsule application from seaweed: Gum Arabic-Kappa carrageenan biocomposite films. *Cogent Engineering*, 7(1), 1765682. <https://doi.org/10.1080/23311916.2020.1765682>
- Alfath, T. (2023). STANDAR HALAL DALAM INDUSTRI OBAT-OBATAN DAN HERBAL. *LIKUID: Jurnal Ekonomi Industri Halal*, 3(1), 30–44. <https://doi.org/10.15575/likuid.v3i1.18494>
- Amalina, N., Anggraeni, Y., & Dhillasari, E. M. (2020). Formulasi Cangkang Kapsul dengan Kombinasi Kappa Karagenan dan Iota Karagenan. *Pharmaceutical and Biomedical Sciences Journal (PBSJ)*, 2(1). <https://doi.org/10.15408/pbsj.v2i1.15060>
- Aris, S. E., Jumiono, A., & Syahrir, A. (2020). IDENTIFIKASI TITIK KRITIS KEHALALAN GELATIN. *Jurnal Pangan Halal*, 2(1), 17–22.
- Bae H.J., Cha D.S., Whiteside W.S., Park H.J. (2008). Film and Pharmaceutical Hard Capsule Formation Properties of Mungbean, Waterchestnut, and Sweet Potato Starches. *Food Chem*, 106:96–105. doi: 10.1016/j.foodchem.2007.05.070.
- Bono, A., Anisuzzaman, S. M., & Ding, O. W. (2014). Effect of process conditions on the gel viscosity and gel strength of semi-refined carrageenan (SRC) produced from seaweed (*Kappaphycus alvarezii*). *Journal of King Saud University - Engineering Sciences*, 26(1), 3–9. <https://doi.org/10.1016/j.jksues.2012.06.001>
- Fan, H., Dumont, M.-J., & Simpson, B. K. (2017). Extraction of gelatin from salmon (*Salmo salar*) fish skin using trypsin-aided process: Optimization by Plackett–Burman and response surface methodological approaches. *Journal of Food Science and Technology*, 54(12), 4000–4008. <https://doi.org/10.1007/s13197-017-2864-5>
- Fauzi, M. A. R. D., Pudjiastuti, P., Hendradi, E., Widodo, R. T., & Amin, Mohd. C. I. Mohd. (2020). Characterization, Disintegration, and Dissolution Analyses of Carrageenan-Based Hard-Shell Capsules Cross-Linked with Maltodextrin as a Potential Alternative Drug Delivery System. *International Journal of Polymer Science*, 2020, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2020/3565931>
- Fauzi, M. A. R. D., Pudjiastuti, P., Wibowo, A. C., & Hendradi, E. (2021). Preparation, Properties and Potential of Carrageenan-Based Hard Capsules for Replacing Gelatine: A Review. *Polymers*, 13(16), 2666. <https://doi.org/10.3390/polym13162666>
- Ghadermazi, R., Hamdipour, S., Sadeghi, K., Ghadermazi, R., & Khosrowshahi Asl, A. (2019). Effect of various additives on the properties of the films and coatings derived from hydroxypropyl methylcellulose—A review. *Food Science & Nutrition*, 7(11), 3363–3377. <https://doi.org/10.1002/fsn3.1206>

- Guarve, K., & Kriplani, P. (2021). HPMC- A Marvel Polymer for Pharmaceutical Industry-Patent Review. *Recent Advances in Drug Delivery and Formulation*, 15(1), 46–58. <https://doi.org/10.2174/1872211314666210604120619>
- Guo, Z., Wei, Y., Zhang, Y., Xu, Y., Zheng, L., Zhu, B., & Yao, Z. (2022). Carrageenan oligosaccharides: A comprehensive review of preparation, isolation, purification, structure, biological activities and applications. *Algal Research*, 61, 102593. <https://doi.org/10.1016/j.algal.2021.102593>
- Jones, B. E., Basit, A. W., & Tuleu, C. (2012). The disintegration behaviour of capsules in fed subjects: A comparison of hypromellose (carrageenan) capsules and standard gelatin capsules. *International Journal of Pharmaceutics*, 424(1–2), 40–43. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.12.034>
- Majee, S. B., Avlani, D., & Biswas, G. R. (2017). HPMC AS CAPSULE SHELL MATERIAL: PHYSICOCHEMICAL, PHARMACEUTICAL AND BIOPHARMACEUTICAL PROPERTIES. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 9(10), 1. <https://doi.org/10.22159/ijpps.2017v9i10.20707>
- Mei, X., Etzler, F., & Wang, Z. (2006). Use of texture analysis to study hydrophilic solvent effects on the mechanical properties of hard gelatin capsules. *International Journal of Pharmaceutics*, 324(2), 128–135. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.06.017>
- Neamtu, B., Barbu, A., Negrea, M. O., Berghea-Neamtu, C. Ștefan, Popescu, D., Zăhan, M., & Mireșan, V. (2022). Carrageenan-Based Compounds as Wound Healing Materials. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(16), 9117. <https://doi.org/10.3390/ijms23169117>
- Nisa, N. A., Purnomo, Y., & Widyaningrum, I. (2022). PERAN GELLING AGENT HPMC (Hydroxy Propyl Methyl Cellulose) TERHADAP SIFAT FISIKOKIMIA SEDIAAN GEL DENGAN BAHAN AKTIF OLEANOLIC ACID.
- Nugraheni, A. W., Anggo, A. D., & Dewi, E. N. (2021). PENGARUH JENIS ASAM TERHADAP KARAKTERISTIK GELATIN KULIT IKAN AYAM-AYAM (Abalistes stellaris). *Jurnal Ilmu dan Teknologi Perikanan*, 3(2), 78–85. <https://doi.org/10.14710/jitpi.2021.13144>
- Panjaitan, K. V., Suryono, S., & Pramesti, R. (2024). Pengaruh Perbedaan Suhu Pengeringan Terhadap Kualitas Kadar Air dan Kadar Abu Karagenan Rumput Laut Kappaphycus alvarezii. *Journal of Marine Research*, 13(2), 195–202. <https://doi.org/10.14710/jmr.v13i2.40257>
- Peraturan Menteri Agama Nomor 1360/2021 tentang Bahan yang dikecualikan dari Kewajiban Bersertifikat Halal
- Pudjiastuti, P., Wafiroh, S., Hendradi, E., Darmokoesoemo, H., Harsini, M., Fauzi, M. A. R. D., Nahar, L., & Sarker, S. D. (2020). Disintegration, In vitro Dissolution, and Drug Release Kinetics Profiles of k-Carrageenan-based Nutraceutical Hard-shell Capsules Containing Salicylamide. *Open Chemistry*, 18(1), 226–231. <https://doi.org/10.1515/chem-2020-0028>
- Rabadiya B, Rabadiya P. (2012). A review: capsule shell material from gelatin to non animal origin material. *Int J Pharm Res Biosci*, 2:42-71
- Rajebi, O., Shadrina, A. N., Lestari, D. A., Eiko, N. B., Sulastris, N., Huda, M. C., & Yuniarsih, N. (2023.). Aplikasi Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC) Sebagai Zat Eksipien Dalam Sistem Penghantaran Obat. *Jurnal Pendidikan dan Konseling*
- Rakhmanova, A., Khan, Z. A., Sharif, R., & Lü, X. (2018). Meeting the requirements of halal gelatin: A mini review. *MOJ Food Processing & Technology*, 6(6). <https://doi.org/10.15406/mojfpt.2018.06.00209>
- Rhim J.W. 2012. Physical-Mechanical Properties of Agar/ κ -Carrageenan Blend Film and Derived Clay Nanocomposite Film. *J. Food Sci* doi: 10.1111/j.1750-3841.2012.02988.x
- Ridgway, K. 1987. (1987) *Hard Capsules: Development and Technology*. London, UK : Pharmaceutical Press
- Saeed, A., Asnag, G. M., Alghamdi, A. M., Alghamdi, S. A., Alwafi, R., Alanazi, F. K., Alosaimi, A. M., Aladeemy, S. A., & Alaizeri, Z. M. (2024). Structural, optical, and electrical characteristics of HPMC/PVA-I2O5 composites: Fabrication and performance analysis for energy storage applications. *Journal of Energy Storage*, 96, 112765. <https://doi.org/10.1016/j.est.2024.112765>
- Ścieszka, S., & Klewicka, E. (2019). Algae in food: A general review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(21), 3538–3547. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1496319>
- Septina, N. D. L., Aliyatunnaim, N. A., Ginting, D. F. A., & Maharani, F. (2023). SUBSTITUSI PATI BIJI NANGKA (ARTOCARPUS HETEROPHYLLUS) DALAM FORMULASI CANGKANG KAPSUL LUNAK YANG DIKOMBINASIKAN DENGAN KARAGENAN. *Prosiding Sains Nasional dan Teknologi*, 13(1), 30. <https://doi.org/10.36499/psnst.v13i1.9746>
- Thomas, N. Ai., Susanti Abdulkadir, W., Taupik, M., & Oktaviana, N. (2021). PENGARUH KONSENTRASI HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE SEBAGAI BAHAN PENGIKAT PADA SEDIAAN TABLET EKSTRAK RIMPANG JAHE MERAH (zingiber officinale Var. Rubrum.). *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*, 1(3), 158–167. <https://doi.org/10.37311/ijpe.v1i3.11667>
- Tukiran, N. A., Ahmad Anuar, N. A., & Jamaludin, M. A. (2023). GELATIN IN HALAL PHARMACEUTICAL PRODUCTS. *Malaysian Journal of Syariah and Law*, 11(1). <https://doi.org/10.33102/mjssl.vol11no1.344>
- Unagolla, J. M., & Jayasuriya, A. C. (2018). Drug transport mechanisms and in vitro release kinetics of vancomycin encapsulated chitosan-alginate polyelectrolyte microparticles as a controlled drug delivery system. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 114, 199–209. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.12.012>
- Zhang, B., Yan, H., Su, L.-J., & Chen, X. (2020). Kappa-carrageenan oligosaccharides retard the progression of protein and lipid oxidation in mackerel (*Scomber japonicus*) fillets during frozen storage. *RSC Advances*, 10(35), 20827–20836. <https://doi.org/10.1039/D0RA03431B>