

IMOBILISASI PROPANOLOL HCL PADA HIDROGEL POLI(VINIL ALKOHOL) - NATRIUM ALGINAT DENGAN TEKNIK RADIASI

Erizal¹, Erlina Widiyanti Pratiwi², Dian Pribadi Perkasa¹, Noviyantih², Basril Abbas¹, dan Sudirman³

¹Pusat Aplikasi Isotop dan Radiasi, BATAN, Jl. Lebak Bulus raya No.49, Jakarta Selatan 12440.

²Fakultas Farmasi Universitas Pancasila, Jl. Serengseng Sawah, Depok,

³Pusat Sains dan Teknologi Bahan Maju, Serpong

E-mail : erizal@batan.go.id

Received : 29 Maret 2017; revised : 10 April 2017; accepted : 23 Februari 2018

ABSTRAK

IMOBILISASI PROPANOLOL HCL PADA HIDROGEL POLI(VINIL ALKOHOL) - NATRIUM ALGINAT DENGAN TEKNIK RADIASI. Penelitian ini bertujuan memanfaatkan hidrogel sebagai matriks imobilisasi obat dengan teknik iradiasi gamma untuk mengontrol laju pelepasan obat terkendali. Imobilisasi propanolol HCl dalam hidrogel poli(vinil alkohol) (PVA)-g-natrium alginat (NaAlg) telah dilakukan. Larutan PVA/NaAlg (5/0,5, %berat) yang mengandung propanolol HCl (8 mg sampai dengan 16 mg), dibeku-lelehkan (3 siklus) dan diradiasi dengan variasi dosis (10 kGy sampai dengan 30 kGy). Hidrogel dikarakterisasi dengan *spectrophotometer Fourier Transform-Infra Red (FT-IR)* dan *Scanning Electron Microscope (SEM)*. Fraksi gel dan daya serap air ditentukan secara gravimetri. Uji pelepasan propanolol HCl dari hidrogel dilakukan dalam larutan encer fosfat (pH 6,8) pada suhu 37 °C diukur dengan *spectrofotometer Ultraviolet Visible (UV-Vis)*. Hasil evaluasi menunjukkan peningkatan dosis iradiasi dari 10 kGy hingga 30 kGy, peningkatan fraksi gel hidrogel, dan kemampuan menyerap air hidrogel relatif turun. Pelepasan kumulatif obat dari matriks hidrogel dengan meningkatnya dosis iradiasi hingga 30 kGy relatif turun. Pengamatan menggunakan *SEM*, menunjukkan hidrogel PVA-NaAlg mempunyai struktur pori yang tidak teratur. Hidrogel PVA-g-NaAlg selanjutnya dapat digunakan sebagai matriks pelepasan obat.

Kata kunci : Imobilisasi, Hidrogel, Poli(vinil alkohol), Propanolol HCL , Natrium alginat

ABSTRACT

IMMOBILIZATION OF PROPANOLOL HCL IN POLY(VINYL ALCOHOL) - SODIUM ALGINATE HYDROGEL USING IRRADIATION TECHNIQUE. The aim of this work is to use hydrogels for drug immobilization matrix prepared by gamma irradiation technique for controlled release of the drug. Immobilization of propanolol HCl in poly(vinyl alcohol) (PVA)-sodium alginate (NaAlg) hydrogels have been carried out. The solution mixtures of PVA-NaAlg (5/0.5, wt %) containing different content of propanolol HCl (8 mg to 16 mg) were freeze-thawing for three cycles and then irradiated at various doses (10 kGy to 30 kGy) by gamma radiation. The chemical changes of hydrogels were characterized using *Fourier Transform-Infra Red (FT-IR)* and morphologies of hydrogels were investigated using *Scanning Electron Microscope (SEM)*. The released of propanolol HCl were tested in aqueous solutions using *UV-Vis spectrophotometer* at 37 °C in buffer phosphate (pH 6.8). After evaluated it was found that with increasing irradiation doses up to 30 kGy and the gel fraction increased. In contrast, water absorption decreased as well as the cumulative amount of drug decrease. *SEM* observation of hydrogel PVA-g-NaAlg surfaces showed a large heterogeneous porous and can be a candidate as a matrix for drug release controlled..

Key words : Immobilization, Hydrogel, Poly(vinyl alcohol), Propanolol HCL, Sodium alginate

PENDAHULUAN

Pada saat ini, industri farmasi dalam pembuatan produk obat sistem pelepasan obat terkendali (*controlled release of drug*) berkembang relatif pesat. Produk obat pelepasan terkendali tersebut didesain dengan tujuan untuk terapi tertentu yang berdasarkan

atas sifat fisiko-kimia, farmakologi, dan farmakokinetik obat (Defail *et al.* 2006; Chowdhury 2014; Catelas, Dwyer, dan Helgerson 2008).

Propanolol HCl merupakan senyawa pemblok reseptor β nonselektif yang digunakan

sebagai obat antihipertensi. Propanolol HCl diabsorpsi dengan baik dalam saluran cerna dengan waktu paruh eliminasi yang pendek yaitu 3 jam. Penderita hipertensi kronik biasanya diharuskan mengkonsumsi obat antihipertensi sepanjang hidupnya untuk menjaga tekanan darah agar tetap normal. Untuk itu, obat hipertensi harus mempunyai *bioavailability* yang baik di dalam plasma agar berada dalam dosis terapeutik. Dengan waktu paruh eliminasi yang pendek, maka propanolol HCl harus sering diberikan untuk mempertahankan kadar terapi dalam plasma. Untuk efisiensi dan efektivitas dari obat, perlu dibuat sediaan obat dengan sistem pelepasan terkendali.

Produk sediaan lepas obat terkendali menjadi populer di bidang kesehatan karena beberapa faktor, antara lain dapat menghasilkan efek terapeutik dalam jangka panjang, penggunaan obat lebih efisien, memperkecil efek samping dan efek toksik akibat fluktuasi kadar obat dalam plasma, serta mengurangi frekuensi pemberian obat. Teknik imobilisasi obat ke dalam matriks hidrogel merupakan salah satu metode penghantaran obat yang diteliti dan dikembangkan pada saat ini (C. Lin dan Metters 2006; Sylman dan Neeves 2013; Elliott dan Shoichet 2015).

Hidrogel merupakan struktur jaringan tiga dimensi yang berasal dari bahan sintesis atau bahan alam yang dapat menyerap dan mempertahankan sejumlah besar air. Struktur hidrogel terdiri dari gugus hidrofilik dalam suatu jaringan polimer pada lingkungan berair. Hidrogel berkarakter fisiko-kimia yang khas, antara lain air dapat berdifusi dalam pori-porinya, *biocompatible*, dan tidak menyebabkan iritasi pada jaringan lunak tubuh ketika kontak, oleh karena itu hidrogel banyak diaplikasikan di bidang biomedis ((Hudson *et al.* 2010). Sifat fisik dari hidrogel menarik perhatian khusus mengenai aplikasinya untuk pelepasan obat terkendali (*drug delivery*). Struktur pori dapat dikontrol melalui kerapatan ikatan silang dan afinitas yang tinggi terhadap lingkungan menyebabkannya *swelling* (Hoare dan Kohane 2008). Porositas memungkinkan obat masuk ke dalam matriks hidrogel dan selanjutnya dapat melepaskan obat pada suatu laju yang tergantung pada koefisien difusi dari molekul kecil dan makromolekul melalui jaringannya.

Imobilisasi obat merupakan salah satu teknik mengekang atau menjerat obat dalam suatu matriks yang pelepasannya dalam suatu media dapat dikontrol. Imobilisasi obat pada hidrogel umumnya dapat dilakukan dengan dua cara yaitu *post loading* dan *in situ loading*. Pada metode *post loading*, obat diabsorpsi pada matriks hasil sintesis, sedangkan pada *in situ loading*, formulasi obat dan jaringan hidrogel disintesis secara simultan. Pada umumnya, sintesis matriks hidrogel diperlukan *crosslinker*

supaya matriks hidrogel menjadi tidak mudah larut bersama obat yang ditambahkan sebelum penjebaran obat. Sisa *crosslinker* ini dapat bersifat racun. Pada dasarnya, teknik imobilisasi obat adalah mengekang obat dalam matriks secara fisik, obat tidak mengalami reaksi kimia dengan matriks, dan obat dapat lepas dari matriks secara terkontrol dalam selang waktu tertentu.

Salah satu polimer sintesis yang potensial untuk digunakan sebagai bahan dasar untuk pengekan obat adalah poli(vinil alkohol) (PVA). PVA merupakan salah satu polimer yang larut dalam air (*hydrophilic*) yang paling populer penggunaannya sebagai bahan biomaterial dengan keunggulan antara lain *biocompatible*, tahan terhadap bahan kimia, *biodegradable*, dan dapat dibuat gel dengan proses beku-leleh (Guo *et al.* 2015; Kamoun *et al.* 2015; El-mohdy 2013; Dutta 2012; Erizal dan Abidin 2011). Namun demikian, PVA hidrogel hasil beku-leleh pada selang waktu tertentu mudah larut air karena PVA bersifat polimer berantai linier yang tidak efektif untuk pelepasan obat terkendali. Untuk mengatasi hal ini, dapat dilakukan kopolimerisasi dengan polimer atau monomer lainnya menggunakan *crosslinker*, foto inisiator, sinar ultraviolet, dan iradiasi gamma.

Selain polimer sintesis, matriks hidrogel juga dapat dibuat dari polimer alam seperti natrium alginat (NaAlg). NaAlg merupakan suatu polisakarida yang terdiri dari poli-1,4-D asam manuronat (satuan unit M) dan α -1,4,-L-asam glukoronat (satuan unit G) yang bervariasi dalam rantai ikatan kimianya. NaAlg dapat diekstraksi dari ganggang coklat jenis *Sargassum* dan *Turbinaria*, jumlahnya berlimpah, dapat diperbarui, tidak toksik, larut air, *biodegradable*, dan *biocompatible* (Masuelli dan Illanes 2014). Namun demikian, NaAlg mudah terdegradasi dan rapuh, untuk memperbaiki sifat tersebut alginat dapat dicampurkan dengan polimer vinil yang *compatible* dan fleksibel. Sebagian besar polimer alam meskipun telah memiliki *biocompatibility* dan biodegradasi, tetapi memiliki sifat mekanik yang lemah dan sulit diproses bila dibandingkan dengan polimer sintesis. Oleh karena natrium alginat dan PVA bersifat *hydrophilic*, maka dapat diambil hipotesis bahwa kedua polimer tersebut dapat dipadukan dengan mudah melalui ikatan hidrogen dan untuk memperkuat struktur fisiknya dilakukan proses ikatan silang dengan teknik iradiasi.

Metode imobilisasi obat dalam matriks hidrogel dengan teknik iradiasi mempunyai keunggulan antara lain polimer atau monomer sebagai matriks hidrogel dapat mengalami reaksi ikatan silang, obat dapat terjebak dalam matriks hidrogel secara simultan pada suhu rendah, tidak diperlukan *crosslinker*, dan produk yang dihasilkan sekaligus steril. Selain itu, untuk menjaga agar obat tidak mengalami degradasi,

khususnya pada pemakaian PVA sebagai matriks dapat dibantu dengan proses beku-leleh sebelum proses iradiasi pada campuran larutan obat-polimer (Lee *et al.* 2011).

Berdasarkan deskripsi di atas, maka pada penelitian ini digunakan hidrogel paduan PVA-NaAlg yang disintesis dengan metode iradiasi gamma sebagai matriks pelepasan terkendali propanolol HCl. Penetapan fraksi gel, daya serap air, karakterisasi menggunakan *spectrophotometer FT-IR*, *Scanning Electron Microscope (SEM)*, dan uji pelepasan propanolol HCl dari matriks hidrogel diuji pada medium dengan pH 6,8 suhu 37 °C menggunakan *spectrophotometer UV-Vis*.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Bahan yang digunakan antara lain poli(vinil alkohol) (PVA) merek Kuraray, natrium alginat (NaAlg) merek Kishida Chemical, propanolol HCl merek IndoFarma, ammonium hidroksida (NH₄OH), kalium dihidrogen fosfat (KH₂PO₄), natrium hidroksida (NaOH) diperoleh dari merk, dan air suling digunakan untuk pengujian pelepasan obat.

Alat yang digunakan yaitu *Fourier Transform Infra Red (FTIR)* merek Shimadzu *IR Prestige -21 model 8000 series*, untuk mengetahui perubahan struktur kimia hidrogel hasil iradiasi. Hidrogel kering hasil iradiasi dalam bentuk serbuk dicampur dengan serbuk KBr pada perbandingan berat 1 : 200, dimasukkan ke dalam tempat sampel (*pan*) dan selanjutnya dilakukan pengukuran spektrum pada rentang bilangan gelombang 4000 cm⁻¹ sampai dengan 400 cm⁻¹ dengan jumlah *scan* 20.

Karakteristik permukaan hidrogel diinvestigasi menggunakan *Scanning Electron Microscope (SEM)* merek Zeiss 234 D. Hidrogel dalam bentuk kering, direndam di dalam air hingga *swelling* maksimum, kemudian hidrogel dibekukan dalam *freezer* pada suhu -40 °C selama 48 jam. Selanjutnya dilakukan hidrogel liofilisasi menggunakan *freeze dryer* pada suhu -107 °C (8 jam). Hidrogel kering kemudian diamati sifat permukaannya menggunakan *SEM* dan direkam.

UV-Vis Spectrophotometer, UV-mini 1240 merek Shimadzu buatan Jepang, digunakan untuk mengukur panjang gelombang maksimum obat serta pengukuran konsentrasi obat yang lepas dari hidrogel.

Metode

Sintesis Hidrogel PVA-NaAlg

PVA (5 g) dilarutkan dalam 50 mL air suling menggunakan *autoclave* pada suhu 121 °C selama 2 jam, setelah itu larutan PVA didinginkan pada suhu kamar. NaAlg sebanyak

0,5 g dilarutkan dalam 20 mL air suling, kemudian kedua larutan tersebut dicampurkan dan ditambahkan air suling hingga 100 mL dan diaduk hingga homogen. Selanjutnya, campuran PVA-NaAlg dikemas dalam kantong plastik polipropilena (PP) dengan ukuran 10 cm x 10 cm dan ditutup menggunakan *sealing machine*. Campuran tersebut dibekukan dalam *freezer* pada suhu -20 °C selama 18 jam, kemudian dilelehkan pada suhu kamar selama 8 jam. Proses beku-leleh dilakukan hingga 3 siklus. Pada akhirnya, larutan beku PVA-NaAlg diiradiasi menggunakan sinar gamma pada dosis 10 kGy, 20 kGy, dan 30 kGy dengan laju dosis 5 kGy/j dalam irradiator IRPASENA-PAIR, BATAN.

Imobilisasi Propanolol HCl pada Matriks Hidrogel PVA-NaAlg

Sejumlah 2 mL larutan campuran PVA dan NaAlg (5/0,5, %berat) dimasukkan ke dalam masing-masing botol vial ukuran 3 mL yang telah berisi 8 mg, 12 mg, dan 12 mg propanolol HCl, diaduk hingga homogen dan ditutup, kemudian dilakukan beku-leleh sebanyak 3 siklus dengan perlakuan yang sama. Botol vial hasil beku leleh yang mengandung obat diiradiasi dengan sinar gamma pada dosis 10 kGy, 20 kGy, dan 30 kGy dengan laju dosis 5kGy/jam.

Fraksi Gel

Uji fraksi gel dilakukan untuk mengetahui jumlah gel yang terbentuk dalam hidrogel, dengan mengeringkan PVA-NaAlg blangko (tidak mengandung propanolol HCL) di dalam oven pada suhu 60 °C selama 24 jam. Hidrogel kering ditimbang (*W_a*), lalu direndam dalam air suling selama 24 jam pada suhu kamar untuk menghilangkan PVA-NaAlg yang tidak bereaksi. Hidrogel selanjutnya dikeringkan kembali dalam oven pada suhu 60 °C hingga berat konstan (*W_b*). Fraksi gel dihitung dengan rumus sebagai berikut:

$$\text{Fraksi gel} = (W_a/W_b) \times 100 \% \quad (1)$$

W_a merupakan berat hidrogel kering sebelum perendaman (*g*) dan *W_b* merupakan berat hidrogel kering (*g*) hasil ekstraksi dalam air selama 24 jam

Penentuan Daya Serap Air Hidrogel

Uji daya serap air dilakukan untuk mempelajari kemampuan hidrogel dalam menyerap air, hal ini berkaitan erat dengan pola pelepasan obat yang terimobilisasi. Hidrogel PVA-NaAlg dalam bentuk kering dengan ukuran kurang lebih 1 cm x1 cm direndam dalam air suling pada suhu kamar. Setelah selang interval waktu tertentu (yaitu 1 jam, 2 jam, 3 jam, 4 jam, 5 jam, 6 jam, dan 24 jam), air permukaan

hidrogel dilap dengan kertas saring dan ditimbang bobot basah (Wb). Hidrogel kemudian dikeringkan dalam oven pada suhu 60 °C selama 24 jam, lalu ditimbang (Wa). Daya serap air dihitung dengan rumus berikut:

$$\text{Air terserap} = \frac{(W_s - W_d)}{W_d} \times 100 \% \quad (2)$$

Wd merupakan berat hidrogel dalam kondisi kering (g) dan Ws merupakan berat hidrogel dalam kondisi basah (g) pada selang waktu tertentu

Pengujian Pelepasan Propanolol HCl

Hidrogel yang telah mengandung obat direndam dalam 50 mL media uji pH 6,8 pada suhu 37 °C dan dimasukkan ke dalam alat *shaker incubator* dengan kecepatan 100 rpm. Pengamatan konsentrasi propanolol HCl yang dilepaskan dari hidrogel dilakukan pada menit ke 10, ke 15, ke 30, ke 45, dan ke 60, selanjutnya pada jam ke 2, ke 3, ke 4, ke 5, ke 6, dan ke 24. Pada setiap waktu pengukuran, larutan sampel uji dipipet sebanyak 5 mL pada tempat yang sama dan volume diganti dengan larutan sesuai dengan jumlah yang sama. Larutan sampel tersebut ditetapkan konsentrasinya dengan *spectrophotometer UV-Vis* pada panjang gelombang serapan maksimum.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Fraksi Gel

Fraksi gel merupakan salah satu parameter penting pada penelitian berkaitan dengan hidrogel yang mencerminkan seberapa banyak (%) bahan awal dari polimer atau monomer yang diubah menjadi hidrogel pada proses polimerisasi. Selain itu, fraksi gel juga menunjukkan kerapatan ikatan silang dalam hidrogel (Shet *et al.* 2016; S. Lin dan Gu 2015). Hasil penetapan fraksi gel hidrogel PVA-g-NaAlg dan hidrogel PVA sebagai kontrol hasil iradiasi pada dosis 10 kGy, 20 kGy, dan 30 kGy ditunjukkan pada Tabel 1, terlihat bahwa dengan meningkatnya dosis iradiasi dari 10 kGy hingga 30 kGy, fraksi gel PVA meningkat dari 93% menjadi 98% dan fraksi PVA-NaAlg meningkat dari 84% hingga 89%. Secara umum terlihat bahwa dengan meningkatnya dosis iradiasi hingga 30 kGy, fraksi gel meningkat. Hal ini disebabkan oleh kerapatan silang hidrogel meningkat dengan meningkatnya dosis iradiasi dan fraksi gel yang relatif rendah pada hidrogel PVA-g-NaAlg dibandingkan hidrogel PVA disebabkan terjadinya degradasi hidrogel PVA-g-NaAlg.

Pengujian Absorpsi Air

Pengujian absorpsi air oleh hidrogel berkaitan erat dengan kemampuan difusi air

dalam matriks hidrogel melalui pori-pori yang membantu proses obat lepas dari hidrogel. Hubungan kemampuan hidrogel PVA-NaAlg dalam menyerap air terhadap lama waktu perendaman dengan variasi dosis iradiasi yang diukur pada pH 6,8 ditunjukkan pada Gambar 1.

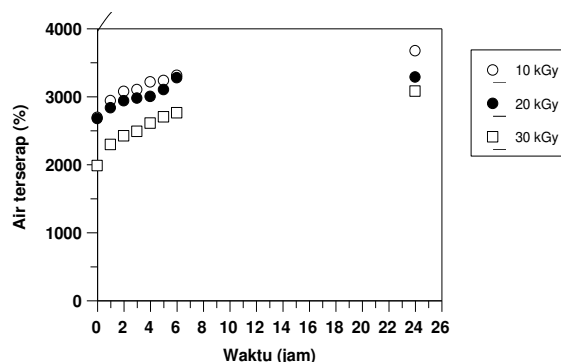
Daya serap air oleh hidrogel pada pH 6,8 dengan dosis 10 kGy meningkat seiring dengan meningkatnya waktu perendaman dari jam pertama hingga jam ke-24 yaitu 2691,39% sampai dengan 3671,76%. Pada dosis 20 kGy, daya serap air meningkat dari 2947,% sampai dengan 3285,86%. Sedangkan pada dosis 30 kGy, daya serap air meningkat dari 1982,59% sampai dengan 3077,14%. Dengan kata lain, meningkatnya dosis iradiasi hingga 30 kGy, kemampuan hidrogel menyerap air menurun. Hal ini disebabkan meningkatnya dosis iradiasi mengakibatkan kerapatan silang hidrogel meningkat yang disertai kemampuan menyerap air menurun.

Secara umum, terlihat bahwa semua hidrogel hasil iradiasi berkemampuan menyerap air meningkat seiring dengan meningkatnya waktu perendaman hingga 24 jam. Gugus *hydrophilic* (PVA dan NaAlg) yang menyebabkan absorpsi air pada hidrogel gugus OH (hidoksi) atau asam yang terikat pada polimer.

Tabel 1. Fraksi gel hidrogel PVA, PVA-g-NaAlg, PVA-g-NaAlg mengandung propanolol HCL hasil iradiasi dosis 10 kGy, 20 kGy, dan 30 kGy

Hidrogel	Dosis Iradiasi (kGy)		
	10	20	30
PVA (5%)	93,09±1,13	96,73±0,62	98,07±0,82
PVA-NaAlg (5/5%)	84,77±1,11	87,77±0,76	89,75±0,07

*Catatan :pengujian fraksi gel dilakukan triplo



Gambar 1. Pengaruh waktu perendaman terhadap air terserap hidrogel PVA-g-NaAlg hasil iradiasi dosis 10 kGy sampai dengan 30 kGy yang diukur pada pH 6,8

Jika hidrogel direndam dalam air, air masuk ke dalam hidrogel melalui tekanan osmosis dan atom hidrogen bereaksi dan menghasilkan ion positif. Hal ini menyisakan ion negatif sepanjang rantai polimer. Ion-ion negatif tersebut saling tolak menolak dan menyebabkan rantai menjadi terbuka lebar dan menarik molekul air kemudian mengikatnya melalui ikatan hidrogen (Kalhapure dan Pradesh 2016).

Profil Disolusi Propanolol HCl dari Matriks Hidrogel

Mekanisme imobilisasi obat berdasarkan metode kombinasi beku-leleh dan iradiasi secara umum dapat diilustrasikan pada Gambar 2.

Pada keadaan awal (2a), mula-mula obat dicampurkan ke dalam PVA-NaAlg. PVA yang merupakan polimer linier tercampur secara sempurna dengan NaAlg melalui ikatan hidrogen, serta propanolol HCL merupakan senyawa yang larut dalam air tercampur secara sempurna dalam larutan tersebut. Keadaan (2b) dilakukan beku-leleh, pada kondisi tersebut PVA mengalami ikatan silang secara fisik baik dengan molekulnya sendiri dan juga dengan molekul NaAlg. Obat akan terperangkap dalam matriks hidrogel yang sudah beku tersebut. Selanjutnya dilakukan pelelehan, pada kondisi tersebut sebagian air mencair dan obat masuk ke dalam matriks hidrogel. Pada kondisi pembekuan selanjutnya, ikatan silang fisik PVA-NaAlg akan meningkat dan obat terperangkap ke dalam jaringan matriks hidrogel. Semakin sering dilakukan proses beku-leleh tersebut mengakibatkan semakin meningkat ikatan silang hidrogel. Lebih jauh lagi, pada proses iradiasi (2c) obat akan terlindung dengan air yang membeku pada saat iradiasi, sehingga obat tidak mengalami degradasi saat diiradiasi. Selain itu, kemungkinan terjadi ikatan silang antara PVA dan NaAlg meningkat dengan meningkatnya dosis iradiasi.

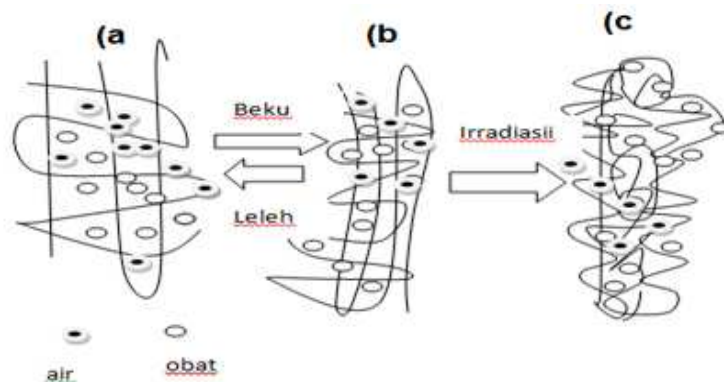
Pengaruh waktu perendaman hingga 24 jam terhadap kumulatif propanolol HCl yang

lepas pada pH 6,8 dari matriks hidrogel PVA-NaAlg hasil iradiasi beragam dosis (10 kGy sampai dengan 30 kGy) dengan kandungan obat 8 mg disajikan pada Gambar 3.

Dari Gambar 3 terlihat bahwa pada awal pengujian 15 menit pertama, kemampuan pelepasan obat dari ketiga hidrogel tersebut dengan beragam dosis iradiasi (10 kGy sampai dengan 30 kGy), kumulatif obat yang lepas dari matriks hidrogel relatif besar pada kisaran 32% sampai dengan 34%. Terjadinya pelepasan obat yang relatif besar pada pengujian ini dikenal sebagai *burst effect* yaitu terlepasnya obat secara tidak terkontrol yang berasal dari permukaan hidrogel atau disebabkan ukuran partikel (Rizi *et al.* 2011). Pelepasan obat pada jam berikutnya (jam ke 2 hingga jam ke 24) mengikuti pola pelepasan obat secara eksponensial pada umumnya. Pada pengujian jam ke 4, jumlah obat yang lepas dari ketiga hidrogel tersebut adalah pada kisaran 48% sampai dengan 59% dan obat yang lepas pada pengujian jam ke 8 adalah pada kisaran 55% sampai dengan 68%. Ditinjau dari pengaruh dosis iradiasi, pada Gambar 3 terlihat bahwa dengan meningkatnya dosis iradiasi hingga 30 kGy menyebabkan kemampuan lepas obat dari hidrogel menurun mencapai 55%. Persentase pelepasan propanolol dari ketiga hidrogel ini sesuai persyaratan USP 31.

Selain dari hal tersebut diatas, dengan menarik hubungan antara sumbu Y (kumulatif persen obat) terhadap sumbu X (waktu perendaman) pada rentang waktu jam ke 2 hingga jam ke 8, maka dapat diperoleh suatu segi tiga siku-siku. Berdasarkan hubungan tersebut (y/x) dapat diperkirakan laju lepas obat dari masing-masing hidrogel hasil iradiasi yang mengandung propanolol HCl (8 mg) disajikan pada Tabel 2.

Laju lepas propanolol HCl dari hidrogel dengan kandungan 12 mg dan 16 mg hasil iradiasi 10 kGy, 20 kGy, dan 30 kGy (Gambar 4a dan Gambar 4b.) secara berturut-turut disajikan pada Tabel 3 dan Tabel 4.



Gambar 2. Skema Imobilisasi obat dalam matriks hidrogel dengan kombinasi proses beku-leleh dan iradiasi

Tabel 2. Laju pelepasan propranolol HCL dalam larutan pH 6,8 dari hidrogel hasil iradiasi berbeda dengan kandungan propranolol adalah 8 mg

Hidrogel hasil iradiasi dosis (kGy)	Laju lepas obat (mg/j) $\times 10^{-2}$
10	7
20	5
30	5

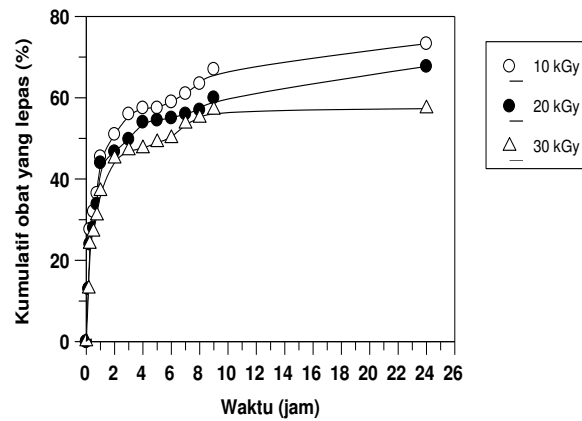
Dari Tabel 3 dan Tabel 4 terlihat bahwa dengan meningkatnya dosis iradiasi, laju lepas propranolol HCl dari hidrogel menurun, sedangkan dengan meningkatnya kandungan obat, laju lepas obat meningkat. Hal ini mengindikasikan bahwa kerapatan silang meningkat dengan meningkatnya dosis iradiasi yang menyebabkan kemampuan laju lepas obat akan berkurang.

Tabel 3. Laju pelepasan propranolol HCL dalam larutan pH 6,8 dari hidrogel hasil iradiasi berbeda dengan kandungan propranolol adalah 12 mg

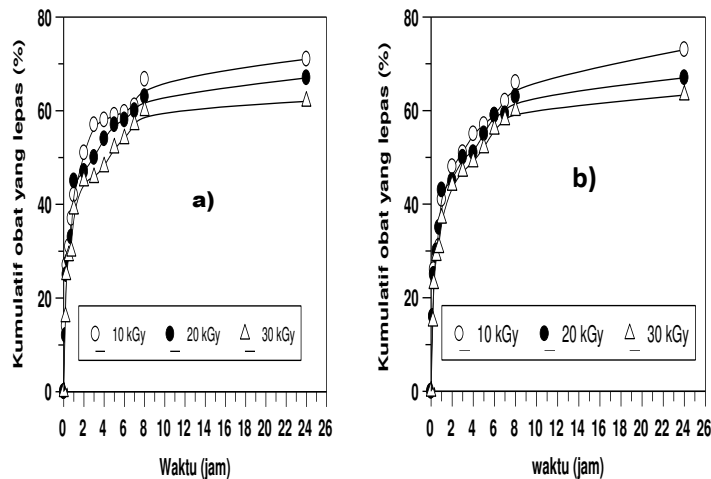
Hidrogel hasil iradiasi dosis (kGy)	Laju lepas obat (mg/j) $\times 10^{-2}$
10	7
20	6
30	5

Tabel 4. Laju pelepasan propranolol HCL dalam larutan PH 6,8 dari hidrogel hasil iradiasi berbeda dengan kandungan propranolol adalah 16 mg

Hidrogel hasil iradiasi dosis (kGy)	Laju lepas obat (mg/j) $\times 10^{-2}$
10	6
20	5
30	5



Gambar 3. Profil disolusi propranolol HCl dalam larutan pH 6,8 dari hidrogel PVA-g-NaAlg hasil iradiasi dosis 10 kGy sampai dengan 30 kGy mengandung 8 mg propranolol HCl



Gambar 4. Profil disolusi propranolol HCl dalam larutan pH 6,8 dari hidrogel PVA-g-NaAlg hasil iradiasi dosis 10 kGy sampai dengan 30 kGy dengan variasi kandungannya a) 12 mg dan b) 16 mg

Spektrum FTIR

Spektrum FT-IR PVA, NaAlg, dan hidrogel PVA-NaAlg hasil pengukuran disajikan pada Gambar 5. Dari Gambar 5, terlihat bahwa spektrum PVA (Gambar 5a) dicirikan dengan pita absorpsi yang melebar pada daerah bilangan gelombang 3700 cm^{-1} sampai dengan 3000 cm^{-1} menunjukkan vibrasi ulur -OH dan vibrasi ulur gugus -CH terdapat di daerah bilangan gelombang 2924 cm^{-1} . Spektrum natrium alginat menunjukkan pita-pita absorpsi yang penting seperti gugus hidroksil, eter, dan karboksilat.

Vibrasi tekuk ikatan -OH dari alginat tampak pada daerah bilangan gelombang 3000 cm^{-1} sampai dengan 3600 cm^{-1} . Vibrasi tekuk gugus C-H tampak pada daerah bilangan gelombang 2920 cm^{-1} sampai dengan 2850 cm^{-1} , sedangkan gugus ion karboksilat simetris dan asimetris masing-masing tampak pada daerah bilangan gelombang 1611 cm^{-1} dan 1531 cm^{-1} . Pita-pita spektrum 1611 cm^{-1} dan 1531 cm^{-1} tersebut sangat penting dan umumnya digunakan untuk karakterisasi struktur alginat seperti gugus vibrasi tekuk lingkaran piranosil pada daerah bilangan gelombang 1107 cm^{-1} dan vibrasi tekuk C-O yang berasal dari kontribusi deformasi gugus C-C-H dan C-O-H pada daerah bilangan gelombang 935 cm^{-1} , sedangkan spektrum hidrogel PVA-NaAlg yang merupakan gabungan puncak-puncak gugus yang mewakili keduanya tampak dalam

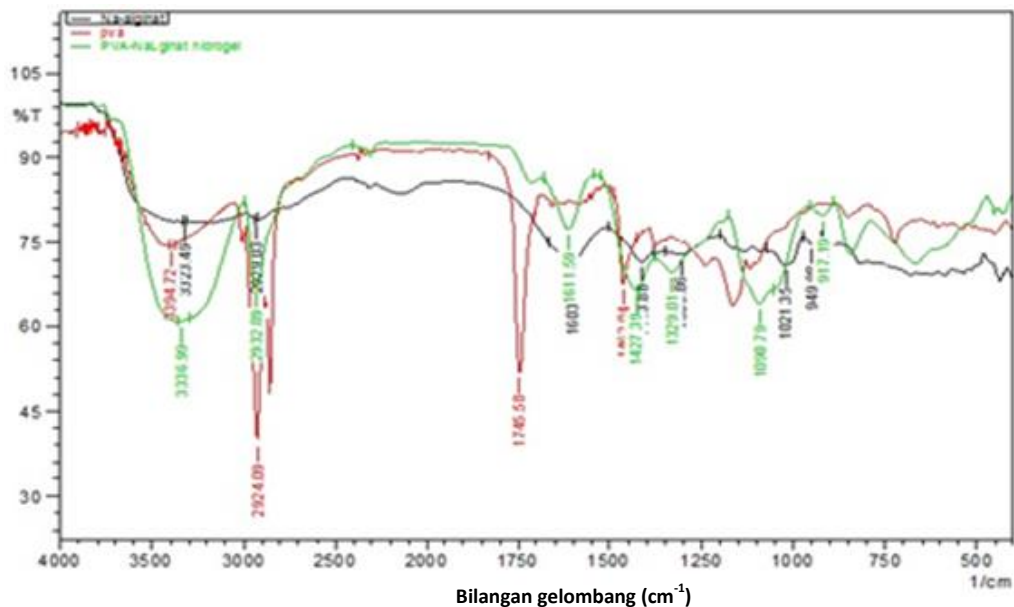
spektrumnya.

Ikatan hidrogen antara gugus -OH ($\nu = 3445\text{ cm}^{-1}$) yang terjadi antara molekul PVA disebabkan kekuatan *hydrophilic* yang besar (Kamoun *et al.* 2015) serta absorpsi yang tajam pada rentang bilangan gelombang 1150 cm^{-1} sampai dengan 1050 cm^{-1} . Lebih jauh lagi, diperoleh pita tekuk pada rentang bilangan gelombang 1549 cm^{-1} sampai dengan 1453 cm^{-1} dari gugus -CH₂ yang mewakili struktur kimia PVA dan paduan PVA-NaAlg polimer.

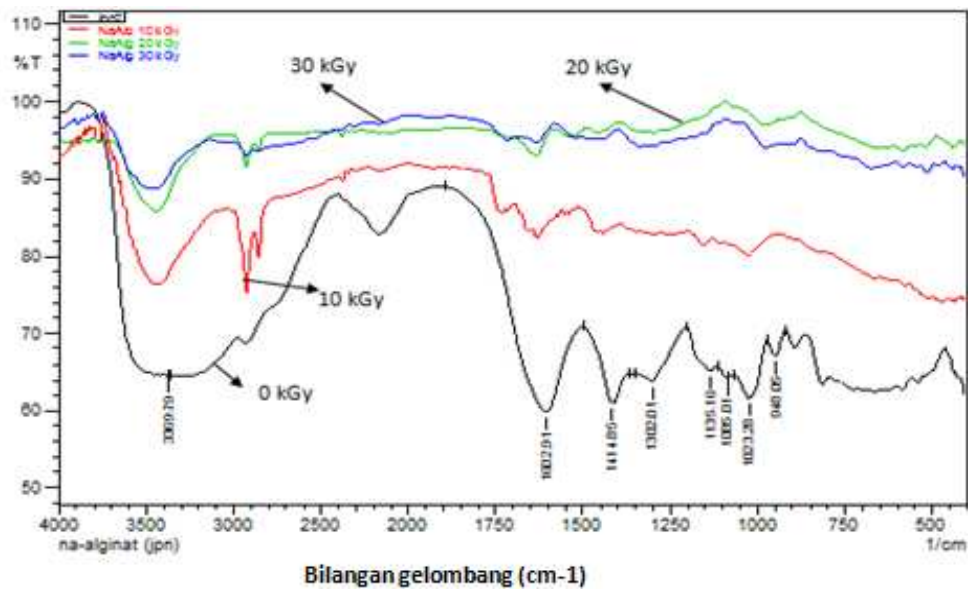
Pada Gambar 6 disajikan spektrum FTIR PVA-NaAlg hasil iradiasi hingga 30 kGy , terlihat bahwa dengan meningkatnya dosis iradiasi terjadi penciutan gugus OH (bilangan gelombang 3700 cm^{-1} sampai 3000 cm^{-1} dalam spektrum hidrogel PVA-NaAlg). Hal ini mungkin disebabkan dengan meningkatnya dosis iradiasi kerapatan silang hidrogel meningkat.

SEM Hidrogel

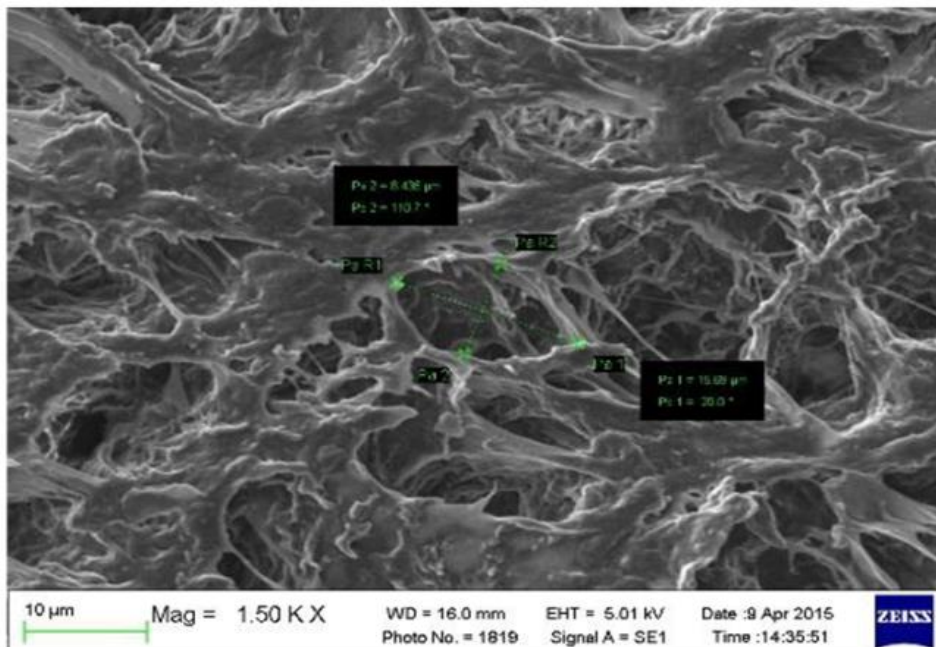
Photomicrograph Scanning Electron Microscope (SEM) memberikan informasi mengenai morfologi geometri pori-pori dan ukuran hidrogel pada lokasi yang spesifik. Foto SEM pada Gambar 7 memberikan informasi yang relevan berkaitan dengan homogenitas dan heterogenitas jaringan hidrogel. Morfologi permukaan dan bagian dalam (interior) hidrogel PVA-g-NaAlg hasil iradiasi dengan perbesaran 500 kali disajikan pada Gambar 7.



Gambar 5. Spektrum FT-IR a) PVA, b) Naalg, dan c) PVA-NaAlg hasil iradiasi



Gambar 6. Spektrum FT-IR PVA-NaAlg hasil iradiasi rentan dosis 0 kGy sampai dengan 30 kGy



Gambar 7. Photomicrograph SEM hidrogel PVA-g-NaAlg hasil iradiasi 10 kGy dengan perbesaran 500 kali

Dari Gambar 7 terlihat bahwa permukaan hidrogel berserat yang terdiri dari pori-pori yang tidak teratur dengan kisaran ukuran pori 15 µm sampai dengan 35 µm dan di beberapa lokasi dilindungi oleh kulit tebal polimer. Kulit tebal polimer tersebut kemungkinan disebabkan oleh runtuhnya permukaan pori pada proses *freeze drying* khususnya oleh pori yang besar dan kulit dinding hidrogel. Adanya pori-pori dari hidrogel ini merupakan salah satu faktor yang menyebabkan terjadinya pelepasan obat dari hidrogel melalui proses difusi air dalam pori.

KESIMPULAN

Propanolol HCl dapat diperangkap atau dijebak dalam matriks hidrogel PVA-g-NaAlg menggunakan kombinasi beku-leleh dan proses iradiasi gamma. Pelepasan HCl dipengaruhi oleh dosis radiasi yang digunakan untuk imobilisasi. Meningkatnya dosis iradiasi dari 10 kGy hingga 30 kGy mengakibatkan jumlah kumulatif obat yang lepas menurun. Hal ini disebabkan terjadinya peningkatan kerapatan silang dalam hidrogel, sehingga kemampuan obat yang lepas dari hidrogel menurun.

Selain itu, kandungan obat yang dikembang dalam hidrogel mempengaruhi laju lepasnya dari matriks hidrogel. Pada umumnya, meningkatnya kandungan obat yang diimobilisasi dalam matriks hidrogel mengakibatkan densitas obat dalam matriks hidrogel meningkat, hal ini menyebabkan pelepasan obat akan menjadi lebih besar ketika diuji dalam medium uji. Pola pelepasan obat dari matriks hidrogel mirip seperti pola penyerapan air pada hidrogel.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih ditujukan kepada rekan-rekan di Iradiator IRPASENA yang telah membantu iradiasi sampel khususnya Bpk. Bonang.

DAFTAR PUSTAKA

- Catelas, I., J. F. Dwyer, and S. A. M. Helgerson. 2008. "Controlled Release of Bioactive Transforming Growth Factor Beta-1 from Fibrin Gels in Vitro." *Tissue Engineering* 14 (2). doi:10.1089/ten.tec.2007.0262.
- Chowdhury, M. A. 2014. "International Journal of Biological Macromolecules The Controlled Release of Bioactive Compounds from Lignin and Lignin-Based Biopolymer Matrices." *International Journal of Biological Macromolecules* 65: 136-147. doi:10.1016/j.ijbiomac.2014.01.012.
- Defail, A. J., H. D. Edington, S. Matthews, W. C. Lee, and K. G. Marra. 2006. "Controlled Release of Bioactive Doxorubicin from Microspheres Embedded within Gelatin Scaffolds." *Journal of Biomedical Materials Research* 79A(4):2-4. doi:10.1002/jbm.a.
- Dutta, J. 2012. "Synthesis and Characterization of γ -Irradiated PVA/PEG/CaCl₂ Hydrogel for Wound Dressing." *American Journal of Chemistry* 2 (2): 6-11. doi:10.5923/j.chemistry.20120202.02.
- El-mohdy, H. L. A. 2013. "Radiation Synthesis of Nanosilver/Poly Vinyl Alcohol/Cellulose Acetate/Gelatin Hydrogels for Wound Dressing." *Journal of Polymer Research* 20(6). doi:10.1007/s10965-013-0177-6.
- Elliott, I., and M. S. Shoichet. 2015. "Acta Biomaterialia Controlled Release of Bioactive PDGF-AA from A Hydrogel/Nanoparticle Composite." *Acta Biomaterialia* 25:35-42. doi:10.1016/j.actbio.2015.08.002.
- Erizal, E., and Z. Abidin. 2011. "Sintesis Hidrogel Campuran Poli (Vinil Alkohol) (PVA)-Natrium Alginat Dengan Kombinasi Beku-Leleh Dan Radiasi Gamma Untuk Bahan Pembalut Luka Synthesis Of Hydrogel Poly (Vinyl Alcohol) (PVA)-Sodium Alginate Blend by Freeze-Thawing Followed by Ga." *Jurnal Ilmiah Aplikasi Isotop Dan Radiasi* 7: 21-28.
- Guo, L., H. Zhang, D. Fortin, H. Xia, and Y. Zhao. 2015. "Poly (Vinyl Alcohol)-Poly (Ethylene Glycol) Double-Network Hydrogel: A General Approach to Shape Memory and Self-Healing Functionalities Poly (Vinyl Alcohol)-Poly (Ethylene Glycol) Double-Network Hydrogel: A General Approach to Shape Memory an." *Langmuir* 31(42): 11709-11716. doi:10.1021/acs.langmuir.5b03474.
- Hoare, T. R., and D. S. Kohane. 2008. "Hydrogels in Drug Delivery: Progress and Challenges *." *Polymer* 49 (8): 1993-2007. doi:10.1016/j.polymer.2008.01.027.
- Hudson, S. P., R. Langer, G. R. Fink, and D. S. Kohane. 2010. "Biomaterials Injectable in Situ Cross-Linking Hydrogels for Local Antifungal Therapy." *Biomaterials* 31 (6): 1444-1452. doi:10.1016/j.biomaterials.2009.11.016.
- Kalhapure, A., and U. Pradesh. 2016. "Hydrogels: A Boon for Increasing Agricultural Productivity in Water-Stressed Environment." *Current Science* 111 (11): 1773-1779. doi:10.18520/cs/v111/i11/1773-1779.
- Kamoun, E. A., X. Chen, M. S. Mohy, and E. S. Kenawy. 2015. "Crosslinked Poly (Vinyl Alcohol) Hydrogels for Wound Dressing Applications: A Review of Remarkably Blended Polymers." *Arabian Journal of Chemistry* 8 (1): 1-14. doi:10.1016/j.arabjc.2014.07.005.
- Lee, M., H. Bae, S. Lee, N. Chung, H. Lee, S. Choi, S. Hwang, and J. Lee. 2011. "Freezing/Thawing Processing of PVA in the Preparation of Structured Microspheres for Protein Drug Delivery." *Macromolecular Research* 19 (2): 130-136. doi:10.1007/s13233-011-0203-7.
- Lin, C., and A. T. Metters. 2006. "Hydrogels in Controlled Release Formulations: Network Design and Mathematical Modeling ☆." *Adv Drug Deliv Rev.* 58 (12-13):1379-1408. doi:10.1016/j.addr.2006.09.004.
- Lin, S., and L. Gu. 2015. "Influence of Crosslink Density and Stiffness on Mechanical Properties of Type I Collagen Gel." *Materials (Basel)*. 8 (2): 551-560. doi:10.3390/ma8020551.
- Masuelli, M. A., and C. O. Illanes. 2014. "Review of the Characterization of Sodium Alginate by Intrinsic Viscosity Measurements.Comparative Analysis between Conventional and Single Point Methods." *International Journal of BioMaterials Science and Engineering* 1 (1): 1-11.

- Rizi, K., R. J. Green, O. Khutoryanskaya, M. Donaldson, and A. C. Williams. 2011. "Mechanisms of Burst Release from pH-Responsive Polymeric Microparticles." *J Pharm Pharmacol*.63(9):1145-1155.
- Sylman, J. L., and K. B. Neeves. 2013. "An Inquiry-Based Investigation of Controlled-Release Drug Delivery from Hydrogels: An Experiment for High School Chemistry and Biology." *J. Chem. Educ* 90 (7): 918-921.
- Wong, R. S. H., M. Ashton, and K. Dodou. 2016. "Analysis of Residual Crosslinking Agent Content in UV Cross-Linked Poly (Ethylene Oxide) Hydrogels for Dermatological Application by Gas Chromatography." *Journal of Pharmaceutical Analysis* 6(2016) : 307-312.