

ABSTRAK

Penyakit serius yang terjadi ketika pankreas tidak dapat menghasilkan hormon insulin yang cukup ialah diabetes. Berbagai macam komplikasi yang berdampak pada mata, jantung dan sistem saraf disebabkan oleh diabetes. Penggunaan obat sintetik baik oral maupun injeksi dapat menyebabkan efek samping serius berupa hipoglikemi. Berdasarkan hal ini, banyak peneliti mencoba untuk mengembangkan obat anti-diabet dari bahan alam. Salah satu jenis tanaman yang berpotensi dalam menurunkan kadar glukosa pada pasien diabetes ialah kayu manis (*Cinnamomum zeylanicum*). Ekstrak dari kayu manis sangat berpotensi menurunkan kadar glukosa pada kondisi diabetes. Berdasarkan hal ini, ekstrak kayu manis akan diformulasikan dalam bentuk kapsul lunak. Proses pembuatan dilakukan dengan cara enkapsulasi ekstrak terstandar pada lembaran polimer gelatin sebagai cangkang. Gelatin merupakan polimer cangkang yang memiliki sifat kenyal. Penambahan bahan *plasticizer* pada gelatin sangat penting karena dapat mempengaruhi fleksibilitas kapsul. Proses enkapsulasi menggunakan metode *rotary die* dengan menggunakan mesin khusus. Proses enkapsulasi dilakukan dengan mengadakan kontrak pembuatan kepada pihak ketiga. Untuk menjamin kualitas sediaan, berbagai macam pengujian seperti organoleptis, keseragaman bobot, keseragaman kandungan, dan *rupture test* dilakukan.

Kata kunci : diabetes, ekstrak kayu manis, kapsul lunak

ABSTRACT

*A serious disease occurs when the pancreas produce insufficient insulin is called diabetes. A various complications that affected to eyes, heart, and nervous system caused by diabetes. The use of synthetic drugs both oral and injection can cause a serious side effects like hypoglycemia. Based on these reasons, many researchers try to develop an anti-diabetic drugs derived from natural resources. One of the plants which potential to decrease glucose level in diabetic patients is Cinnamon (*Cinnamomun zeylanicum*). Cinnamon extract is very potent to decreases the glucose level in diabetic conditions. Based on this, the cinnamon extract will formulate in softgel forms. The manufacturing process occurs by encapsulate the extract with gelatin film as a shell material. Gelatin is a chewy shell material. The addition of plasticizer in gelatin is very important because its can affected to flexibility of capsule. The encapsulation process with rotary die method occurs using a special machine. The encapsulation process occurs by create a contract manufacture with third person. To ensure the product quality, a various test like organoleptic, weight-content uniformity, and rupture test was conducted.*

Key words: diabetes, Cinnamon extract, softgel

1. PENDAHULUAN

Penyakit serius dimana pankreas tidak dapat menghasilkan hormon insulin yang cukup atau tidak dapat menggunakan hormon ini secara efektif ialah penyakit diabetes. Penyakit tidak menular ini merupakan masalah kesehatan yang sangat penting dan merupakan prioritas (Kemenkes RI, 2019). Penyakit ini

dapat menimbulkan berbagai macam komplikasi yang berdampak pada mata, jantung, ginjal dan sistem saraf (Kastilambros *et al.*, 2006). Berdasarkan data dari World Health Organization (2016), pada tahun 2012, angka kematian akibat penyakit diabetes mencapai 1,5 juta penduduk. Menurut Soewondo *et al.* (2013), negara urutan

keempat dengan jumlah penderita diabetes terbanyak di dunia ialah Indonesia. Pada tahun 2012, sebanyak 7,6 juta penduduk Indonesia menderita penyakit ini.

Penyakit diabetes secara umum diklasifikasikan menjadi Tipe 1, Tipe 2, Tipe Spesifik dan Gestational. Diabetes Tipe 1 merupakan keadaan dimana sel pankreas mengalami kerusakan sehingga tidak dapat menghasilkan hormon insulin. Sel ini rusak dikarenakan terjadi kelainan berupa autoimun. Hal ini ditandai dengan ditemukannya auto-antibodi pada serum. Pasien penderita penyakit diabetes tipe 1 memerlukan asupan insulin dari luar untuk bisa bertahan hidup (Kastilambros *et al.*, 2006),

Penyakit Diabetes Tipe 1 merupakan penyakit yang serius dan biasa menyerang sejak lahir khususnya pada anak-anak. Penyakit ini sering terjadi di berbagai macam negara dengan jumlah insiden 0,1 – 37,4 dari 100.000 anak-anak dari usia 0 – 14 tahun. Pemberian insulin merupakan cara untuk bisa menyeimbangkan metabolisme pasien (Shen *et al.*, 2010). Diabetes Tipe 2 merupakan keadaan dimana terjadinya gangguan pada sekresi dan aksi dari insulin (Kastilambros *et al.*, 2006). Gangguan sekresi hormon insulin terjadi dikarenakan jaringan sel target yang resisten terhadap insulin (Vershpohl, Bauer, dan Neddermann, 2005). Diabetes Tipe 2 dapat menyebabkan keadaan hiperglikemi pada pasien dimana kadar glukosa dalam darah berlebih (Tailang, Gupta dan Sharma, 2008). Selain itu ada pula penyakit diabetes yang biasa terjadi pada ibu hamil. Penyakit tersebut ialah gestational diabetes (Kastilambros *et al.*, 2006).

Menurut Shen *et al.* (2010), pasien penderita diabetes Tipe 1 diterapi dengan pemberian insulin untuk menjaga keseimbangan metabolismenya. Menurut Tailang, Gupta dan Sharma (2008), dijelaskan bahwa terapi penyakit diabetes Tipe 2 biasanya menggunakan obat sintetik oral. Tetapi penggunaan obat anti-diabet baik itu injeksi maupun oral memiliki efek samping yang sangat serius, yaitu dapat menyebabkan pasien koma akibat kondisi hipoglikemi. Berdasarkan hal inilah, maka perlu dilakukan penelitian terkait dengan obat anti-diabet yang aman bagi pasien. Salah satu obat yang aman bagi pasien berasal dari ekstrak bahan alam.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Tailang, Gupta dan Sharma (2008), dengan menggunakan ekstrak *ethanol* daun kayu manis (*Cinnamomum zeylanicum*) yang disuspensikan pada larutan saline dengan bantuan Tween-80, kemudian diujikan pada tikus wistar albino yang telah diinduksi dengan alloxan, didapatkan bahwa ekstrak daun kayu manis (*Cinnamomum zeylanicum*) dapat menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan. Penelitian lain juga dilakukan oleh Verspohl, Bauer and Nedderman (2005), Shen *et al.* (2010) dan Desoky *et al.* (2012), terkait pengujian pre-klinik efek anti-diabetes ekstrak kayu manis terhadap hewan coba berupa tikus. Seiring berjalannya waktu, telah banyak dilakukan penelitian terhadap hewan coba yang membuktikan bahwa ekstrak kayu manis efektif dalam menurunkan kadar gula darah. Berdasarkan hal ini, maka mulai banyak pengembangan bentuk sediaan obat anti-diabetes dari ekstrak kayu manis (*Cinnamomum zeylanicum*) baik itu dalam bentuk tablet maupun kapsul yang biasa kita sebut sebagai sediaan fitofarmaka. Sediaan ini

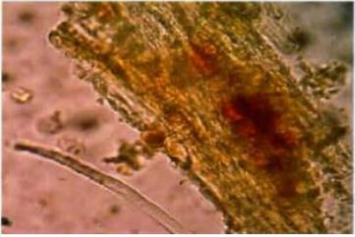
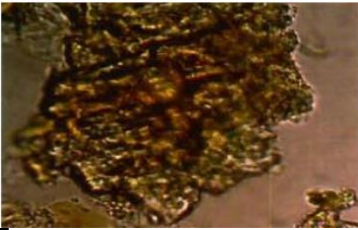
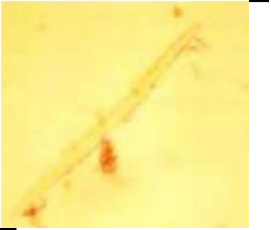
sudah pernah diujikan secara klinis pada penelitian yang dilakukan oleh Ranasinghe *et al.* (2017). Pada penelitian tersebut, dilakukan pengujian klinik fase I pada sediaan fitofarmaka berupa kapsul yang mengandung bahan aktif berupa ekstrak kayu manis (*Cinnamomum zeylanicum*) yang diujikan pada 30 orang *volunteer* selama 3 bulan.

Mengingat bahwa beberapa pasien seperti anak-anak dan orang lanjut usia susah untuk menelan obat baik itu tablet maupun kapsul, maka dalam artikel ini akan dibahas lebih lanjut mengenai sediaan fitofarmaka dari ekstrak kayu manis yang bisa dikunyah. Salah satu bentuk inovasi baru dalam memformulasikan sediaan ini ialah dalam bentuk *chewable softgel capsule*. Dengan

memformulasikan sediaan ekstrak kental kayu manis yang kemudian dienkapsulasi dengan polimer gelatin. Untuk proses pembuatan dan pengujian sediaan akan dibahas di bagian selanjutnya.

2. ISI

Langkah awal yang hendak dilakukan dalam membuat ekstrak kental kayu manis ialah dengan membeli secara komersial produk simplisia dari *supplier* kemudian menganalisa data *Certificate of Analysis* (CoA) serbuk simplisia. Untuk memastikan kembali data CoA simplisia, maka dilakukan proses standarisasi simplisia. Berikut merupakan parameter standarisasi serbuk simplisia kayu manis (*Cinnamomum zeylanicum*) :

Parameter Spesifik
<p>a. Makroskopis : batangan atau kulit menggulung, membujur, pipih atau berupa bekas yang terdiri atas tumpukan beberapa potong kulit yang tergulung membujur, panjang hingga 1 m, tebal kulit 1-3 mm atau lebih, warna coklat kekuningan, bau khas.</p> <p>b. Mikroskopis :</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>Skelenkim dan sel minyak</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Sel batu</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Sklerenkim lepas</p> </div> </div> <p>c. Kadar sari larut air : tidak kurang dari 4,0%</p> <p>d. Kadar sari larut ethanol : tidak kurang dari 16,0%</p>
Parameter Non-Spesifik
<p>a. Kadar abu total : tidak lebih dari 10,5%</p> <p>b. Kadar abu tidak larut asam : tidak lebih dari 0,3%</p> <p>c. Susut pengeringan : tidak lebih dari 12%</p>

Tabel B.1. Parameter standarisasi serbuk simplisia kayu manis

(Sumber : Farmakope Herbal Indonesia)

Setelah dilakukan proses standarisasi, kemudian dilakukan proses ekstraksi dengan menggunakan metode maserasi. Berdasarkan penelitian-penelitian sebelumnya, seperti yang dilakukan oleh Tailang, Gupta dan Sharma (2008), ekstraksi dilakukan dengan menggunakan pelarut *ethanol*. Proses pembuatan ekstrak diawali dengan menimbang serbuk simplisia pada cawan konstan sebanyak jumlah yang diinginkan kemudian dilarutkan dalam *ethanol* dan didiamkan selama beberapa waktu serta dilakukan pengadukan supaya cepat larut. Setelah itu dilakukan proses

remaserasi untuk mendapatkan hasil ekstrak yang lebih banyak. Kemudian larutan tersebut disaring dengan kertas saring dan diuapkan dengan cawan porselin di atas *water bath* hingga larutan *ethanol* menguap dan terbentuk ekstrak kental. Kemudian ekstrak kental ditimbang dan dihitung jumlah rendemen yang didapatkan. Untuk menjamin kualitas ekstrak, dilakukan proses standarisasi.

Berikut merupakan parameter standarisasi ekstrak kayu manis (*Cinnamomum zeylanicum*) :

Parameter Spesifik
Makroskopik : ekstrak kental, warna coklat kemerahan, bau khas, rasa pedas dan agak manis
Parameter Non-Spesifik
a. Kadar air : tidak lebih dari 16%
b. Kadar abu total : tidak lebih dari 0,3%
c. Kadar abu tidak larut asam : tidak lebih dari 0,1%

Tabel B.2. Parameter standarisasi ekstrak kayu manis (*Cinnamomum zeylanicum*)

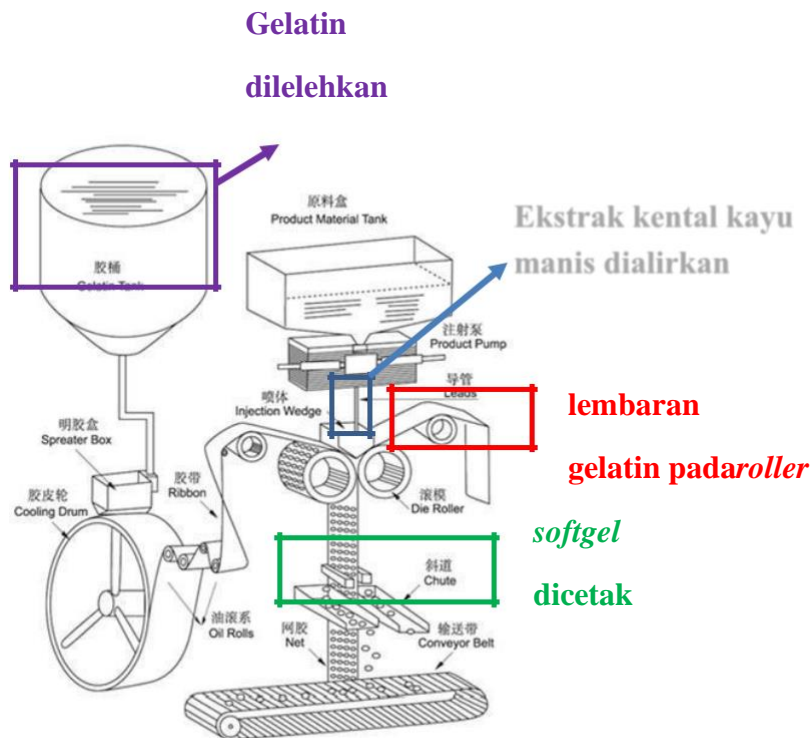
(Sumber : Farmakope Herbal Indonesia)

Setelah dilakukan standarisasi, kemudian ekstrak disimpan di tempat yang aman seperti eksikator. Kemudian dilanjutkan dengan proses pembuatan sediaan kapsul lunak dengan cangkang gelatin. Sediaan *Soft gelatin (Softgel)* secara umum dibuat dengan

menggunakan metode *rotary die process*. Dengan menggunakan mesin khusus yang dapat mencetak kapsul lunak dalam sekali proses. Pada suhu 57-60°C, lelehan gelatin dicetak menjadi lembaran *film* yang berputar pada *roller* (Gullapalli, 2009). Di bagian tengah

akan dialirkan ekstrak kental kayu manis. Kemudian hasil pencetakan *softgel* tersebut masuk ke tahap pengeringan. Untuk proses pembuatan sediaan *softgel* ini sebaiknya

dilakukan dengan menjalin kerjasama berupa “*contract manufacture*” dengan pihak ketiga. Pihak ketiga yang dimaksudkan ialah industri farmasi.



Gambar B.1. Mesin Cetak Sediaan Kapsul Lunak (Sumber : Raj, A. 2015)

Dalam memformulasikan sediaan *softgel* ini, perlu memperhatikan sifat dari *fill material*. Ekstrak kental kayu manis ini apakah memiliki interaksi dengan polimer gelatin atau tidak. Mengingat bahwa ekstrak ini bersifat kental maka untuk menjamin keseragaman bobot maupun dosis pada saat proses *rotary die*, viskositas ekstrak harus dimodifikasi dengan penambahan bahan tertentu untuk menurunkan viskositas ekstrak. Hal ini perlu dilakukan penelitian lebih lanjut.

Selain *fill material*, dalam memformulasikan sediaan *softgel* perlu juga memperhatikan *shell material* yaitu gelatin. Untuk menghindari produk akhir yang bersifat

rapuh (*brittle*) maka dalam formulasi *film* gelatin perlu ditambahkan *plasticizer*. Bahan *plasticizer* ditambahkan untuk meningkatkan fleksibilitas cangkang kapsul. *Plasticizer* yang umum digunakan ialah *Glycerol* (85% atau 98% b/b) yang dicampurkan pada gelatin kering dengan rasio 0,3 – 1,0. Selain *glycerol*, *plasticizer* lain yang umum digunakan ialah sorbitol. Bisa juga kombinasi antara *plasticizer* dan sorbitol (Reich, 2004).

Untuk memperoleh *softgel* yang dapat dikunyah (*chewable*), penambahan perasa (*flavoring*), pemanis (*sweetening*), dan pemilihan *type* serta *grade* dari polimer gelatin perlu untuk diperhatikan. Polimer gelatin

memiliki sifat dapat mengembang (*Bloom*). Pencampuran gelatin *medium bloom* (> 150 *Bloom*) dengan *low bloom* (<100 *Bloom*) sangat cocok untuk sediaan *softgel* yang *chewable* (Reich, 2014).

Pemilihan bahan *plasticizer* pada kapsul yang bersifat *chewable* paling baik ialah kombinasi antara *glycerol* dan maltitol (Reich, 2004). Dikarenakan sifat dari polimer gelatin yang kenyal dan juga rasa dari ekstrak yang manis maka produk ini dinamakan kenyal manis. Setelah memformulasikan sediaan kenyal manis, perlu dilakukan pengujian sediaan untuk menjamin bahwa sediaan layak untuk diedarkan ke masyarakat.

Untuk menjamin kualitas produk yang dihasilkan, perlu dilakukan pengujian mutu fisik sediaan kapsul lunak. Pengujian mutu fisik meliputi organoleptis, *rupture test*, keseragaman bobot, dan keseragaman kandungan. Pengujian organoleptis dilakukan dengan melakukan pengamatan secara *visual* terhadap 20 kapsul. Pengamatan sediaan tersebut meliputi cacat atau tidaknya sediaan tersebut. Kecacatan pada sediaan kapsul lunak meliputi : *hardening*, *mottling*, *swelling*, *cracking*, *softening* dan *discoloration* (WHO, 2011).

Pada pengujian *rupture test*, dengan menggunakan USP *Apparatus 2*, sebanyak 6 kapsul lunak diujikan pada *medium* air yang telah di-diges sebanyak 500 ml. Waktu dicatat ketika semua kapsul sudah hancur (Bachour, 2017). Untuk pengujian keseragaman bobot dilakukan dengan menimbang sebanyak 20 kapsul kemudian dicatat bobot masing-masing dan dilihat bobot rata-rata dan nilai standar deviasi serta koefisien variasi. Sedangkan pengujian keseragaman kandungan dilakukan

dengan menggunakan *instrument* kuantitatif seperti Spektrofotometri UV-Vis untuk pengecekan kadar tiap sampel.

Setelah dilakukan proses pengujian mutu fisik, *batch* formula yang tidak memenuhi standar spesifikasi akan di-*reject*. Formula yang memenuhi spesifikasi akan dikemas dalam wadah tertutup rapat dan stabil, terhindar dari kelembapan. Kemudian produk Kenyal Manis siap untuk didaftarkan ke BPOM, Halal *Certificate*, serta siap untuk dijual di pasaran. Dengan harapan bahwa produk bahan alam ini dapat menjadi inovasi baru yang bermanfaat bagi kesehatan masyarakat khususnya pada penderita diabetes laki-laki yang umumnya disertai dengan kondisi obesitas dan hiperglikemi.

3. PENUTUP

Diabetes merupakan penyakit yang berbahaya. Penyakit ini menyerang baik pada laki-laki maupun pada perempuan. Berdasarkan penelitian terdahulu terkait pengujian baik secara pre-klinik maupun klinik menunjukkan bahwa ekstrak kayu manis berpotensi sebagai obat diabetes. Pengembangan obat dalam bentuk kapsul lunak merupakan inovasi baru yang bisa dilakukan untuk meningkatkan taraf kesehatan baik itu laki-laki maupun perempuan.

DARTAR PUSTAKA

1. Bachour, G., Chacra, N. A. B., Lonbenberg, R. (2017). Evaluation of Rupture Test for Stability Studies of Soft-shell Capsules. *Dissolution Technology*, 16-17. doi:10.14227/DT240217P16
2. Desoky, G. E. (2012), Antidiabetic and hypolipidemic effect of Ceylon cinnamon (*Cinnamomum verum*) in alloxan-diabetic rats, *Journal of Medicinal Plants Research*, 6(9), 1685-1691. doi:10.5897/JMPR11.1472
3. Gullapalli, R. P. (2010), Soft Gelatin Capsules (Softgels). *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 99, 4107-4148. doi:10.1002/jps.22151
4. Kemenkes RI. (2019), INFODATIN : Hari Diabetes Sedunia, Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia
5. Raj, A. (2015), Soft Gelatin Capsules (Softgel), *Pharmatutor*, 3(10), 16-18
6. Reich, G. (2004), Formulation and physical properties of soft capsules, Pharmaceutical Press.
7. Ranasinghe, P., Jayawardena, R., Premakumara, G. A. S., Katulanda, P., Constantine, G. R., Galappaththy, P. (2017), Evaluation of Pharmacodynamic Properties and Safety of *Cinnamomum zeylanicum* (Ceylon Cinnamon) in Health Adults : Study Protocol for a Phase I Clinical Trial, *MOJ Bioequiv Availb*, 3(2), 00028. doi:10.15406/mojbb.2017.03.00028
8. Shen, Y., Fukushima, M., Ito, Y., Muraki, E., Hosono, T., Seki, T., Ariga, T. (2010), Verification of the Antidiabetic Effect of Cinnamon (*Cinnamomun zeylanicum*) Using Insulin-Uncontrolled Type 1 Diabetic Rats and Cultured Adipocytes, *Biosci. Biotechnol. Biochem*, 72(12): 2418-2425. doi:10.14227/DT240217P16
9. Soewondo, P., Ferrario, A., Tahapary, D. L. (2013), Challenges in diabetes management in Indonesia : a literature review, *Globalization and Health*, 9(63), 1-17. doi:10.1186/1744-8603-9-63
10. Tailang, M., Gupta, B. K., Sharma, A. (2008), Antidiabetic Activity of Alcoholic Extract of *Cinnamomum zeylanicum* Leaves in Alloxon Induced Diabetic Rats, *People's Journal of Scientific Research*, 1, 9-11. Retrieved from https://www.pjsr.org/Jul08_pdf/Dr.%20Mukul%20Tailang%20-%203.pdf
11. Kastilambros, N., Diakoumopoulou, E., Ioannidis, I., Liatis, S., Makrilakis, K., Tentolouris, N., Tsapogas, P. (2006), *Diabetes in Clinical Practice*, John & Wiley Sons Ltd., Hoboken.
12. Verspohl, E. J., Bauer, K., Neddermann, E. (2005), Antidiabetic Effect of *Cinnamomum cassia* and *Cinnamomum zeylanicum* In vivo and In vitro, *Phytotherapia*, 19, 203-206. doi:10.1002/ptr.1643
13. WHO. (2011), REVISION OF MONOGRAPH ON CAPSULES, Geneva: World Health Organization.
14. WHO. 2016, Global Report on Diabetes, Geneva: World Health Organization.