

PENGARUH IRADIASI GAMMA DAN KONSENTRASI POLIVINILPIROLIDON PADA PEMBUATAN HIDROGEL SERTA KEMAMPUAN IMOBILISASI DAN PELEPASAN KEMBALI PROPRANOLOL HCl

Swasono R. Tamat^{1,3)}, Erizal²⁾, Hendriyanto³⁾

¹⁾ Pusat Radioisotop dan Radiofarmaka-BATAN

²⁾ Pusat Aplikasi Teknologi Isotop dan Radiasi-BATAN

³⁾ Fakultas Farmasi Universitas Pancasila Jakarta

ABSTRAK

PENGARUH IRADIASI GAMMA DAN KONSENTRASI POLIVINILPIROLIDON PADA PEMBUATAN HIDROGEL SERTA KEMAMPUAN IMOBILISASI DAN PELEPASAN KEMBALI PROPRANOLOL HCl. Hidrogel adalah polimer tidak larut namun mengembang dan mencapai kesetimbangan dalam air. Hidrogel kompatibel dengan cairan tubuh, darah dan jaringan hidup. Telah dilakukan sintesis hidrogel dari 5%; 7,5%; dan 10 % polivinilpirolidon (PVP) dengan dosis iradiasi gamma 10, 20, 30, dan 40 kGy pada laju dosis 5 kGy/jam. Nilai fraksi hidrogel ditetapkan. Pengaruh pH, suhu, dan waktu perendaman pada rasio *swelling* hidrogel diperiksa, kemudian hidrogel diuji kemampuannya mengimobilisasi dan melepaskan kembali obat, propranolol HCl sebagai model. Hasil menunjukkan bahwa fraksi gel meningkat dengan besarnya dosis iradiasi dan konsentrasi PVP, namun rasio *swelling* hidrogel menurun. Rasio *swelling* hidrogel tidak peka terhadap perbedaan pH atau suhu, dan perendaman dalam air menunjukkan bahwa *swelling* maksimum tercapai dalam 24 jam. Uji imobilisasi propranolol HCl dalam hidrogel menunjukkan bahwa persentase obat yang terabsorpsi oleh hidrogel tidak dipengaruhi oleh dosis obat awal, tetapi dipengaruhi oleh kemampuan *swelling* hidrogel. Jumlah obat yang terabsorpsi oleh hidrogel rata-rata 86,51%. Pengujian lain menunjukkan bahwa pelepasan kembali propranolol HCl dari hidrogel ke larutan HCl 0,1N dipengaruhi oleh kemampuan *swelling* hidrogel. Jumlah obat yang dilepaskan kembali sampai jam ke-8 adalah $\pm 80\%$. Disimpulkan bahwa hidrogel-PVP terbaik disintesis dari 10% PVP menggunakan iradiasi gamma dengan dosis 40 kGy, serta hidrogel-PVP dapat digunakan sebagai matriks imobilisasi dan pelepasan kembali obat.

Kata kunci: hidrogel, polivinilpirolidon, iradiasi gamma, imobilisasi, propranolol HCl

ABSTRACT

EFFECT OF GAMMA IRRADIATION AND POLYVINYLPYRROLIDON CONCENTRATION ON HYDROGEL FORMATION AND THE ABILITY TO IMMOBILIZE AND RELEASE OF PROPRANOLOL HCl. Hydrogel is a non-soluble polymer but swelling and reach equilibrium in water. Hydrogel is compatible with body-fluid, blood, and tissue. Synthesis of hydrogel has been carried out from 5%; 7,5%; and 10 % polyvinylpyrrolidon, using gamma irradiation with doses of 10, 20, 30, and 40 kGy at dose rate of 5 kGy/hour. Hydrogel fraction values were determined. The effect of pH, temperature, and immersion in water, on the hydrogel swelling ratio were investigated; the hydrogel then was tested for its ability to immobilize and to release drug, propranolol HCl as a model. Result showed that the gel fraction value increasing with the increase of PVP concentration and gamma irradiation dose, while the swelling ratio decreasing. Hydrogel swelling ratio was not sensitive to pH, nor to temperature. Immersion of hydrogel in water showed that swelling has reached maximum in 24 hours. Immobilization test showed that the quantity of propranolol HCl absorbed into hydrogel was not influenced by the initial drug concentration, but by the swelling ability

pelarut dapat menginduksi reaksi, serta *shaping*, fabrikasi, dan sterilisasi dapat dilakukan secara serentak (2,7).

Polivinilpirolidon (PVP) adalah polimer yang sudah banyak digunakan di bidang farmasi dan kesehatan, antara lain sebagai pengikat dalam tablet, *suspending agent*, dan pendispersi. Selain itu PVP bersifat nontoksik, murah dan mudah diperoleh (8).

Pada penelitian ini dilakukan pembuatan hidrogel dengan variasi konsentrasi polivinilpirolidon (PVP) dan variasi dosis iradiasi gamma. Diharapkan semakin besar dosis iradiasi dan konsentrasi polivinilpirolidon, nilai fraksi gel dan nilai rasio *swelling* hidrogel hasil sintesis dapat ditingkatkan. Hidrogel yang dihasilkan diuji meliputi: penetapan fraksi gel, pengaruh pH, suhu, dan waktu perendaman terhadap rasio *swelling* hidrogel, serta pengujian kemampuan hidrogel dalam mengimobilisasi dan melepaskan kembali suatu obat dengan menggunakan propranolol HCl sebagai model.

TATA KERJA

Sintesis hidrogel polivinilpirolidon

Larutan PVP disiapkan pada tiga konsentrasi 5%, 7,5%, dan 10% dalam air suling. Larutan didiamkan selama 24 jam agar PVP terlarut sempurna. Sejumlah 10,0 mL volume masing-masing larutan dimasukkan ke dalam vial, sehingga berat PVP awal (W_a) di dalam vial bervariasi. Kemudian vial digetarkan dalam alat ultrasonik selama lebih kurang 1 jam untuk menghilangkan gelembung udara. Setelah ditutup, larutan di-iradiasi gamma dengan dosis 10, 20, 30, dan 40 kGy dengan laju dosis 5 kGy/jam. Hidrogel hasil sintesis kemudian diuji sebagaimana tersebut di bawah ini.

Pengujian Hidrogel : Fraksi gel

Hidrogel hasil sintesis dimasukkan ke wadah terbuat dari kawat kasa yang sudah diketahui beratnya. Hidrogel dicuci dalam *shaker*-inkubator pada suhu 70°C selama 24 jam untuk menghilangkan sisa PVP yang tidak bereaksi. Kemudian hidrogel dikeringkan dalam oven pada suhu 70°C dan ditimbang sampai bobot tetap (W_k). Fraksi gel adalah persentase bagian berat PVP awal (W_a) yang menjadi berat hidrogel kering (W_k); $W_k / W_a \times 100\%$. Perhitungan berdasarkan stoikiometri tidak dapat dilakukan karena tingkat polimerisasi pada hidrogel-PVP sangat bervariasi.

spektrum serapan cahaya infra merah pada panjang gelombang 4000cm^{-1} - 500cm^{-1} . Dengan cara yang sama dibuat spektrum serapan cahaya infra merah oleh PVP sebelum iradiasi sebagai kontrol, kemudian pola serapan cahaya infra merah PVP dan semua hidrogel dibandingkan.

Uji Imobilisasi Propranolol HCl ke dalam matriks hidrogel (6, 8)

A. Tahap pendahuluan

Tahap pendahuluan tidak dirinci dalam makalah ini adalah: a) penetapan panjang gelombang serapan maksimum baku pembanding propranolol HCl secara spektrofotometri cahaya tampak-ultraviolet, dan b) kestabilan serapan propranolol HCl pada $\lambda = 292$ nm selama 60 menit.

B. Kurva kalibrasi propranolol HCl

Kurva kalibrasi dibuat dengan larutan baku pembanding propranolol HCl konsentrasi 10 ppm; 20 ppm; 30 ppm; 40 ppm; dan 50 ppm dalam larutan asam hidroklorida 0,1N. Serapan diukur secara spektrofotometri ultraviolet pada $\lambda = 292$ nm, menggunakan larutan HCl 0,1N sebagai blangko. Pengujian imobilisasi dilakukan dengan tiga konsentrasi larutan propranolol HCl, yaitu 100 mg/10,0 mL; 120 mg / 10,0 mL; dan 140 mg / 10,0 mL.

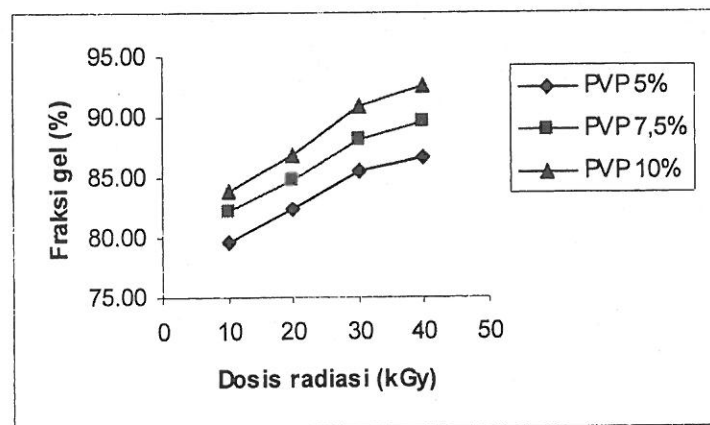
C. Imobilisasi

Imobilisasi dilakukan untuk hidrogel yang memberikan fraksi gel tertinggi dan kemampuan *swelling* hidrogel yang rendah, yaitu yang disimpulkan pada percobaan sebelumnya. Imobilisasi dimaksudkan untuk memperoleh hidrogel yang mengandung obat dengan memanfaatkan kemampuan *swelling* hidrogel atau kemampuan hidrogel dalam mengabsorpsi larutan.

Hidrogel yang akan diuji dikeringkan dalam oven pada suhu 70°C , dan ditimbang sampai bobot tetap. Hidrogel kering kemudian dimasukkan ke dalam gelas piala yang berisi 25 mL larutan propranolol HCl tersebut di atas, dan dibiarkan selama 24 jam pada suhu kamar. Hidrogel dikeluarkan dan dicuci dengan 25 mL air suling. Air cuci digabung dengan sisa larutan propranolol HCl.

Campuran larutan propranolol HCl diencerkan hingga 100,0 ml dengan HCl 0,1N, lalu 1,0 mL larutan diencerkan lagi hingga 10,0 mL dengan HCl 0,1N. Serapan kemudian diukur secara spektrofotometri ultraviolet pada 292 nm, untuk menentukan kadar sisa propranolol HCl, dengan demikian besarnya propranolol HCl yang terabsorpsi ke dalam matriks hidrogel dapat dihitung. Hidrogel yang telah

konsentrasi PVP dan dosis radiasi. Hal ini terjadi karena radiasi pada proses sintesis hidrogel berfungsi sebagai pembentuk radikal bebas dan terjadinya proses polimerisasi, dan dengan meningkatnya konsentrasi PVP maka jumlah tumbukan efektif antar molekul PVP juga meningkat, sehingga fraksi gel yang diperoleh semakin tinggi. Penelitian dengan konsentrasi PVP lebih dari 10% maupun dosis iradiasi gamma yang lebih tinggi dari 40 kGy tidak dilakukan, karena telah diketahui bahwa iradiasi suatu polimer dengan dosis lebih dari 40 kGy dapat menguraikan polimer tersebut.



Gambar 1. Kurva hubungan antara dosis radiasi dan konsentrasi PVP dengan fraksi gel

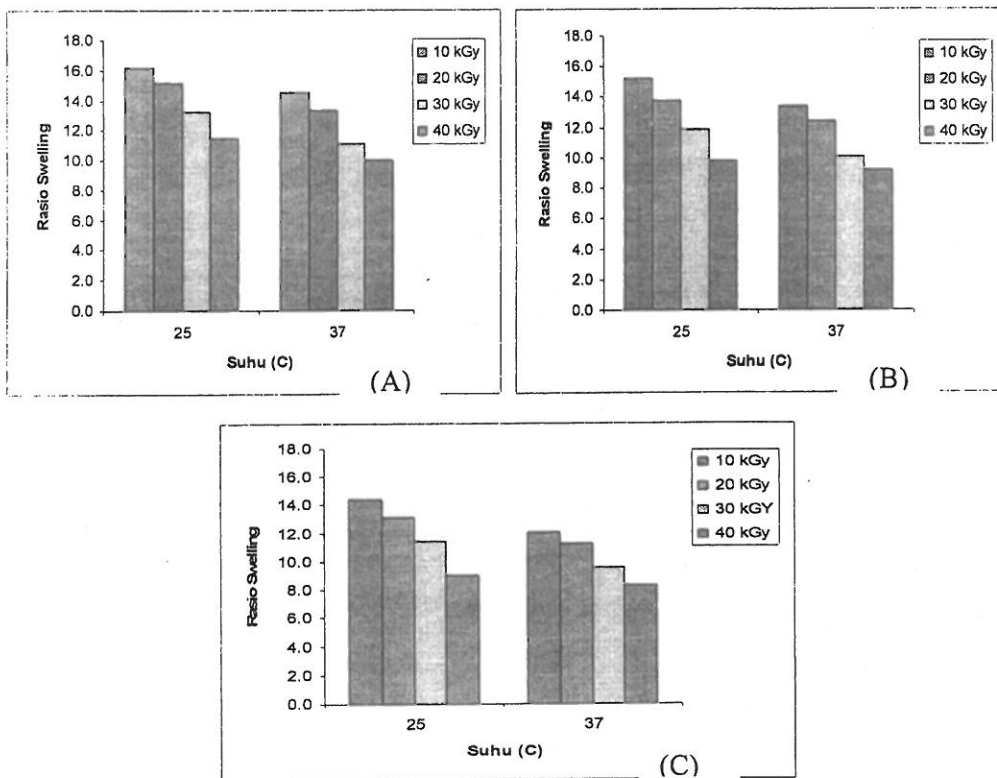
Uji anova menunjukkan bahwa: 1) ada perbedaan yang bermakna pada hasil fraksi gel dengan variasi dosis iradiasi, ditunjukkan dengan F hitung (234,397) > F tabel (3,01); 2) ada perbedaan yang bermakna pada hasil fraksi gel dengan variasi konsentrasi PVP, ditunjukkan dengan F hitung (165,456) > F tabel (3,40); dan 3) tidak ada interaksi antara dosis iradiasi dan konsentrasi PVP, ditunjukkan dengan F hitung (0,938) < F tabel (2,51).

Pengaruh pH pada rasio *swelling* hidrogel

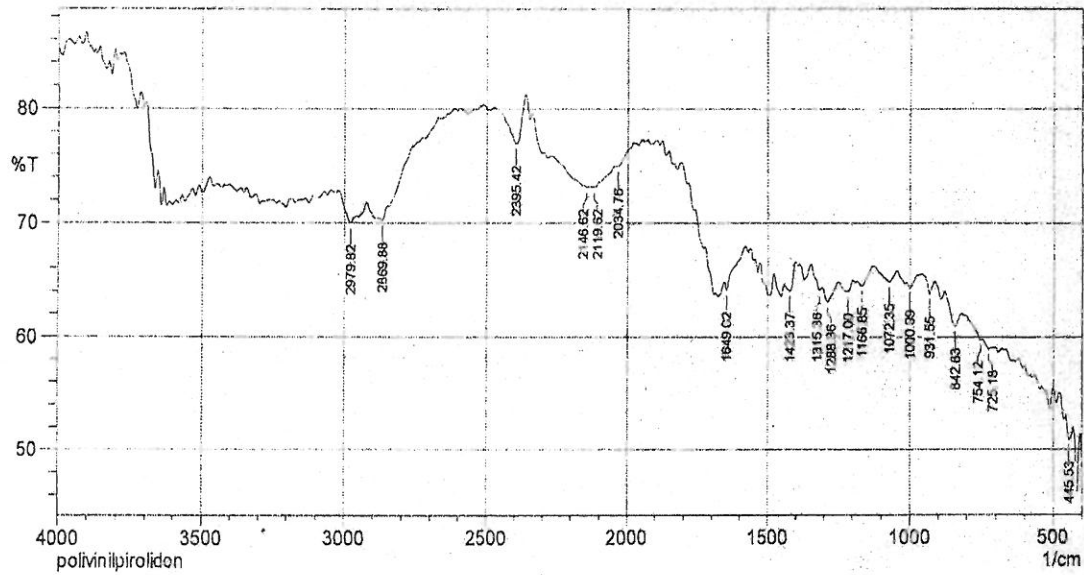
Dalam penelitian ini digunakan larutan dengan pH 1,2; 7,4; dan pH 9,0 untuk mengetahui *swelling* hidrogel pada pH yang berbeda, menggambarkan tubuh manusia yang mempunyai beberapa daerah pH, yaitu pH asam pada lambung, pH netral pada kulit, dan pH agak basa pada usus. Gambar 2 dan 3 menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna pada rasio *swelling* hidrogel dalam lingkungan pH 1,2; 7,4 maupun 9,0. Hal ini dapat dipahami mengingat PVP bersifat nonionik dan tidak mempunyai gugus fungsi yang peka terhadap ion H^+ atau OH^- .

Pengaruh waktu perendaman terhadap rasio swelling hidrogel

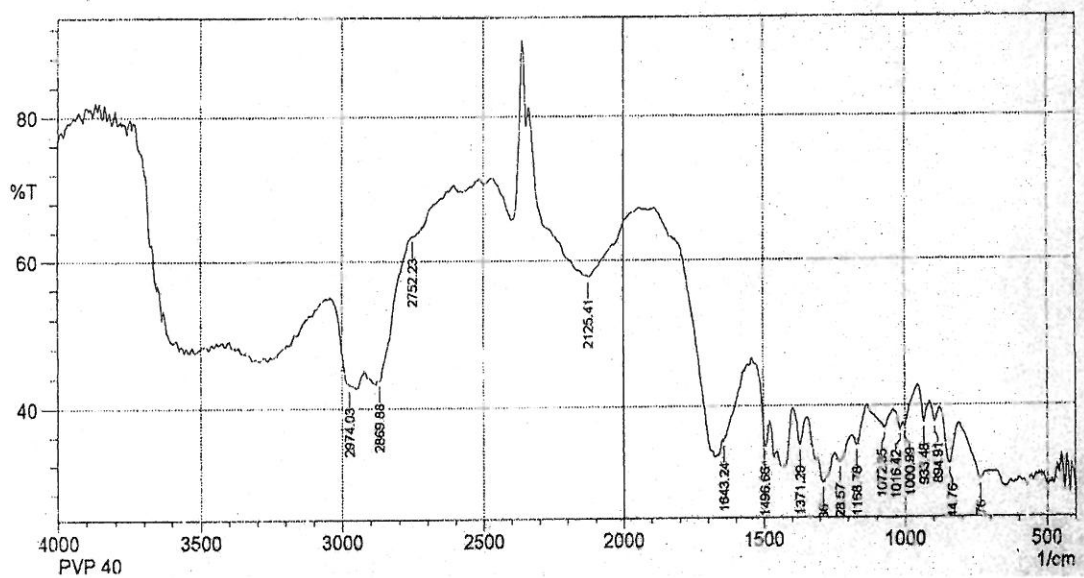
Gambar 5 menunjukkan bahwa semakin besar konsentrasi PVP dan semakin tinggi dosis radiasi yang digunakan, maka kemampuan *swelling* hidrogel semakin rendah, dan dengan demikian rasio *swelling* hidrogel berbanding terbalik dengan nilai fraksi gel. Gambar 5 menunjukkan dari jam ke-1 hingga jam ke-3 terjadi absorpsi air yang cepat, karena saat hidrogel kering mulai direndam, air segera berpenetrasi ke dalam pori hidrogel dan hidrogel *swelling* dengan cepat. Laju absorpsi air menurun setelah jam ke-4, saat jaringan hidrogel telah banyak terisi oleh air. Setelah jam ke-24 hingga jam ke-48 tambahan air yang diabsorpsi sangat kecil, sehingga dapat dinyatakan bahwa hidrogel sudah jenuh atau mencapai kesetimbangan dengan air.



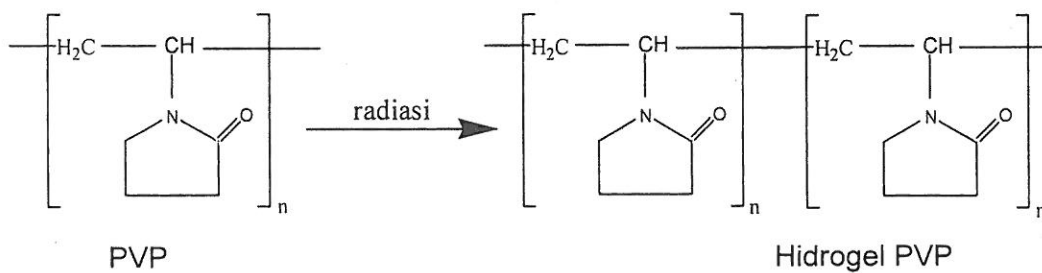
Gambar 4. Kurva hubungan antara suhu air dengan rasio swelling hidrogel; dengan (A) 5% PVP; (B) 7,5% PVP; dan (C) 10% PVP



Gambar 6. Spektrum inframerah polivinilpirolidon sebelum iradiasi



Gambar 7. Spektrum inframerah PVP-hidrogel (10% PVP iradiasi pada 40 kGy)

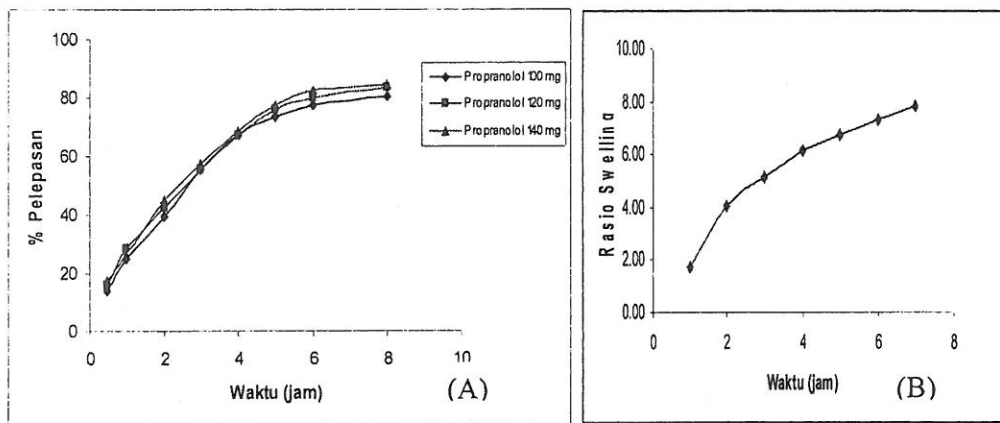


Gambar 8. Postulasi sintesis dan struktur PVP-hidrogel hasil sintesis

jumlah obat yang terabsorpsi ke dalam matriks hidrogel, atau tidak ada peningkatan jumlah obat yang terabsorpsi ke dalam hidrogel dengan meningkatnya dosis obat.

Uji pelepasan propranolol HCl dari matriks hidrogel

Hasil uji pelepasan kembali propranolol HCl dari matriks hidrogel dapat dilihat pada Gambar 10 (A), yang disejajarkan dengan Gambar 10 (B) kurva hubungan antara waktu perendaman dengan rasio *swelling* hidrogel yang sama.



Gambar 10. Kurva hubungan antara (A) waktu perendaman dengan % pelepasan kembali propranolol HCl; dan (B) waktu perendaman dengan rasio *swelling* hidrogel

Dari Gambar 10 seolah terlihat bahwa peningkatan dosis propranolol HCl memberikan jumlah propranolol HCl yang dilepaskan sedikit meningkat. Namun uji anova dua arah menghasilkan F hitung (0,03) < F tabel (3,47), yang berarti bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna pengaruh dosis obat terhadap persen pelepasan kembali propranolol HCl. Maka disimpulkan bahwa variasi dosis obat tidak berpengaruh pada persentase pelepasan kembali propranolol HCl.

Kemiripan kurva Gambar 10 (A) dan Gambar 10 (B) dapat menunjukkan bahwa pelepasan propranolol HCl dari matriks hidrogel dipengaruhi oleh kemampuan *swelling* hidrogel. Kurva pengaruh waktu perendaman terhadap rasio *swelling* hidrogel menunjukkan dari jam ke-4 menuju jam ke-5 terjadi penurunan laju *swelling*, dan demikian juga dengan laju pelepasan propranolol HCl dari jam ke-4 menuju jam ke-5 yang juga menurun.

Uji pelepasan propranolol HCl dari matriks hidrogel menunjukkan bahwa jumlah propranolol HCl yang dilepas dari hidrogel sampai jam ke-8 telah mencapai $\pm 80\%$. Hasil uji pelepasan kembali propranolol HCl dibandingkan dengan persyaratan pelepasan sediaan lepas lambat propranolol HCl menurut USP 28 (Tabel 2)

hidrogel polivinilpirolidon tidak dipengaruhi oleh perubahan pH maupun oleh perbedaan suhu (25°C dan 37°C). Hidrogel polivinilpirolidon dapat digunakan sebagai matriks imobilisasi dan pelepasan kembali obat (dengan propranolol HCl sebagai model).

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Kepala Pusat Aplikasi Teknologi Isotop dan Radiasi BATAN, beserta staf Fasilitas Iradiasi Irapena dan Laboratorium Proses Radiasi yang telah memfasilitasi terlaksananya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ansel HC. Pengantar bentuk sediaan farmasi. ed 4. Jakarta: Universitas Indonesia Press; 1989. p. 287-98.
2. Hydrogel as controlled drug delivery system. IJPS 2006; p. 133-40. Diakses 4 Mei 2006. Diambil dari :
<http://www.ijpsonline.com/article.asp/issn.html>.
3. Rosiak JM. Hydrogel dressing HDR: radiation effect on polymer. Washington DC: ACS; 1991. p. 118-20.
4. Laughlin WL. Dosimetry for radiation processing. London: Taylor & Francis Ltd; 1989. p. 19-21.
5. Kroschwitz J. Polymer: biomaterials and medical application. New York: John Willey and Sons Inc; 1992. p. 228-48.
6. Peppas NA. Hydrogel biomaterials: structure and physical chemistry. 2003. p. 1-5. Diakses 9 Juni 2006. Diambil dari:
<http://www.Ocw.mit.edu/NR/rdonlyres.html>.
7. Huglin MB and Mat Z. Swelling properties of copolymer hydrogel preparation by gamma irradiation. JAPS. vol. 3, 1986. p. 457
8. Wade A, Weller PJ. Handbook of Pharmaceutical Excipient. 2nd ed. London: The Pharmaceutical Press; 1994. p. 392.
9. Encyclopedia of Polymer Science and Engineering. vol 7. New York: John Wiley and Sons; 1987. p. 783
10. Erizal. Sintesis hidrogel dengan teknik iradiasi gamma dan karakterisasinya. Jakarta: Badan Tenaga Atom Nasional; 1999. p. 7-14.