

Pengukuran Efisiensi Enkapsulasi Captopril melalui Teknik Ultrasonikasi dan Difusi Pelarut dalam Hidrogel Kitosan Termodifikasi *Interpenetrating Polymer Network* (IPN)

Annissa Amalia^{1*}

¹Program Studi Analisis Kimia, Politeknik AKA Bogor, Jl. Pangeran Sogiri No. 283, Tanah Baru, Bogor Utara, Kota Bogor, 16154, Indonesia

*E-mail: annissa.amalia@yahoo.co.id

(Received : 01 Juni 2022; Accepted: 29 Desember 2022; Published: 30 Desember 2022)

Abstrak

Captopril merupakan obat antihipertensi yang memiliki waktu paruh biologis yang pendek dan bioavailabilitas yang rendah. Suatu matriks hidrogel berbasis kitosan termodifikasi *interpenetrating polymer network* (IPN) telah berhasil disintesis dan dipelajari enkapsulasinya terhadap captopril. Penelitian ini dilakukan untuk mengukur efisiensi enkapsulasi captopril *in situ loading* dengan memanfaatkan teknik ultrasonikasi dan efisiensi enkapsulasi captopril *post loading* dengan memanfaatkan teknik difusi pelarut. Metode yang dipilih disesuaikan dengan cara *loading* captopril di dalam hidrogel. Penentuan nilai efisiensi enkapsulasi dilakukan melalui metode pengukuran persen efisiensi enkapsulasi dalam cairan asam menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Hasilnya menunjukkan captopril yang dienkapsulasi dengan metode *in situ loading* memiliki nilai efisiensi enkapsulasi dengan rentang 67 – 84%, sedangkan captopril yang dienkapsulasi dengan metode *post loading* memiliki nilai efisiensi enkapsulasi dengan rentang 69 – 91%. Efisiensi enkapsulasi terkecil pada masing-masing metode *in situ loading* dan *post loading* berturut-turut dimiliki oleh hidrogel terikat silang ($67 \pm 8,10\%$) dan hidrogel *full*-IPN ($69 \pm 3,87\%$). Matriks hidrogel IPN yang memiliki rongga rigid, kekuatan ultrasonikasi yang lemah, dan ukuran rongga yang terbentuk dari sintesis hidrogel menjadi faktor penentu pengukuran efisiensi enkapsulasi. Optimalisasi metode ultrasonikasi seperti penggunaan energi, waktu sonikasi, dan suhu diperlukan untuk memaksimalkan pengukuran efisiensi enkapsulasi *in situ loading*.

Kata Kunci: Captopril, hidrogel, ultrasonikasi

Abstract

Captopril is an anti-hypertension drug that has a short biological half-life and low bioavailability. A hydrogel matrix based on chitosan modified by *interpenetrating polymer network* (IPN) has been successfully synthesized and studied for its encapsulation of captopril. This research was conducted to measure the encapsulation efficiency of captopril *in situ loading* by utilizing ultrasonication techniques and the encapsulation efficiency of captopril *post loading* by utilizing solvent diffusion techniques. The chosen method is adapted to the method of loading captopril in the hydrogel. Determination of the value of encapsulation efficiency is carried out by measuring the percent encapsulation efficiency method in acidic liquids using a UV-Vis spectrophotometer. The results showed that captopril encapsulated using the *in situ loading* method had an encapsulation efficiency value in the range of 67 – 84%, while captopril encapsulated using the *post loading* method had an encapsulation efficiency value ranging from 69 – 91%. The smallest encapsulation efficiencies in each of the *in situ loading* and *post loading* methods were owned by cross-linked hydrogels ($67 \pm 8.10\%$) and *full*-IPN hydrogels ($69 \pm 3.87\%$). The rigid cavity IPN hydrogel matrix, weak ultrasonication strength, and the size of the cavity formed from hydrogel synthesis is a determining factor for measuring encapsulation efficiency. Optimization of ultrasonication methods such as energy use, sonication time, and temperature is required to maximize the measurement of *in situ loading* encapsulation efficiency.

Keywords: Captopril, hydrogel, ultrasonication

PENDAHULUAN

Captopril merupakan salah satu jenis obat yang memiliki waktu paruh biologis yang pendek dan bioavailabilitas yang rendah. Captopril merupakan inhibitor enzim pengkonversi angiotensin yang telah banyak digunakan dalam pengobatan hipertensi dan gagal jantung kongestif. Telah dilaporkan bahwa durasi aksi antihipertensif setelah dosis oral tunggal hanya berlangsung 6-8 jam, sehingga penggunaannya secara klinis memerlukan dosis harian 37,5-75 mg untuk dikonsumsi tiga kali. Obat ini paling stabil pada pH 1,2 dan dengan meningkatnya pH menjadi tidak stabil dan mengalami degradasi (Vaghani dan Patel 2011). Suatu penelitian lainnya melaporkan bahwa obat ini terdegradasi saat memasuki usus besar (Mandal *et al.*, 2016). Dengan keterbatasan ini, banyak cara telah dilakukan untuk meningkatkan efektivitas terapeutik captopril. Salah satunya memodifikasi captopril melalui *gastroretentive drug delivery system* (GRDDS) dengan model *floating system* (Pratiwi *et al.*, 2010; Patil *et al.*, 2012; Gudas *et al.*, 2015).

Perkembangan *swellable system*, hidrogel merupakan salah satu jenis material yang dapat dikembangkan dalam sistem penghantaran obat. Hidrogel merupakan struktur tiga dimensi dari jaringan polimer hidrofilik yang saling terikat silang. Material ini memiliki kapasitas untuk menahan air di dalam struktur porinya (Devi *et al.*, 2014). Pada pengembangan sistem penghantaran obat, model hidrogel IPN memiliki kelebihan dalam hal memberikan volume ruang kosong pada struktur tiga dimensinya yang memudahkan proses enkapsulasi obat (Archana *et al.*, 2015). Selain itu, melalui pembentukan IPN, jenis-jenis polimer yang biokompatibel, nontoksik, dan *biodegradable* dapat dikombinasikan sehingga dapat dijadikan jenis material baru yang sifatnya unik untuk diaplikasikan dalam bidang medis.

Suatu matriks hidrogel berbasis kitosan telah berhasil disintesis. Salah satunya melalui proses ikat silang antara kitosan dengan polimer poli(N-vinil-2-pirolidon) atau PVP melalui *interpenetrating polymer network* (IPN) (Afriani 2013). Hidrogel kitosan berbasis IPN ini dalam kajiannya sebagai material *swelling* telah dipelajari secara kimia fisika dan diketahui potensinya untuk dikembangkan sebagai sistem penghantaran obat yang futuristik. Hal ini karena hidrogel yang dikembangkan memiliki kapasitas *swelling* yang tinggi, dapat dimodifikasi dalam cairan tubuh, dan responsif terhadap perubahan pH (Budianto dan Amalia 2020).

Firdaus (2017) dalam penelitiannya, mengkaji penyerapan captopril pada matriks hidrogel yang sama untuk mempelajari kadar optimum yang dapat dijerap dan dilepas dari matriks hidrogel yang disintesis. Namun, dalam metode yang digunakan, belum dipaparkan secara empiris pengukuran yang pasti terhadap seluruh sediaan obat yang berhasil dijerap.

Jumlah obat yang dikeluarkan setelah terenkapsulasi secara *in situ loading* baik pada hidrogel kitosan, kitosan terikat silang, semi-IPN kitosan-PVP dan full-IPN kitosan-NVP dengan konsentrasi obat 12,5 mg yang ditambahkan menghasilkan nilai efisiensi enkapsulasi sekitar 85-89% pada pH 7,4. Sisa obat lainnya dianggap masih terjerap/terjebak di dalam matriks hidrogel sekitar 15-11% karena adanya interaksi yang kuat antara matriks hidrogel dan obat. Hal ini menyebabkan nilai efisiensi enkapsulasi yang sesungguhnya menjadi tidak tergambarkan.

Pada penelitian terdahulu beberapa metode untuk melepaskan bahan aktif obat dari penyerapan suatu desain material telah digunakan untuk mengukur nilai efisiensi enkapsulasi (EE), di antaranya metode sentrifugasi (Ghadiri *et al.*, 2012; Reddy *et al.*, 2020; Salatin *et al.*, 2017), ultrasentrifugasi (Ahad *et al.*, 2014; Khan *et al.*, 2015), dan teknik difusi pelarut (Firdaus 2017; Tripathi *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2019). Secara mekanik juga telah digunakan energi cahaya, energi medan magnetik, dan energi medan listrik (Sun *et al.*, 2020).

Metode sentrifugasi yang diterapkan oleh Ghadiri *et al.*, 2012 menunjukkan nilai EE dengan rentang 21-37% setelah diukur sebanyak 30 kali terhadap pelepasan obat hidrofilik pada media padat lipid, sedangkan pada penelitian yang dilakukan Salatin *et al.*, 2017 terhadap pelepasan rivastigmine hidrogen tartrat (RHT) dari 3 formula nanopartikel Eudragit RL 100 didapatkan nilai EE dengan rentang $38,40 \pm 8,94\% - 62,00 \pm 2,78\%$.

Metode ultrasentrifugasi yang diterapkan oleh Ahad *et al.*, 2014 pada pengukuran efisiensi enkapsulasi 9 formula gel nanoetosom pada pelepasan meloxicam didapatkan nilai persentase dengan rentang 66,65% - 85,20%. Pada metode serupa yang dilakukan oleh Khan *et al.*, 2015 untuk mempelajari pelepasan 5-fluorourasil dari 8 formula gel transfersomal berbasis carbopol pada pengobatan kanker kulit didapatkan nilai EE dengan rentang $35,9 \pm 1,22\% - 76,3 \pm 1,13\%$.

Penerapan metode teknik difusi pelarut yang dilakukan oleh Tripathi *et al.*, 2019 untuk mempelajari pelepasan dithranol dari gel *microspunge* PAMAM dendrimer didapatkan nilai EE sebesar $49,21 \pm 4,95\% - 71,33 \pm 5,45\%$. Di samping itu, penelitian yang dilakukan oleh Wang *et al.*, 2019 dalam penentuan pelepasan doxycycline dari *microspheres* PLGA didapatkan nilai EE sebesar $66,7 \pm 0,8\%$.

Suatu metode penarikan bahan aktif dari desain material obat dengan memanfaatkan teknik ultrasonikasi dapat diterapkan untuk mempelajari pengukuran nilai EE yang lebih memuaskan. Ultrasonikasi merupakan aplikasi energi suara pada gelombang ultrasonik dengan rentang frekuensi 20 KHz - 10 MHz pada proses pengadukan partikel pada suatu sampel dengan tujuan yang beragam. Energi suara yang diberikan pada proses ultrasonikasi akan menggerakkan partikel dalam sampel untuk berbagai

keperluan seperti ekstraksi senyawa dari tanaman, mikroalga, dan rumput laut. Di samping itu, ultrasonikasi juga dapat digunakan untuk mempercepat proses pelarutan suatu materi dengan prinsip pemecahan reaksi intermolekuler, sehingga terbentuk suatu partikel yang berukuran nano (Candani *et al.*, 2018).

Ultrasonikasi pada bidang klinis menunjukkan potensi besar dalam pengontrolan pelepasan obat dan dalam meningkatkan kemanjuran pada kemoterapi. Hal ini karena ultrasonikasi memiliki kemampuan menembus jaringan yang tinggi dengan fitur non-invasif, (Cao *et al.*, 2018). Penggunaan ultrasonikasi pada pelepasan suatu material dinilai dapat memberikan berbagai keuntungan di antaranya efisien, waktu pengoperasian lebih singkat, sedikit menggunakan bahan kimia, dan minim efek negatif (Jabariyan dan Zanjanchi, 2012). Pada penelitian pelepasan surfaktan yang dilakukan oleh Jabariyan dan Zanjanchi 2012 diketahui bahwa dengan pengaplikasian ultrasonikasi 28 kHz dalam cairan alkohol, didapatkan sebanyak 93% molekul surfaktan dapat dilepaskan dari material mesopori MCM-41 pada waktu 15 menit dan suhu 40°C. Penelitian lain menggunakan metode ultrasonikasi yang dilakukan Cao *et al.*, 2018 berkaitan dengan pelepasan doxorubin dari nanopartikel berbasis PLGA dan nanopartikel berbasis lipid didapatkan nilai EE secara berturut-turut sebesar $84,3 \pm 7,2\%$ dan $89,7 \pm 8,8\%$. Keberhasilan penggunaan ultrasonikasi sebagai pemicu pada penentuan pelepasan dan penghantaran obat ini didasarkan pada 4 peristiwa pendukung di antaranya variasi tekanan sederhana, aliran cairan akustik, kavitasi, dan hipertemia lokal (Sirsi dan Borden, 2014).

Dengan demikian, untuk memperoleh hasil yang lebih baik pada pengukuran persentase efisiensi enkapsulasi captopril dari material hidrogel berbasis kitosan IPN yang telah disintesis, metode ultrasonikasi diadaptasikan pada penelitian kali ini. Hasil yang didapatkan akan menjadi rujukan bagi metode pengukuran yang baru, yang diharapkan dapat memberikan hasil komparatif terhadap metode pengukuran penelitian terdahulu.

BAHAN DAN METODE

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi kitosan dengan derajat deasetilasi 95,2% dan viskositas 20,0 cps dari PT. Bio Chitosan Indonesia, poli(*N*-vinil-2-pirolidon) dari Sigma Aldrich, *N*-vinil pirolidon (NVP) $\geq 99\%$ (mengandung 100 ppm natrium hidroksida sebagai inhibitor) dari Sigma Aldrich, *N,N'*-metilena-bis-akrilamida (MBA) dari Sigma Aldrich, amonium persulfat (APS) dari PT. Clariant, aquades dari PT. Brataco, Captopril dari PT. Dexa Medica Palembang, serta bahan-bahan dari Merck seperti asetaldehida 99%, asam asetat glasial, HCl, KCl, dan aquabides.

Sintesis Hidrogel

Hidrogel disintesis sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Afriani, 2013 dan Firdaus, 2017. Pada sintesis hidrogel IPN, konsentrasi asetaldehida, rasio PVP : kitosan, dan lama pengadukan dipilih berdasarkan hasil jumlah rasio *swelling* tertinggi dari penelitian tersebut untuk mengoptimalkan kemampuan jerap hidrogel yang disintesis. Konsentrasi asetaldehida adalah 2%, rasio PVP : kitosan adalah 30:70, dan lama waktu pengadukan asetaldehida adalah 3 jam. Pembacaan FTIR dilakukan untuk mengkarakterisasi struktur hidrogel.

Sintesis Hidrogel Kitosan Nonkovalen

Sebanyak 2,0 gram kitosan dilarutkan dalam 90 mL asam asetat 1% (b/b). Campuran tersebut dibiarkan semalaman sambil diaduk pada temperatur ruang hingga homogen. Hidrogel yang dihasilkan dicetak dalam wadah pencetak lalu dikeringkan pada suhu 60°C selama 48 jam (Risbud *et al.*, 2000 dalam Afriani, 2013).

Sintesis Hidrogel Kitosan Terikat-Silang

Sebanyak 2,0 gram kitosan dilarutkan dalam 90 mL asam asetat 1% (b/b) lalu dibiarkan semalaman sambil diaduk pada temperatur ruang hingga homogen kemudian ditambahkan 2% (b/b) asetaldehida 0,1 M sambil diaduk selama 3 jam. Hidrogel dicetak dalam wadah pencetak lalu dikeringkan pada suhu 60°C selama 48 jam (Firdaus 2017).

Sintesis Hidrogel Kitosan-PVP Semi-IPN

Sebanyak 2,0 gram kitosan dilarutkan dalam 90 mL asam asetat 1% (v/v) dan ditambahkan polimer PVP dengan rasio 70:30 (b/b %). Homogenisasi dilakukan dengan mendinginkan campuran kitosan dan PVP dalam pelarutnya selama semalam disertai pengadukan pada temperatur ruang. Setelah homogen, lalu ditambahkan asetaldehida 0,1 M. Proses reaksi ikat silang dilakukan dengan pengadukan menggunakan *stirrer* pada temperatur ruang selama 3 jam. Hidrogel yang terbentuk dicetak dalam wadah pencetak dan dikeringkan dalam oven selama 48 jam pada temperatur 60°C (Risbud *et al.*, 2000 dalam Afriani, 2013). Hidrogel disimpan dalam desikator untuk karakterisasi.

Sintesis Hidrogel Kitosan-NVP Full-IPN

Sintesis hidrogel kitosan-NVP *full-IPN* dilakukan dalam dua tahap. Tahap pertama, sebanyak 2,0 gram kitosan dilarutkan ke dalam 90 mL asam asetat 1% (v/v). Larutan tersebut kemudian dibiarkan semalaman sambil diaduk pada temperatur ruang. Setelah homogen, ditambahkan 2% (b/b) asetaldehida 0,1 M sambil diaduk selama 3 jam.

Tahap kedua, hidrogel kitosan yang dihasilkan pada tahap pertama ditempatkan di atas *oilbath*. Reaktor dihubungkan dengan kondensor dan dialirkan gas nitrogen untuk menghilangkan O₂. Monomer NVP dengan rasio 70:30 (b/b %) terhadap

berat kitosan kemudian ditambahkan setelah suhu sistem mencapai 70°C lalu dihomogenkan. Kemudian inisiator APS (yang telah dilarutkan dalam 1 mL aquabides) sebanyak 1% (b/b) ditambahkan ke dalam campuran, lalu diaduk dengan *stirrer* selama 10 menit pada temperatur 70°C (Shuping *et al.*, 2006 dalam Afriani, 2013). Reaksi kemudian dilanjutkan dengan penambahan MBA (yang telah dilarutkan dalam 1 mL aquabides) sebagai agen pengikat silang disertai pengadukan menggunakan *stirrer* di bawah atmosfer nitrogen selama 0,5 jam. Hidrogel yang terbentuk dicuci dengan aquabides dan dilakukan filtrasi. Hidrogel dicetak dengan metode *casting* dalam wadah pencetak dan dikeringkan dalam oven selama 48 jam pada temperatur 60°C (Risbud *et al.*, 2000 dalam Afriani, 2013).

Enkapsulasi Captopril dalam Hidrogel

Penjerapan Captopril dalam hidrogel yang dihasilkan dilakukan secara *in situ loading* dan *post loading*.

Enkapsulasi In Situ-Loading

Enkapsulasi secara *in situ-loading* dilakukan dengan cara sintesis hidrogel yang disertai penambahan captopril sebelum proses ikat silang. Konsentrasi captopril yang digunakan adalah 12,5 mg. Jumlah ini dipilih berdasarkan keadaan optimum kapsulasi matriks hidrogel yang didapatkan dari penelitian sebelumnya (Firdaus 2017).

Enkapsulasi Post-Loading

Pada enkapsulasi *post-loading* captopril ditambahkan setelah pembentukan hidrogel. Sebanyak 12,5 mg serbuk captopril dilarutkan ke dalam 0,1 mL aquabides. Pelarutan captopril disesuaikan dengan batas kelarutannya dan kemampuan *swelling* hidrogel sehingga diharapkan seluruh obat dapat terjerap di dalam hidrogel. Hidrogel kering kemudian ditetaskan oleh larutan obat captopril. Proses penjerapan dibiarkan selama 1 jam (Firdaus 2017).

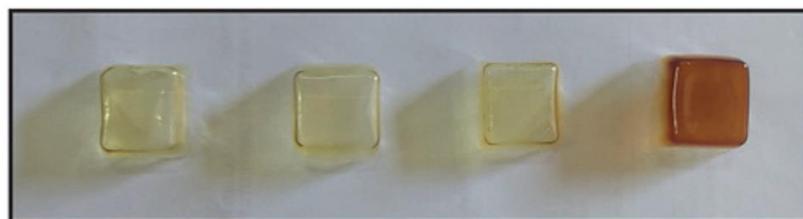
Uji Efisiensi Enkapsulasi

Hidrogel *in situ loading* diukur nilai efisiensi enkapsulasinya melalui metode ultrasonikasi. Hidrogel direndam ke dalam larutan HCl pH 1 dalam ultrasonikasi 100 kHz selama 30 menit. Larutan dicuplik 1 mL kemudian diencerkan dan dibaca konsentrasinya pada spektrofotometer UV-Vis. Konsentrasi yang terbaca merupakan konsentrasi obat yang terperangkap di dalam hidrogel.

Hidrogel *post-loading* yang telah ditetaskan 0,1 mL larutan obat yang mengandung 12,5 mg captopril diukur nilai efisiensi enkapsulasinya melalui metode difusi pelarut dengan pembilasan dengan 1 mL aquabides. Hasil cucian kemudian diencerkan dan konsentrasinya dibaca dengan spektrofotometer UV-Vis. Konsentrasi yang terbaca merupakan konsentrasi obat yang tidak terserap ke dalam hidrogel. Jumlah obat yang terjerap dapat hitung berdasarkan selisihnya dengan jumlah obat yang diinjeksikan. Jumlah obat yang diinjeksikan diukur dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Nilai yang terbaca kemudian disebut sebagai dosis praktik. Pengukuran ini dilakukan dengan multiplikasi sehingga reratanya diasumsikan sebagai jumlah obat yang terjerap.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini telah dilakukan sintesis hidrogel berbasis kitosan melalui metode pembentukan ikat silang dan modifikasi *Interpenetrating Polymer Network* (IPN). Pembentukan hidrogel dilakukan dengan menggunakan monomer *N*-vinilpirrolidon (NVP) dan dua agen pengikat silang, yaitu asetaldehida (pengikat silang kitosan) dan *N,N'*-metilenbisakrilamida (MBA) (pengikat silang NVP). Hidrogel yang berhasil disintesis adalah hidrogel kitosan terikat silang, hidrogel kitosan-PVP *semi*-IPN, dan hidrogel kitosan-P(NVP) *full*-IPN. Hidrogel kitosan nonkovalen disintesis sebagai kontrol. Secara berturut-turut hidrogel yang dihasilkan ditunjukkan pada **Gambar 1**.



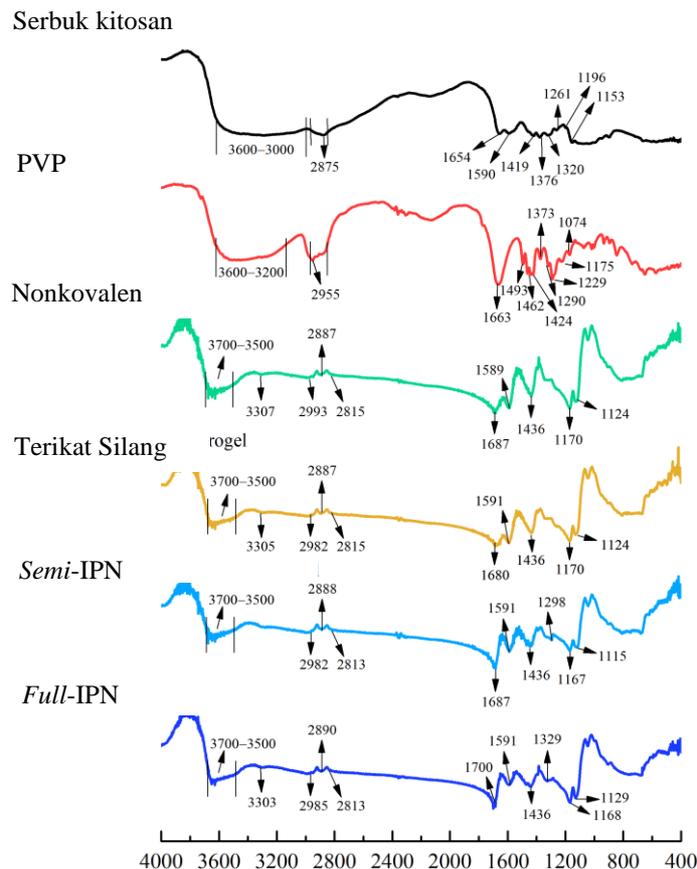
Gambar 1. Hidrogel Berbasis Kitosan Hasil Sintesis berturut-turut: (a) Nonkovalen, (b) Terikat Silang, (c) PVP *semi*-IPN, dan (d) P(NVP) *full*-IPN.

Analisis FTIR dilakukan untuk melihat perubahan gugus fungsional dan pergeseran bilangan gelombang dari gugus-gugus fungsi yang terlibat dalam pembentukan hidrogel. Pada spektrum FTIR dari kitosan, puncak karakterisasi yang khas ditandai dengan puncak yang melebar pada bilangan gelombang 3500-3080 cm^{-1} untuk vibrasi ulur gugus hidroksil (O-H) dan vibrasi ulur gugus amina N-H

yang saling tumpang tindih dan 1595-1550 cm^{-1} untuk vibrasi tekuk N-H yang merupakan ciri khas dari amina (Wafi, Atmaja, and Ni'mah 2020). Pada bilangan gelombang 2890-2990 cm^{-1} menunjukkan vibrasi ulur dari gugus C-H alifatik. Oleh karena kitosan yang digunakan memiliki derajat deasetilasi kurang dari 100%, maka karakter kitin masih terlihat pada panjang rentang panjang gelombang 1600-1800

cm⁻¹, yaitu pada 1654 cm⁻¹. Pada bilangan gelombang 1153 cm⁻¹ menunjukkan vibrasi ulur dari jembatan C-

O-C yang merupakan serapan khas dari struktur sakarida (Khasanah 2015).



Gambar 2. Spektrum FTIR Hidrogel Berbasis Kitosan.

Hasil penyerapan Captopril dalam hidrogel terenkapsulasi secara *in situ loading* maupun *post loading* diuji efisiensinya untuk mengetahui jumlah obat yang berhasil terjerap ke dalam matriks. Hasilnya ditunjukkan pada Tabel 1.

Pengukuran efisiensi enkapsulasi hidrogel jenis *post loading* dilakukan dengan menggunakan metode difusi pelarut, sedangkan pada pengukuran hidrogel *in situ loading* diukur menggunakan metode ultrasonikasi. Hal ini dibedakan berdasarkan metode *loading* captopril yang dilakukan pada tahap sebelumnya. Pada metode *post loading*, captopril diberikan dalam pelarut yang jumlahnya disesuaikan

dengan kemampuan *swelling* yang terukur dari hidrogel yang disintesis. Dengan demikian, pengukuran efisiensi enkapsulasinya dilakukan secara terbalik, dengan melihat jumlah captopril yang tidak berhasil terjerap sebagai faktor pengurangannya.

Di lain pihak, efisiensi enkapsulasi hidrogel *in situ loading* dilakukan dengan ultrasonikasi. Hal ini mempertimbangkan captopril yang telah terjerap sejak awal bersamaan dengan proses sintesis hidrogel. Oleh karena itu, untuk mengukur jumlah captopril yang berhasil terjerap diperlukan metode dengan energi tarik yang kuat untuk mengeluarkannya.

Tabel 1. Efisiensi Enkapsulasi Hidrogel Berbasis Kitosan.

Jenis Hidrogel	<i>In Situ Loading</i>	<i>Post Loading</i>
Nonkovalen	73 ± 1,43	87 ± 3,33
Terikat silang	67 ± 8,10	91 ± 2,24
Semi-IPN	84 ± 1,57	86 ± 2,58
Full-IPN	77 ± 0,87	69 ± 3,87

Pada metode *in situ loading*, hidrogel yang sudah tercetak secara teoritis mengandung 12,5 mg obat captopril ditimbang massanya untuk diuji efisiensinya dengan cara direndam dalam larutan pada larutan pH 1,0 dan disonikasi menggunakan sonikator

selama 30 menit. Gelombang ultrasonik akan ditransmisikan ke dalam medium sehingga molekul akan bergetar dengan melakukan sonikasi. Akibat adanya getaran, struktur dari molekul akan meregang sehingga jarak antarmolekul akan berubah

(Nurfriyana 2012). Selain itu, sonikasi dapat memutus interaksi fisik berupa interaksi hidrogen antar molekul (Venegas-Sanchez, Motohiro, and Takaomi 2013). Dengan demikian, sonikasi dapat diyakini memutus ikatan fisik, interaksi hidrogen, antara molekul obat dengan hidrogel sehingga obat dapat keluar dari matriks melalui pori-pori hidrogel.

Larutan hasil ultrasonikasi kemudian dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Pada **Tabel 1** didapatkan nilai efisiensi rata-rata dari setiap hidrogel. Nilai efisiensi yang terukur berbeda dengan jumlah yang seharusnya. Pada metode *in situ loading*, obat sebanyak 12,5 mg yang dimasukkan bersamaan dengan proses sintesis tidak seluruhnya terjerap. Nilai persentase efisiensi yang diharapkan 100% tidak didapatkan. Hal ini dapat diakibatkan oleh masih terperangkapnya obat di dalam matriks hidrogel sehingga tidak terukur secara maksimal pada pengukuran spektrofotometer UV-Vis. Di samping itu, hidrogel dengan metode penjerapan *in situ loading* memiliki pori-pori yang lebih rapat dibandingkan pada metode *post loading* yang secara empiris memanfaatkan kemampuan *swelling* atau membuka pori hidrogel untuk menjerap obat.

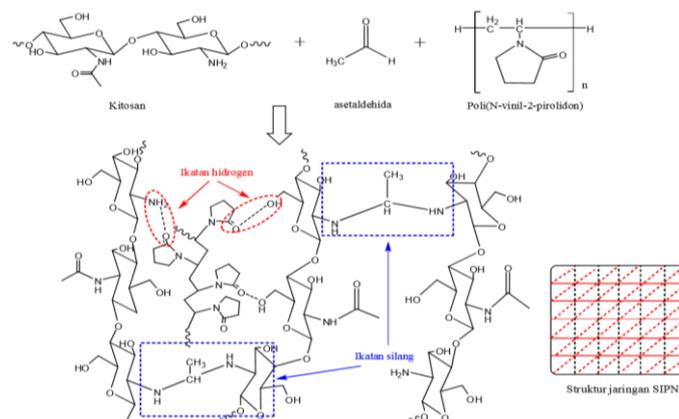
Ultrasonikasi yang mampu memicu pelepasan bahan obat digolongkan berdasarkan kekuatan yang digunakannya. Pada pelepasan obat dengan induksi kekuatan ultasonikasi 20 KHz – 100 KHz akan melibatkan fenomena sonoforesis yang pemanfaatannya cocok bagi obat-obat dengan penghantaran transdermal. Pada penelitian ini kekuatan yang diinduksikan sebesar 100 kHz dianggap belum maksimal pengeluaran seluruh obat dari hidrogel *in situ loading*. Dibandingkan sonoforesis, fenomena yang diharapkan terjadi adalah sonopermeasi, yang melibatkan kekuatan induksi 200 KHz – 1 MHz. Gelombang suara yang ditransmisikan akan menginduksi tekanan sinusoidal yang berubah-ubah waktu ke agen responsif akustik, yang mengarah

ke perilaku kavitasi yang lembut, osilasi berulang atau gerakan transien yang keras. Kavitasi ini dengan demikian biasanya diklasifikasikan sebagai kavitasi stabil atau inersia. Kavitasi yang stabil dan inersia dapat memicu efek biofisik seperti aliran mikro, gaya radiasi akustik, pancaran mikro, dan pembentukan radikal bebas, yang telah dipastikan dapat membuka sementara membran sel dan meningkatkan penghantaran obat, gen, dan formulasi pengobatan nano (Sun *et al.*, 2020).

Pada penelitian lain disebutkan peristiwa kavitasi metode ultrasonikasi, cocok untuk memicu pengeluaran obat dari material yang dapat dikompresi. Material yang bersifat dapat dimampatkan seperti *bubble* berkontraksi dan mengembang selama siklus kompresi dan penghalusan gelombang akustik yang lewat di antaranya. Osilasi volumetrik ini dapat memfasilitasi pelepasan obat, peningkatan penyerapan obat, dan gema *backscattered* yang kuat yang dapat digunakan untuk penggambaran. Meskipun demikian, jenis kavitasi sangat bergantung pada amplitudo dan frekuensi gelombang ultrasonik, serta ukuran dan sifat material (Cao *et al.*, 2018).

Pengaruh metode ikat silang pada enkapsulasi captopril dalam hidrogel *in situ loading* juga dapat dipelajari pada tidak maksimalnya pengukuran efisiensi enkapsulasi. Dengan ikat silang yang paling kuat dan struktur paling *rigid*, hidrogel *full-IPN* dianggap memiliki kekuatan yang paling lemah untuk melepas obat sehingga nilai efisiensi enkapsulasinya paling kecil.

Hidrogel *full-IPN* terdiri atas dua ikat silang. Pertama, ikat silang di antara kitosan dan kitosan yang dibentuk secara kovalen dengan bantuan agen pengikat silang asetaldehida. Ikatan di antaranya dapat terjadi antara gugus karbonil asetaldehida dengan amina primer gugus kitosan melalui pembentukan basa Schiff.



Gambar 3. Skema Pembentukan Jaringan *Semi-IPN*: Kitosan-Asetaldehida- PVP (Khasanah 2015).

Meskipun derajat ikat silang yang terukur relatif rendah, hasil pengukuran menunjukkan bahwa

ikat silang antara kitosan telah terbentuk. Ikat silang yang kedua yaitu di antara PVP hasil polimerisasi *in*

situ. Ikat silang tersebut dibentuk dengan bantuan agen pengikat silang MBA. Ikat silang terbentuk di antara ujung-ujung PVP yang bereaksi secara radikal dengan MBA. Kedua rantai ikat silang tersebut kemudian saling bertaut melalui interaksi kimia.

Ruang yang kemudian terbangun pada hidrogel *full-IPN* hanya terjadi pada rongga-rongga yang dibentuk akibat adanya interaksi kimia antara kitosan-PVP dengan pengaruh dua ikat silang di antara struktur hidrogel. Ruang tersebut yang (dianggap sebagai jalur masuk dan keluarnya obat ke dalam jaringan hidrogel) jauh lebih sedikit dibandingkan hidrogel lainnya. Akibatnya, untuk jenis hidrogel *full IPN in situ loading* obat yang sudah terperangkap selama sintesis akan lebih sukar untuk keluar. Tidak hanya karena ruang yang kecil, tetapi juga dengan struktur yang rigid hidrogel sukar mengalami *swelling*.

Berbeda dengan asumsi bahwa hidrogel *full-IPN* akan melepas obat paling lemah, hasil pengukuran menunjukkan bahwa struktur hidrogel terikat silang merupakan hidrogel yang melepas captopril paling lemah dibandingkan hidrogel *in situ loading* yang lainnya. Selain itu, model hidrogel *semi-IPN* memiliki kekuatan yang paling kuat dalam melepas obat. Adapun urutannya dari yang paling lemah hingga yang paling kuat adalah sebagai berikut: hidrogel terikat silang < hidrogel nonkovalen < hidrogel *full-IPN* < hidrogel *semi-IPN*.

Pada metode *post loading*, kemampuan hidrogel untuk mengalami *swelling* berperan penting pada penentuan jumlah obat yang dapat ter-*loading* ke dalam matriks. Metode *post loading* dilakukan dengan menginjeksikan larutan obat (pelarut aquabides) pada permukaan hidrogel agar dapat berdifusi melalui pori-pori hidrogel dan terjerap di dalamnya. Secara teori, semakin besar kemampuan *swelling* dari suatu hidrogel, maka semakin banyak obat yang dapat ter-*loading* ke dalam matriks tersebut.

Pada penelitian ini, obat yang diinjeksikan ke dalam hidrogel dibiarkan terjerap selama satu jam.

KESIMPULAN DAN SARAN

Hasil pengukuran penjerapan captopril dalam hidrogel berbasis kitosan IPN dengan metode ultrasonikasi belum memberikan hasil yang signifikan terhadap nilai efisiensi enkapsulasi yang didapatkan. Optimasi pada metode ultrasonikasi seperti penggunaan energi, waktu sonikasi, dan suhu diperlukan untuk memaksimalkan pengukuran efisiensi enkapsulasi. Validasi dan verifikasi metode pengukuran efisiensi enkapsulasi dengan menggunakan ultrasonikasi diperlukan pada penelitian selanjutnya sehingga diharapkan dapat memberikan hasil yang lebih signifikan.

DAFTAR PUSTAKA

Afriani, Kartini. (2013). "Sintesis dan Karakterisasi

Jumlah obat yang digunakan ditentukan berdasarkan rasio *swelling* terkecil dari keempat jenis matriks hidrogel selama 1 jam. Pada penelitian ini hidrogel *full-IPN* memiliki rasio *swelling* terkecil dengan persentase 86% sehingga kemampuannya menjerap air adalah sebesar 86% dari berat keringnya. Berdasarkan rata-rata hidrogel sampel yang akan digunakan, jumlah maksimal air yang dapat masuk dan tidak melebihi rasio *swelling* tersebut adalah 0,1 mL. Dengan demikian sebanyak 12,5 mg obat dilarutkan dalam 0,1 mL. Nilai ini tidak melewati batas kelarutan captopril. Sejumlah 12,5 mg captopril berdasarkan angka kelarutannya masih dapat larut dalam 0,08 mL air. Dengan memperkirakan rasio *swelling* hidrogel dan batas kelarutannya, captopril diharapkan dapat terjerap secara maksimal ke dalam semua jenis hidrogel.

Untuk memastikan jumlah obat yang dapat diinjeksikan ke dalam hidrogel. Sebanyak 0,1 mL larutan obat diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan pengulangan 5 kali. Hasilnya menunjukkan bahwa secara rata-rata, obat captopril yang dapat diinjeksikan dari 0,1 mL larutan obat adalah $11,58 \pm 0,26$ mg. Nilai ini menunjukkan bahwa ketepatan dosis praktik terhadap dosis target adalah 92,46%.

Selanjutnya untuk pengukuran efisiensi enkapsulasi, nilai pembanding dalam perhitungan adalah dosis praktik. Setelah obat diinjeksikan pada hidrogel, hidrogel kemudian diangkat dan dibilas. Hasil bilasan kemudian ditampung dan dianalisa menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Persentase selisihnya terhadap dosis praktik merupakan nilai efisiensi enkapsulasi hidrogel *post loading*. Hasilnya menunjukkan kesesuaian dengan teori, hidrogel *full-IPN* dengan rasio *swelling* terkecil memiliki efisiensi enkapsulasi terkecil, yaitu $69 \pm 3,87$. Ketiga jenis hidrogel lainnya memiliki nilai efisiensi yang hampir sama besar dengan rentang 84–93%.

Hidrogel Superabsorben Kitosan-Poli(N-Vinil-2-Pirolidon) (PVP) Dengan Metode IPN."

Ahad, Abdul, Mohammad Raish, Abdullah M. Al-Mohizea, Fahad I. Al-Jenoobi, and Mohd Aftab Alam. (2014). "Enhanced Anti-Inflammatory Activity of Carbopol Loaded Meloxicam Nanoethosomes Gel." *International Journal of Biological Macromolecules* 67:99–104.

Budianto, Emil, dan Annissa Amalia. (2020). "Swelling Behavior and Mechanical Properties of Chitosan-Poly(N-Vinyl-Pyrrolidone) Hydrogels." *Journal of Polymer Engineering* 40(7):551–60.

Candani, Dini, Masita Ulfah, Winda Noviana, and Rahadian Zainul. (2018). "A Review Pemanfaatan Teknologi Sonikasi." *INA-Rxiv* (26):1–9.

Cao, Yang, Yuli Chen, Tao Yu, Yuan Guo, Fengqiu Liu, Yuanzhi Yao, Pan Li, Dong Wang, Zhigang Wang, Yu Chen, and Haitao Ran. (2018). "Drug

- Release from Phase-Changeable Nanodroplets Triggered by Low-Intensity Focused Ultrasound.” *Theranostics* 8(5):1327–39.
- Devi, Anita, Ujjwal Nautiyal, Sarabjot Kaur, and Komal Komal. (2014). “Hydrogels: A Smart Drug Delivery Device.” *Asian Pacific Journal of Health Sciences* 1(Supplimentary 2014):92–105.
- Firdaus, Indah Wardatul. (2017). “Loading Captopril Tersalut Hidrogel Kitosan Termodifikasi Interpenetrating Polymer Network dan Uji Release in Vitro.”
- Ghadiri, Maryam, Shohreh Fatemi, Alireza Vatanara, Delaram Doroud, Abdolhossein Rouholamini Najafabadi, Majid Darabi, and Amir Abbas Rahimi. (2012). “Loading Hydrophilic Drug in Solid Lipid Media as Nanoparticles: Statistical Modeling of Entrapment Efficiency and Particle Size.” *International Journal of Pharmaceutics* 424(1–2):128–37.
- Jabariyan, Shaghayegh, and Mohammad A. Zanjanchi. (2012). “A Simple and Fast Sonication Procedure to Remove Surfactant Templates from Mesoporous MCM-41.” *Ultrasonics Sonochemistry* 19(5):1087–93.
- Khan, Mohammed Ashif, Jayamanti Pandit, Yasmin Sultana, Sarwat Sultana, Asgar Ali, Mohammed Aqil, and Meenakshi Chauhan. (2015). “Novel Carbopol-Based Transfersomal Gel of 5-Fluorouracil for Skin Cancer Treatment: In Vitro Characterization and in Vivo Study.” *Drug Delivery* 22(6):795–802.
- Khasanah, Ika Syarifatun. (2015). “Loading Ibuprofen Ke Dalam Hidrogel Interpenetrating Polymer Network (IPN) Kitosan Poli (N-Vinil-2 Piroolidon).” Universitas Indonesia.
- Nurfitriyana, Annisa. (2012). “Signifikansi Kavitas Ultrasonik dan Hidrodinamik Terhadap Karakteristik Produk Oksidasi Penyisihan Limbah Fenol Dengan Proses Oksidasi Lanjut Berbasis Ozon.”
- Reddy, Y. Dastagiri, Anne Boyina Sravani, V. Ravisankar, P. Ravi Prakash, Y. Siva Rami Reddy, and N. Vijaya Bhaskar. (2020). “Review Article Transferosomes A Novel Vesicular Carrier for Transdermal Drug Delivery System.” (November).
- Salatin, Sara, Jaleh Barar, Mohammad Barzegar-Jalali, Khosro Adibkia, Farhad Kiafar, and Mitra Jelvehgari. (2017). “Development of a Nanoprecipitation Method for the Entrapment of a Very Water Soluble Drug into Eudragit RL Nanoparticles.” *Research in Pharmaceutical Sciences* 12(1):1–14.
- Sirsi, Shashank R., and Mark A. Borden. (2014). “State-of-the-Art Materials for Ultrasound-Triggered Drug Delivery.” *Advanced Drug Delivery Reviews* 72:3–14.
- Sun, Tao, Anshuman Dasgupta, Zongmin Zhao, Md Nurunnabi, and Samir Mitragotri. (2020). “Physical Triggering Strategies for Drug Delivery.” *Advanced Drug Delivery Reviews* 158:36–62.
- Tripathi, Pushpendra Kumar, Bapi Gorain, Hira Choudhury, Ayushi Srivastava, and Prashant Kesharwani. (2019). “Dendrimer Entrapped Microsponge Gel of Dithranol for Effective Topical Treatment.” *Heliyon* 5(3):e01343.
- Vaghani, Subhash S., and Madhabhai M. Patel. (2011). “PH-Sensitive Hydrogels Based on Semi-Interpenetrating Network (Semi-IPN) of Chitosan and Polyvinyl Pyrrolidone for Clarithromycin Release.” *Drug Development and Industrial Pharmacy* 37(10):1160–69.
- Venegas-Sanchez, Josue Addiel, Tagaya Motohiro, and Kobayashi Takaomi. (2013). “Ultrasound Effect Used as External Stimulus for Viscosity Change of Aqueous Carrageenans.” *Ultrasonics Sonochemistry* 20(4):1081–91.
- Wafi, Abdul, Lukman Atmaja, and Yatim Lailun Ni'mah. (2020). “Analisis Kuat Tarik Dan Elongasi Film Gelatin – Khitosan.” *Alchemy* 8(1):1.
- Wang, Jiamian, Leonie Helder, Jinlong Shao, John A. Jansen, Mingshi Yang, and Fang Yang. (2019). “Encapsulation and Release of Doxycycline from Electrospray-Generated PLGA Microspheres: Effect of Polymer End Groups.” *International Journal of Pharmaceutics* 564(January):1–9.