

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Dalam beberapa tahun terakhir, perkembangan sistem penghantaran obat dan alat diagnosis yang menggunakan platform hidrogel semakin pesat. Hal ini dikarenakan hidrogel memiliki versatilitas yang sangat besar serta karakteristik yang sangat unik dibanding material lainnya (Thang *et al.*, 2023). Hidrogel merupakan jaringan makromolekuler dengan struktur jaringan tiga dimensi yang dapat menyerap air tanpa larut di dalamnya (Kamoun *et al.*, 2017). Xerogel diperoleh melalui proses pengeringan hidrogel. Xerogel dalam bidang biomedis dimanfaatkan terutama dalam penghantaran obat, penyembuhan dan pembalut luka, rekayasa jaringan, dan biosensing. Aplikasi xerogel dalam penghantaran obat karena struktur berpori yang memungkinkan dalam mengontrol pelepasan obat (Khalil *et al.*, 2022).

Xerogel dapat dibentuk melalui metode paut silang (*crosslinking*) antara rantai polimer. Jenis ikatan silang diklasifikasikan menjadi ikatan silang kimia, fisika, dan kombinasi keduanya (hibrida). Ikatan silang kimia melibatkan ikatan kovalen antar rantai polimer yang menghasilkan hidrogel permanen. Ikatan ini membentuk hidrogel dengan sifat termal, mekanik, kimia, dan permukaan yang sangat baik yang mempertahankan struktur jaringan pada kondisi *swelling*. Ikatan silang fisika melibatkan gaya non-kovalen seperti ikatan hidrogen, ionik, interaksi *Van der Waals*, kompleksasi polielektrolit, stereokompleksasi, serta gaya hidrofobik antar polimer. Namun, karena interaksi yang lemah xerogel yang dihasilkan tidak teratur, rapuh, dan lemah secara fisik serta dapat larut dalam pelarut organik dan air setelah dipanaskan (Bashir *et al.*, 2020).

Xerogel dibentuk dari polimer alami, polimer sintesis, monomer sintesis yang dapat mengalami polimerisasi, serta kombinasi antara polimer alami dan sintesis (Bashir *et al.*, 2020). Salah satu polimer sintesis yang paling umum digunakan yakni poli vinil alkohol (PVA) (Rodríguez-Rodríguez *et al.*, 2019). PVA memiliki keunggulan seperti kelarutan dalam air, fleksibilitas, kemudahan pembentukan film, dan sifat non toksik (Piliharto *et al.*, 2017). PVA memiliki biokompatibilitas yang baik serta mengandung sejumlah besar gugus fungsi hidroksil yang memungkinkan pengikatan silang membentuk hidrogel dengan struktur yang kokoh (Chen *et al.*, 2022). Xerogel PVA umumnya menggunakan bahan-bahan polikarboksilat sebagai bahan paut silangnya. Salah satu yang dapat digunakan adalah asam oksalat (Gohil & Ray, 2009a; Popescu *et al.*, 2022). Xerogel berbahan dasar PVA dapat dikombinasi dengan polimer lain untuk mengubah karakteristiknya sesuai dengan tujuan (Awan *et al.*, 2023; Kamoun *et al.*, 2017).



pakan polimer alami yang berasal dari proses deasetilasi kitin. arutan yang baik dalam asam lemah dan bersifat sangat na keberadaan gugus amino dan hidroksil dalam strukturnya). Kombinasi antara PVA dan kitosan membentuk interaksi fisik mbentuk jaringan xerogel dengan sifat mekanis yang kuat

(Chopra *et al.*, 2022). Poli(asam akrilat) (PAA) atau yang lebih dikenal dengan nama dagangnya, Carbomer, memiliki gugus karboksil yang akan membentuk ikatan hidrogen dengan gugus hidroksil pada PVA yang akan meningkatkan viskositas jaringan hidrogel yang terbentuk sehingga meningkatkan kekuatan mekanisnya (Pan *et al.*, 2022). Komposit PVA/PVP akan meningkatkan stabilitas dan kekuatan mekanis serta mengurangi degradasi jaringan xerogel melalui ikatan hidrogen antara gugus hidroksil PVA dan gugus karbonil dari PVP (Jalageri and Kumar, 2022). Adapun HPMC merupakan polimer alami non ionik yang mengandung gugus metoksi dan hidroksipropil sebagai substituen gugus hidroksil (Perez-Robles *et al.*, 2022).

Hidrogel berinteraksi dengan solut melalui proses yang disebut partisi, di mana molekul zat terlarut mendistribusikan diri antara hidrogel dan media sekitarnya. Kelarutan yang lebih tinggi biasanya mengarah pada pemuatan solut yang lebih baik, sementara kelarutan yang lebih rendah dapat membatasi jumlah zat terlarut yang dapat dimuat dalam hidrogel (Pimenta *et al.*, 2016). Penyerapan solut ke dalam hidrogel adalah proses kompleks yang dipengaruhi oleh sifat kimia dari zat terlarut dan komposisi matriks hidrogel. Misalnya, klorheksidin yang merupakan antiseptik kationik dapat berinteraksi kuat dengan hidrogel karena daya tarik elektrostatik dan ikatan hidrogen yang kuat mengarah pada penyerapan yang efektif di dalam matriks hidrogel. Sementara itu, diklofenak yang merupakan obat hidrofobik menunjukkan penyerapan yang kurang ke dalam hidrogel karena interaksi yang lebih lemah (Himawan *et al.*, 2023; Pimenta *et al.*, 2016).

Hingga saat ini, belum ada penelitian yang secara spesifik membandingkan dan menganalisis karakteristik komposit xerogel berbasis PVA dengan kitosan, PAA, PVP, dan HPMC yang dipaut silang menggunakan metode paut silang termal dengan asam oksalat. Penelitian ini berfokus pada karakteristik pengembangan, yang merupakan sifat dasar dari hidrogel, serta mengeksplorasi interaksinya dengan berbagai solut untuk membantu mengidentifikasi potensi aplikasi komposit xerogel tersebut dalam sistem penghantaran obat yang lebih efisien dan terkendali. Temuan dari penelitian ini juga dapat menjadi landasan untuk pengembangan lebih lanjut dalam formulasi farmasi berbasis hidrogel dan xerogel.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang, maka rumusan masalah dari penelitian ini yakni bagaimanakah karakteristik komposit xerogel berbasis PVA-asam oksalat yang mengandung kitosan, PAA, PVP, dan HPMC?

1.3 Tujuan Penelitian



ada latar belakang, maka tujuan dari penelitian ini adalah untuk ristik komposit xerogel berbasis PVA-asam oksalat yang , PAA, PVP, dan HPMC.

BAB II

METODE PENELITIAN

2.1 Tempat dan Waktu

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental yang direncanakan untuk dilaksanakan selama 3 bulan (September - Desember 2024) di Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

2.2 Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan yaitu *centrifuge* (Oregon® LC-04S), cetakan silikon, *fourier transform infrared spectroscopy* (AccuTrac-4100 series), mikropipet (Dragon onemed®), *orbital shaker* (Optima®), oven (Memmert®), pH meter (Horiba®), timbangan analitik (Sartorius®), spektrofotometer UV-Vis (Dynamica® HALO XB-10), dan peralatan gelas lainnya.

Bahan-bahan yang digunakan yaitu air murni (Waterone®), AmB (Sigma aldrich®), asam asetat glasial (Merck®), asam oksalat dihidrat (Supelco®), dinatrium hidrogen fosfat (Merck®), HPMC K100, kalium dihidrogen fosfat (Merck®), kalium klorida (Merck®), ketokonazol (KTZ) (PT. Dian Cipta Perkasa®), kitosan berat molekul rendah (Sigma aldrich®), natrium klorida (Merck®), oksimetazolin HCl (OMZ) (Sigma aldrich®), parasetamol (PCT) (Merck®), poli(asam akrilat) (PAA) (PT. Intraco®), PVA derajat hidrolisa 87-89% MW 13-23 kDa (Sigma aldrich®), PVP K-30 (Nurra gemilang lab®), teofilin (TEO) (PT. Brataco®), dan bahan-bahan penunjang lainnya.

2.3 Prosedur Kerja

2.3.1 Preparasi larutan stok

Larutan stok PVA 40% b/b dibuat dengan cara mendispersikan PVA ke dalam air murni. Campuran tersebut kemudian dipanaskan dalam oven pada suhu 90°C selama 24 jam dengan pengadukan sesekali hingga diperoleh larutan yang homogen. Larutan stok kitosan 5% b/b dibuat dengan mencampur kitosan dengan asam asetat 10% v/v. Larutan tersebut kemudian dibiarkan terhidrasi semalaman. Larutan stok PVP, PAA, dan HPMC 5% b/b dibuat dengan mendispersikan masing-masing polimer dalam air lalu dibiarkan terhidrasi semalaman. Larutan kemudian diaduk hingga diperoleh larutan yang homogen (Himawan *et al.*, 2023).

2.3.2 Pemilihan konsentrasi dan suhu *crosslinking*

Xerogel dibuat dengan metode paut silang secara kimia (*chemical crosslinking*) yang menggunakan asam oksalat sebagai agen pemaut silang dengan variasi konsentrasi ada **Tabel 1**. Larutan stok PVA yang dibutuhkan ditimbang, asam oksalat ditimbang lalu dilarutkan dengan sisa air dalam formula. Larutan asam oksalat di sentrifugasi selama 15 menit pada kecepatan 1000 rpm yang bertujuan untuk menghilangkan gelembung udara yang terperangkap dalam campuran. Setelah itu, 300 mg campuran dipindahkan ke dalam cetakan silikon (ukuran 10 mm x 10 mm x 10 mm) diikuti dengan pengeringan udara selama 24 jam.



48 jam pada suhu ruang. Polimer yang telah kering dikumpulkan dan dipotong berbentuk lingkaran dengan diameter 8 mm menggunakan pelubang kertas lalu masukkan ke dalam oven selama 2 jam pada suhu 80°C, 100°C, dan 120°C untuk proses paut silang. Film polimer yang telah dipaut silang disimpan dalam wadah kedap udara untuk percobaan selanjutnya (Himawan *et al.*, 2023).

Tabel 1. Formula dasar xerogel (%b/b)

	F1	F2	F3	F4	F5
PVA 40%	50	50	50	50	50
Asam oksalat	1	2	3	4	5
Air murni	49	48	47	46	45

2.3.3 Formulasi komposit xerogel

Pertama, larutan stok polimer PVA, kitosan, PVP, PAA, dan HPMC ditimbang satu per satu. Selanjutnya, campuran larutan asam oksalat dalam air ditambahkan ke dalam kitosan/PVP/PAA/HPMC lalu diaduk dengan *magnetic stirrer* hingga homogen. Selanjutnya, larutan stok PVA dimasukkan ke dalam campuran dan dilanjutkan pengadukan dengan *magnetic stirrer* hingga homogen. Rasio antara larutan PVA dan larutan polimer lainnya adalah 50:10 dan sisa 40 bagiannya merupakan air dan asam oksalat yang jumlahnya akan ditentukan berdasarkan hasil yang diperoleh dari bagian 2.3.2. Campuran kemudian disentrifugasi selama 15 menit dengan kecepatan 5000 rpm untuk menghilangkan gelembung udara dalam campuran. Setelah itu, 300 mg campuran dipindahkan ke dalam cetakan silikon (10 mm x 10 mm x 10 mm) diikuti dengan pengeringan udara selama 48 jam pada suhu ruang.

Polimer yang telah kering dikumpulkan dan dipotong berbentuk lingkaran dengan diameter 8 mm menggunakan pelubang kertas lalu masukkan ke dalam oven untuk proses paut silang berdasarkan parameter dari percobaan sebelumnya. Film polimer yang telah dipaut silang direndam selama 24 jam. Hidrogel yang terbentuk kemudian keringkan pada suhu ruang selama 48 jam dan di dalam desikator selama 24 jam untuk menghilangkan sisa air. Hasil akhir dari proses ini disebut xerogel dan larutan rendaman yang diperoleh kemudian di beku keringkan dan hasil akhirnya disebut *leachables*. Xerogel dan *leachables* disimpan dalam wadah tertutup untuk digunakan dalam percobaan selanjutnya (Himawan *et al.*, 2023).

2.3.4 Uji pengembangan xerogel

2.3.4.1 Kinetika pengembangan xerogel



ng dan dicatat sebagai sebagai massa awal (m_0). Film xerogel media air pada suhu ruang dan diambil pada interval waktu yang 5; 0,5; 1; 2; 4; 8; 24; dan 48 jam). Film hidrogel dikeringkan untuk menghilangkan kelebihan cairan pada permukaan film catat sebagai massa hidrogel pada waktu t (m_t). Persentase ng dengan menggunakan persamaan 1 (Himawan *et al.*, 2023).

$$\%S = \left(\frac{m_t - m_0}{m_0} \right) \times 100 \quad (1)$$

Setelah 48 jam, data untuk titik waktu terakhir diambil dan dicatat sebagai m_{eq} . Hidrogel kemudian dikeringkan dengan oven pada temperatur 80°C selama 24 jam. Hidrogel kering ditimbang dan dicatat sebagai massa xerogel (m_x). *Equilibrium water content* dihitung dengan menggunakan persamaan 2 dan fraksi gel dihitung dengan menggunakan persamaan 3 (Himawan *et al.*, 2023).

$$\%EWC = \left(\frac{m_{eq} - m_x}{m_x} \right) \times 100\% \quad (2)$$

$$\%GF = \frac{m_x}{m_0} \times 100\% \quad (3)$$

2.3.4.2 Analisis kinetika pengembangan dinamis

Mekanisme pengembangan xerogel dianalisis dengan menggunakan dua model matematika berdasarkan data dari hasil uji pengembangan xerogel.

Model pertama – Model Fickian

$$F = \frac{S_t}{S_{eq}} = kt^n \quad (4)$$

F = fraksi penyerapan air (S_t/S_{eq})

S_t = berat pengembangan pada waktu t (mg)

S_{eq} = berat pengembangan pada kondisi setimbang (mg)

k = konstanta karakteristik gel

n = eksponen pengembangan

Bagian dinamis dari kurva pengembangan ($F < 0,6$) digunakan untuk menentukan mekanisme pengangkutan air melalui xerogel. Nilai n dan k dihitung dari kemiringan dan intersepsi (*intercept*) dari bagian linier grafik $\ln S_t/S_{eq}$ vs $\ln t$. Setelah itu, konstanta difusi air ke dalam xerogel dihitung dengan menggunakan persamaan 5 (Jastram *et al.*, 2021).

$$F = 4 \left(\frac{Dt}{\pi l^2} \right)^{1/2} \quad (5)$$

l = ketebalan xerogel (mm)

D = koefisien difusi (mm²/detik)

Nilai D dihitung dengan menggunakan persamaan 6 (Jastram *et al.*, 2021).

$$D = \left(a \times \frac{\sqrt{\pi l^2}}{4} \right)^2 \quad (6)$$

a = slope regresi dari plot S_t/S_{eq} vs $t^{1/2}$ ($s^{-1/2}$)



l Voigt

masukkan ke dalam rumus Voigt yang dinyatakan dalam *et al.*, 2020a).

$$S_t = S_{eq} (1 - e^{-t/\tau}) \quad (7)$$

kecepatan (detik)

Persamaan di atas dapat disusun ulang untuk mendapatkan plot $\ln(1 - S_t/S_{eq})$ vs t , dimana nilai τ kemudian diperoleh dari *slope* grafik ($slope = 1/\tau$) (Zhang *et al.*, 2020).

2.3.4.3 Analisis kinetika pengembangan setimbang

Integrasi kinetika orde dua Schott digunakan untuk menjelaskan *equilibrium swelling* dari formulasi xerogel. Nilai A dan B adalah intersep dan kemiringan dari plot t/S_t vs t yang dinyatakan dalam persamaan 8 (Ciftbudak & Orakdogen, 2022).

$$\frac{t}{S_t} = A + Bt = \left(\frac{1}{k_s S_{eq-t}^2} \right) + \left(\frac{1}{S_{eq-t}} \right) t \quad (8)$$

t = waktu (menit)

S_t = derajat pengembangan pada waktu t (%)

A = tingkat pengembangan awal timbal balik ($k_{initial}$)

B = kebalikan dari derajat pengembangan teoritis pada *equilibrium* (S_{eq-t})

K_s = konstanta laju *swelling* ($\text{mg}_{\text{gel}}/\text{mg}_{\text{air}}/\text{menit}$)

S_{eq-t} = derajat *swelling* teoritis pada *equilibrium* (% $\text{mg}_{\text{air}}/\text{mg}_{\text{gel}}$)

2.3.4.4 Parameter jejaring

Nilai-nilai berat rata-rata antara polimer ikatan silang, \bar{M}_c , dari setiap formulasi diestimasi melalui teori *equilibrium swelling*. Berdasarkan kontribusi energi bebas independen, teori *equilibrium swelling* menghitung jumlah pelarut yang terkandung dalam jaringan polimer yang membengkak pada *equilibrium*. Persamaan Flory-Rehner, model kuantitatif pertama dari teori *equilibrium swelling*, membandingkan kontribusi entropik dari pencampuran polimer dan pelarut dengan energi elastis yang tercipta ketika jaringan polimer membengkak untuk memasukkan pelarut (Jian-Feng *et al.*, 2004). Menurut teori ini, hubungan antara parameter pembengkakan dan berat molekul polimer ikatan silang dinyatakan dalam persamaan 9 (Richbourg & Peppas, 2020).

$$\bar{M}_c = \frac{-d_p V_s \phi^{1/3}}{[\ln(1 - \phi) + \phi + \chi \phi^2]} \quad (9)$$

M_c = berat rata-rata antara polimer yang berikatan silang

ϕ = fraksi volume polimer dalam keadaan *swelling*

d_p = kepadatan xerogel

V_s = volume molar media *swelling* (air, yaitu $18 \text{ cm}^3/\text{mol}$)

χ = interaksi polimer-pelarut Flory-Huggins

Dalam percobaan ini, densitas polimer kering dihitung dengan membagi berat film yang diketahui dengan volumenya. Karena sampel film yang disiapkan volume dihitung dengan menggunakan persamaan untuk benda χ diperkirakan dengan menggunakan persamaan 10 dan 11 (Zhang *et al.*, 2020).

$$\phi = \left[1 + \frac{d_p}{d_s} \left(\frac{m_{eq}}{m_0} \right) - \frac{d_p}{d_s} \right]^{-1} \quad (10)$$



$$\chi = \frac{1}{2} + \frac{\phi}{3} \quad (11)$$

d_s = densitas media *swelling* (g/cm³)

Dengan menggunakan nilai dari persamaan (9), densitas *crosslinking* dihitung dengan menggunakan persamaan 12 (Richbourg & Peppas, 2020).

$$\rho_p = d_p / \bar{M}_c \quad (12)$$

ρ_p = densitas *crosslinking* (mol/cm³)

Ukuran jaring rata-rata dari jaringan polimer xerogel diperkirakan dengan menggunakan persamaan 13 (Richbourg & Peppas, 2020).

$$\xi = 0.071(\phi^{-1/3})\bar{M}_c^{1/2} \quad (13)$$

2.3.5 Analisis Fourier Transform Infrared (FTIR) spektroskopi

Gugus fungsi serta ikatan kimia pada material awal dan xerogel yang dihasilkan dianalisis dengan FTIR untuk mendeteksi perubahan kimiawi yang terjadi selama proses pembuatan xerogel. Xerogel dari semua formula, polimer, *crosslinker*, serta *leachables* ditempatkan di atas platform FTIR lalu diukur serapannya pada bilangan gelombang 4.000-400 cm⁻¹ (Elim *et al.*, 2023).

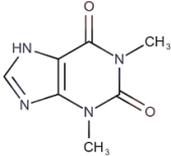
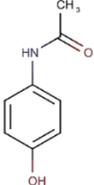
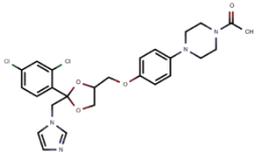
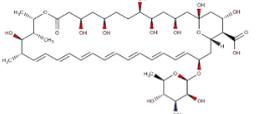
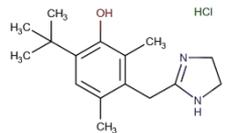
2.3.6 Uji partisi solut

Larutan solut yang terdiri dari TEO, PCT, KTZ, AMB, dan OMZ disiapkan dalam konsentrasi 100 µg/mL dalam air. Sepotong xerogel direndam dalam 1 mL larutan solut yang ditempatkan dalam vial-vial terpisah. Vial yang berisi sampel dan larutan kontrol tanpa xerogel ditempatkan di atas *orbital shaker* pada kecepatan 40 rpm pada suhu ruang selama 24 jam. Setelah itu, larutan diambil dan konsentrasi analit dalam larutan ekstraksi diukur dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang yang sesuai. Kuantitas analit dalam larutan stok yang tersisa (C_s) dan larutan kontrol (C_0) juga diukur dengan menggunakan metode analitik yang sama. Koefisien partisi diukur dengan menggunakan rumus pada persamaan 14 (Himawan *et al.*, 2023).

$$K_d = \frac{C_m}{C_s} = \left(\frac{C_0}{C_s} - 1 \right) \frac{V_0}{V_m} \quad (14)$$



Tabel 2. Sifat molekul solut

Obat	Rumus bangun	Berat molekul (g/mol)	Kelarutan (mg/mL)	Log P	pKa	Muatan Fisiologis
TEO		180,17	7,36	-0,02	7,82 -0,78	0
PCT		151,16	4,15	0,46	9,46 -4,4	0
KTZ		531,43	0,01	4,35	6,42	0
AmB		924,08	0,75	0,8	3,58 9,11	0
OMZ		480,90	145	3,4	10,91 10,15	1

2.4 Analisis Data, Pembahasan Hasil dan Penarikan Kesimpulan

Penelitian ini akan menerapkan pendekatan analitis yang terstruktur untuk menilai hasil yang diperoleh. Data eksperimen akan dikalkulasi dengan perangkat Microsoft Excel®. Grafik, kurva, dan analisis statistik akan dibuat dengan perangkat lunak GraphPad® untuk menentukan signifikansi data, dengan menerapkan uji statistik yang sesuai, tergantung pada jenis data dan desain eksperimen. Pembahasan hasil akan mencakup interpretasi data, menghubungkannya dengan literatur yang relevan, serta membahas implikasi dari temuan yang diperoleh. Kesimpulan akan dirumuskan berdasarkan hasil analisis dan pembahasan, merangkum temuan utama, menjawab tujuan penelitian, serta memberikan saran untuk penelitian di

