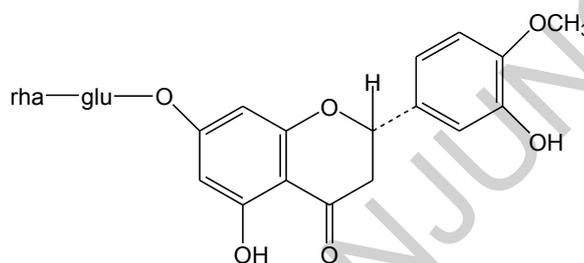


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Tinjauan Pustaka

II.1.1 Hesperidin



Gambar 1. Struktur Hesperidin⁽²⁸⁾

Hesperidin (Gambar 1) merupakan metabolit sekunder dari jeruk yang murah dan melimpah, serta merupakan flavonoid utama dalam jeruk manis dan lemon. Hesperidin dapat diperoleh hingga 14% dari berat buah jeruk segar.⁽³¹⁾ Hesperidin adalah glikosida flavanon, yang terdiri dari aglikonnya yaitu hesperetin atau metil eriodiktiol dan bentuk disakaridanya yaitu rutinosa.⁽³²⁾ Oleh karena itu, hesperidin merupakan β -7-rutinosida dari hesperetin.⁽³³⁾

Hesperidin murni dapat ditemukan dalam bentuk seperti benang yang panjang, jarum, dan dalam warna coklat atau kuning pucat. Titik leleh hesperidin berkisar dari 258°C sampai dengan 262°C. Hesperidin bersifat mudah larut dalam alkali encer dan dalam piridin, membentuk larutan kuning cerah, sedikit larut dalam metanol, dalam asam asetat glasial panas, dan hampir tidak larut dalam asetobenzen dan kloroform.⁽³⁴⁾ Kelarutan hesperidin dalam air adalah 57,0

mg/L.⁽⁸⁾ Hesperidin memiliki sifat fisikokimia seperti tampak pada tabel 1. Hesperidin dapat membentuk kompleks kristal dengan glukosida lainnya, yang sangat mempengaruhi kelarutan dan sifat fisika lainnya, sehingga hesperidin sulit diperoleh dalam bentuk yang murni.⁽³⁵⁾ Akan tetapi, hesperidin dapat dimurnikan dengan cara mencucinya dengan air panas dan dengan ekstraksi menggunakan metil alkohol 95%, diikuti dengan kristalisasi.⁽³⁶⁾

Tabel 1. Parameter Fisikokimia Hesperidin

Parameter Fisikomia	Nilai
Log P oktanol/air ⁽¹⁰⁾	- 0,48
Kelarutan pH 1,2 ⁽⁸⁾	49,1 mg/L
pH7,5 ⁽⁸⁾	68,0 mg/L
Bobot Molekul ⁽³¹⁾	610,57 Dalton
pK _a ⁽¹⁰⁾	12,36

Hesperidin diserap dari saluran pencernaan setelah pemberian oral dalam bentuk apapun, namun perolehan urin kumulatif (*cumulative urinary recovery*) menunjukkan bioavailabilitas rendah (<25%).⁽⁷⁾ Hasil pengujian dengan kultur sel Caco-2 monolayer menunjukkan bahwa hesperidin tidak menembus kultur dikareakan kelarutannya yang rendah, namun permeasi diduga dapat terjadi melalui jalur paraselular.⁽³⁷⁾ Produk metabolisme utama dalam urin adalah asam m-hidroksi fenil propionat bersama dengan sejumlah kecil asam m-kumarat dan aglikon-aglikon yang berada dalam bentuk bebas maupun terkonjugasi dengan asam glukuronat.⁽³⁸⁾ Eliminasi keseluruhan hesperidin terjadi pada 96 jam setelah pemberian oral, tanpa akumulasi yang tidak diinginkan dalam organ tertentu.⁽³⁹⁾

II.1.2 Hidrogel

Hidrogel merupakan suatu gel hidrofilik berbentuk jaringan yang terstabilkan oleh adanya *crosslinking* antara unit-unit polimer. Hidrogel disebut sebagai material yang unik karena dapat menyerap dan menyimpan air dalam jumlah besar.⁽⁴⁰⁾ Gugus-gugus fungsi hidrofilik yang terdapat pada rantai polimer seperti hidroksil, amina, karboksilat, dan sulfonat membantu dalam menyerap air.^(41,42) Hidrogel menunjukkan karakter tidak terlarut dalam air pada kondisi fisiologis. Namun, akan mengembang dalam medium berair serta menunjukkan kapasitas yang luar biasa (>20%) dalam menyerap air ke dalam struktur jaringannya.^(43,44) Jaringan hidrofilik tiga dimensi yang tidak larut ini dapat mempertahankan sejumlah besar air yang berkontribusi pada derajat integritas dan elastisitas strukturnya.⁽⁴⁵⁾

Struktur hidrogel terdiri atas jaringan yang terbentuk secara acak melalui *crosslinking* makromolekul.⁽⁴⁶⁾ Secara umum hidrogel terdiri atas tiga fase yakni, fase padat berupa jaringan matriks polimer, fase cairan interstisial, dan fase ionik.⁽⁴⁷⁾ Hidrogel dapat dibuat dengan mengadaptasi beberapa metode yang umum digunakan, seperti *crosslinking* fisika, kimia, radiasi serta polimerisasi cabang.⁽⁴⁸⁻⁵²⁾

Hidrogel dapat diklasifikasikan menjadi hidrogel netral dan ionik berdasarkan pada tipe pengulangan unit atau rantai samping yang secara alami ada pada rangka polimer. Keduanya dapat berupa jaringan homopolimer ataupun kopolimer berdasarkan cara preparasinya. Ciri khas utama dari hidrogel adalah ketergantungannya pada stimuli lingkungan eksternal, seperti pH, temperatur,

tekanan, kekuatan ionik, radiasi elektromagnetik, energi ultrasonik, komposisi buffer, kadar glukosa, stress dan tegang, serta cahaya.⁽⁵³⁾ Kondisi ini secara dramatis mempengaruhi kemampuan mengembang, struktur jaringan, permeabilitas, dan kekuatan mekanik dari hidrogel.⁽⁵⁴⁾

II.1.3 Hidrogel pH-Sensitif

Hidrogel pH-sensitif merupakan hidrogel yang menunjukkan kemampuan pengembangan akibat adanya perubahan nilai pH dalam lingkungan. Kemampuan mengembang ini dapat terjadi akibat salah satu dari mekanisme berikut : (1) perubahan pada rantai hidrofobik-hidrofilik secara alami; (2) kompleksasi akibat adanya ikatan hidrogen secara intermolekular maupun intramolekular, atau (3) *elektrostatic repulsion*. Seluruh mekanisme ini berhubungan erat satu sama lain terhadap fenomena protonasi gugus-gugus yang mudah terion pada rangka polimer atau rantai sampingnya.⁽⁵⁴⁾

Kasus pertama menjelaskan bahwa, ionisasi menyebabkan jaringan polimer hidrofobik menjadi lebih hidrofilik karena struktur yang terionisasi biasanya meningkatkan hidrofilitas sehingga dapat menyerap lebih banyak air ke dalam matriksnya. Pada kasus kedua, hasil ionisasi akibat pemutusan ikatan hidrogen yang ada pada matriks polimer yang tidak terionisasi mengakibatkan hidrogel mengembang. Sedangkan pada kasus ketiga, ionisasi menyebabkan *elektrostatic repulsion* diantara arus listrik yang ada pada rantai polimer untuk menjaga rantai tetap terpisah sehingga air dapat diabsorpsi ke dalam struktur yang renggang.⁽⁵⁴⁾

Berdasarkan ketiga kasus tersebut, dapat diketahui bahwa kinetika proses pengembangan dan derajat keseimbangan dari pengembangan dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti kekuatan ionik medium, komposisi buffer, dan keberadaan garam.⁽⁵⁵⁾ Faktor lain seperti rasio *crosslinking*, kualitas pelarut, struktur kimia monomer, dan kondisi pembuatan juga mempengaruhi pembentukan struktur dan kemampuan mengembang dari hidrogel.⁽⁵⁶⁾

Hidrogel pH-sensitif dapat dipisahkan menjadi hidrogel anionik dan kationik yang tergantung pada gugus fungsi pada jaringan, yang menunjukkan perubahan secara tiba-tiba maupun bertahap dalam kemampuannya mengembang akibat perubahan pH. Gel anionik umumnya mengandung gugus karboksilat atau asam sulfonat. Ketika nilai pH disekitar medium meningkat hingga di atas pK_a , struktur yang terionisasi akan meningkatkan *elektrostatic repulsion* di antara rantai dan jaringan hidrofilik. Dibawah kondisi ini, hidrogel akan menjadi mungkin untuk menyerap air dalam jumlah besar dan membentuk struktur yang lebih renggang. Perbedaan yang kontras terjadi pada hidrogel kationik, hidrogel kationik biasanya mengandung gugus fungsi berupa amin. Ketika nilai pH lebih rendah daripada pK_b , maka gugus amin akan berubah dari NH_2 menjadi NH_3^+ menghasilkan peningkatan hidrofobisitas, *elektrostatic repulsion* yang kuat, dan rasio pengembangan yang tinggi.⁽⁵⁴⁾

II.1.4 Mukoadhesif

Mukoadhesif dapat didefinisikan sebagai kondisi dimana terdapat dua komponen yang saling tertahan satu sama lain selama periode waktu tertentu dikarenakan adanya gaya antarmuka.⁽⁵⁶⁾ Sistem penghantaran mukoadhesif telah

secara luas digunakan dalam strategi untuk memperpanjang waktu pelepasan dan meningkatkan penghantaran obat melewati membran.⁽⁵⁷⁾ Polimer merupakan salah satu faktor penting dalam membentuk suatu sistem mukoadhesif karena berkaitan dengan waktu transitnya. Polimer yang digunakan pada sistem penghantaran mukoadhesif dapat berasal dari alam atau sintesis. Penghantaran mukoadhesif memiliki berbagai kelebihan seperti meningkatkan efikasi dan bioavailabilitas, memperpanjang waktu pelepasan, mengurangi frekuensi pemberian obat serta meningkatkan kenyamanan pasien.⁽⁵⁸⁾

Salah satu kemungkinan pendekatan untuk mencapai perpanjangan dan memprediksi profil penghantaran obat pada saluran cerna yakni dengan mengendalikan waktu transit obat disaluran cerna. Oleh karena itu perlu dilakukan modifikasi pada sistem penghantaran obat seperti penggunaan sistem penghantaran mukoadhesif, yang dapat menempel pada mukosa.⁽⁵⁸⁾

II.1.5 Hidrogel Mukoadhesif

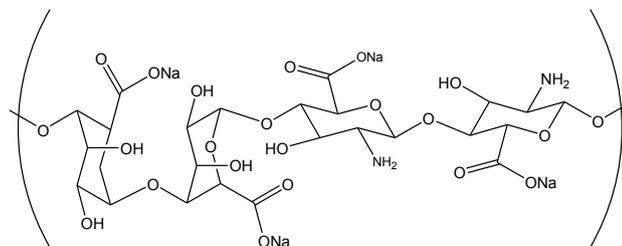
Penghantaran obat secara peroral merupakan metode yang paling menarik dan disukai dalam menghantarkan agen terapi agar dapat memberikan efek sistemik. Pengobatan secara oral secara umum dianggap sebagai dasar dalam penemuan dan pengembangan obat baru dan formula-formula farmasetik, terutama disebabkan karena penerimaan pasien, kemudahan dalam pemberian, serta *cost-effective* dalam proses manufaktur. Walaupun penghantaran obat secara peroral pada dasarnya tidak invasif, namun obat dengan bioavailabilitas rendah yang melalui saluran gastrointestinal dapat mengalami degradasi proteolitik, waktu transit yang pendek, serta rendahnya transport transmembran. Selain itu

adanya fluktuasi pH pada saluran gastrointestinal dapat berdampak pada integritas obat.⁽⁵⁴⁾

Obat yang diformulasikan dalam bentuk hidrogel menggunakan Carbopol diketahui dapat menghindari aktivitas hidrolisis dari enzim tripsin.⁽⁵⁹⁾ Selain itu formulasi liposom insulin yang dienkapsulasi dengan gel alginat–kitosan dapat meningkatkan stabilitas insulin dalam media asam pada lambung dan daerah aktif enzim pada intestinal.⁽⁶⁰⁾ Dalam penghantaran peroral, hidrogel dapat menghantarkan obat pada empat tempat utama di dalam tubuh yakni, mulut, lambung, usus halus, dan kolon. Dengan mengontrol kemampuan pengembangan atau sifat bioadhesifnya dalam cairan biologis, hidrogel dapat berguna sebagai pembawa yang dapat melepaskan obat secara terkontrol pada daerah yang diinginkan. Selain itu, hidrogel dengan sifat mukoadhesif menunjukkan karakter yang menarik dalam melepaskan obat yakni dengan meningkatkan waktu transit obat pada daerah target spesifik. Hal ini mengakibatkan peningkatan konsentrasi obat secara lokal, sehingga dapat meningkatkan absorpsi yang berdampak pada meningkatnya bioavailabilitas obat.⁽⁵⁴⁾

II.1.6 Analisis Bahan

II.1.6.1 Natrium Alginat



Gambar 2. Struktur Umum Natrium Alginat⁽⁵⁸⁾

Natrium alginat (Gambar 2) digunakan secara luas dalam berbagai formulasi sediaan oral maupun topikal. Natrium alginat juga digunakan sebagai bahan dalam formulasi sediaan lepas terkontrol.⁽⁶¹⁾ Natrium alginat dapat digunakan dalam formulasi hidrogel untuk menghasilkan karakter hidrogel adhesif.⁽⁶²⁾ Sistem hidrogel yang mengandung alginat juga dapat digunakan untuk menghantarkan protein dan peptida.^(63,64) Alginat digunakan dalam menunjang matriks yang berguna untuk perbaikan dan regenerasi jaringan.⁽⁶⁵⁾ Karena bersifat tergantung pada pH dan memiliki kemampuan untuk berinteraksi dengan polielektrolit, alginat dapat digunakan untuk menghantarkan obat-obat yang bersifat kationik melalui interaksi elektrostatik.⁽⁶⁶⁾ Selain itu natrium alginat juga dapat digunakan untuk pemakaian lainnya seperti tampak pada tabel 2.⁽⁶¹⁾

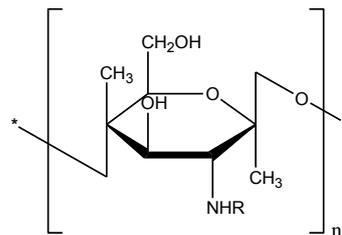
Tabel 2. Penggunaan Natrium Alginat⁽⁶¹⁾

Penggunaan	Konsentrasi (%)
Pasta dan krim	5,0–10,0
Penstabil emulsi	1,0–3,0
Agen Pensuspensi	1,0–5,0
Pengikat tablet	1,0–3,0
Disintegran tablet	2,5–10,0

Natrium alginat tidak berbau dan tidak berasa, merupakan serbuk yang berwarna putih hingga kuning pucat. Natrium alginat praktis tidak larut dalam etanol (95%), eter, kloroform, campuran etanol/air dengan etanol lebih dari 30%, dan pelarut organik lainnya, serta larutan dengan pH kurang dari 3. Natrium alginat larut secara perlahan dalam air serta membentuk larutan koloidal yang kental. 1% b/v natrium alginat dalam larutan berair memiliki pH 7,2. Natrium alginat inkompatibel dengan turunan akridin, kristal violet, fenilmerkuri asetat dan nitrat, garam kalsium, logam berat dan etanol pada konsentrasi lebih dari 5%.

Konsentrasi yang rendah dari elektrolit menyebabkan peningkatan kekentalan, namun pada konsentrasi tinggi (> 4%) mengakibatkan natrium alginat mengalami *salting-out*. Natrium alginat bersifat higroskopis sehingga harus ditempatkan pada wadah tertutup rapat.⁽⁶¹⁾

II.1.6.2 Kitosan



Gambar 3. Struktur Umum Kitosan⁽⁵⁸⁾

Kitosan (Gambar 3) merupakan polimer kationik yang telah banyak digunakan sebagai bahan tambahan dalam formulasi farmasetik. Hal ini dikarenakan kitosan bersifat biodegradable dan biokompatibel serta tidak toksik.⁽⁶⁷⁾ Kitosan juga digunakan dalam memformulasikan sediaan lepas terkontrol dan sebagai polimer dalam sistem penghantaran mukoadhesif.^(68,69) Kitosan diminati sebagai sistem pembawa dalam penghantaran obat secara oral karena dapat mengurangi resistensi elektrik transepitelial serta sanggup membuka *tight junction* antara sel-sel epitelial.⁽⁷⁰⁾

Kitosan umumnya tidak berbau, merupakan serbuk yang berwarna putih atau kekuningan. Kitosan agak larut dalam air, praktis tidak larut dalam etanol (95%), pelarut organik lain, dan larutan dengan pH lebih dari 6,5. Kelarutan kitosan dipengaruhi oleh keberadaan garam dalam larutan. Semakin tinggi kekuatan ionik, maka kelarutan kitosan semakin rendah mengakibatkan terjadinya efek *salting-out*. 1% b/v kitosan dalam larutan berair memiliki pH 4-6. Kitosan

inkompatibel dengan agen pengoksidasi kuat. Selain itu kitosan bersifat higroskopis setelah dikeringkan sehingga perlu ditempatkan pada wadah tertutup rapat dengan suhu 2-8°C.⁽⁶¹⁾

II.1.6.3 Kalsium Klorida

Kalsium klorida (CaCl_2) secara umum digunakan dalam bidang farmasi terutama digunakan dalam penanganan hipokalsemia. Selain itu, kalsium klorida juga sering dikaitkan sebagai agen pendehidrasi karena dapat menyerap air.⁽⁶¹⁾ Kalsium klorida juga digunakan sebagai *crosslinker* dalam pembuatan hidrogel dengan basis polimer alginat karena dapat membentuk struktur tiga dimensi yang stabil.^(71,72)

Kalsium klorida merupakan serbuk berwarna putih atau kristal tak berwarna dan bersifat higroskopis. Kalsium klorida larut dalam air dan etanol (95%) serta tidak larut dalam dietil eter. 5% b/v kalsium klorida dalam larutan berair memiliki pH 4,5–9,2.⁽⁶¹⁾ Kalsium klorida inkompatibel dengan karbonat, fosfat, sulfat, dan tartrat yang terlarut.⁽⁷³⁾ Bereaksi kuat dengan bromin trifluorida dan reaksi dengan zink dapat melepaskan gas hidrogen yang mudah meledak. Terjadi reaksi eksotermik dengan air dan apabila dipanaskan dapat terurai sehingga melepaskan uap klorin yang beracun. Kalsium klorida umumnya stabil secara kimia, namun tetap harus ditempatkan pada wadah yang tertutup rapat serta terhindar dari kelembaban.⁽⁶¹⁾

II.1.7 Desain Faktorial

Desain faktorial (*factorial design*) adalah suatu metode statistik untuk menguji pengaruh beberapa macam faktor dengan level yang berbeda satu sama

lain. Banyaknya jumlah kombinasi diperoleh dari perkalian antara jumlah level yang dimiliki suatu faktor atau variabel dengan level faktor atau variabel yang lain, desain yang dikenal saat ini adalah desain faktorial dua level (*two level factorial design*) (2^k), desain fraksional dua level (*two level fractional design*) (2^{k-p}) dan desain faktorial tiga level (*three level factorial design*) (3^k). Faktorial dalam hal ini adalah suatu variabel pengamatan. Misalnya pengamatan dengan dua faktor adalah pengamatan dengan menggunakan dua nilai perubahan. Untuk memudahkan, digunakan istilah nilai rendah (-1) dan nilai tinggi (+1). Sehingga diperlukan pengkodean dari data skala ke dalam kode nilai rendah dan tinggi.⁽⁷⁴⁾

Desain faktorial digunakan apabila suatu eksperimen terdiri atas dua faktor atau lebih. Desain faktorial memungkinkan dilakukannya kombinasi antara level faktor. Desain faktorial diperlukan apabila interaksi antara faktor mempengaruhi respon dan apabila menghilangkan interaksi antar respon mungkin mempengaruhi kesimpulan. Desain faktorial merupakan solusi paling efisien apabila eksperimen yang dilakukan dalam konteks meneliti pengaruh dari dua atau lebih faktor, karena semua kemungkinan kombinasi tiap level dari faktor-faktor dapat diselidiki secara lengkap. Untuk mengetahui variabilitas dari respon apakah benar-benar disebabkan oleh faktor dan interaksi yang dipilih dapat digunakan koefisien determinasi atau dengan analisis residual untuk melihat apakah model desain sudah sesuai.⁽⁷⁴⁾

Model desain yang paling sederhana adalah desain faktorial dua level. Desain ini merupakan rancangan faktorial dimana setiap faktor dibatasi oleh dua

level yaitu level rendah dan tinggi. Secara umum representasi model regresi dari eksperimen faktorial dua faktor ditulis sesuai dengan persamaan 1.⁽⁷⁴⁾

$$y = \beta_0 + \beta_1x_1 + \beta_2x_2 + \beta_{12}x_1x_2 + \epsilon \dots \dots \dots (1)$$

Keterangan : y = Respon yang Diamati
 β = Nilai Parameter yang Ditentukan
 x₁ = Faktor A
 x₂ = Faktor B
 ε = Faktor Kesalahan Acak

Rotasi untuk kedua level tersebut adalah level rendah yang dinotasikan sebagai -1 atau (-) dan level tinggi yang dinotasikan dengan +1 atau (+). Untuk desain faktorial level dua, jumlah kombinasi yang dibutuhkan adalah sebesar 2^k (k menunjukkan jumlah faktor, k>1). Untuk memudahkan penggunaan desain faktorial dua level, maka rancangannya dapat dilihat seperti tampak pada tabel 3.⁽⁷⁴⁾

Tabel 3. Susunan Rancangan Desain Faktorial Dua Level⁽⁷⁴⁾

<i>Run</i>	A	B	Respon
1	-	-	y ₁
2	+	-	y ₂
3	-	+	y ₃
4	+	+	y ₄
⋮	⋮	⋮	⋮
2 ^k	⋮	⋮	y ₅

Keterangan: *Run* = Urutan Percobaan ; A,B = Faktor yang Diamati ; (+) = Level Tinggi ; (-) = Level Rendah ; y = Respon yang Diamati ; k = Jumlah Faktor yang Diamati

II.1 Spektrofotometri UV-Visibel

Spektrofotometri merupakan suatu metode pengukuran yang melibatkan kecenderungan suatu substansi terlarut untuk menyerap radiasi elektromagnetik pada rentang panjang gelombang tertentu. Penyerapan ini diukur pada panjang gelombang yang secara umum dipengaruhi oleh karakter kimia dari substansi terlarut. Pita UV dan Visibel dapat terbentuk akibat adanya transisi elektron pada

daerah panjang gelombang 200-780 nm. Spektrofotometri UV-Vis adalah metode analisis yang dapat berguna untuk mengidentifikasi adanya gugus fungsi pada substansi yang dianalisis. Selain itu metode ini juga berguna untuk menentukan konsentrasi analit yang ada di dalam larutan.⁽⁷⁵⁾

Prinsip mendasar dari spektrofotometri UV-Vis berkaitan dengan absorpsi sinar UV maupun Visibel oleh suatu molekul. Absorpsi sinar ini menyebabkan terjadinya peningkatan energi pada elektron valensi yang ada pada orbital atom sehingga menyebabkan eksitasi ke tingkat energi yang lebih tinggi. Senyawa-senyawa organik menunjukkan karakter transisi elektron σ dan π atau n dari kondisi dasar menuju keadaan tereksitasi (σ^* dan π^* atau n^*). Spektrofotometri UV-Vis juga melibatkan gugus kromofor yang ada pada suatu molekul. Gugus ini mengakibatkan terjadinya transisi elektron pada molekul, sehingga terjadi pergeseran elektron ikatan dan elektron bebas menuju orbital yang lebih tinggi. Penyerapan sinar UV-Vis mengakibatkan terjadinya pelebaran pita yang melibatkan vibrasi dan rotasi tingkat energi selama terjadinya transisi elektron.⁽⁷⁵⁾

Analisis sebagian besar senyawa dengan spektrofotometri UV-Vis pada dasarnya mengikuti hukum Lambert-Beer. Hukum Lambert-Beer menjelaskan bahwa absorbansi larutan berbanding lurus dengan konsentrasi larutan yang diujikan dan berkaitan dengan panjang gelombang dari sinar yang dipergunakan.

Analisis dengan hukum Lambert-Beer dapat ditulis sesuai dengan persamaan 2.⁽⁷⁵⁾

$$A = \epsilon \cdot b \cdot c \dots\dots\dots (2)$$

- Keterangan :
- A = Absorbansi
 - ϵ = Absorptivitas Molar ($\text{cm}^{-1} \text{mol}^{-1} \text{L}^{-1}$)
 - b = Tebal Kuvet (cm)
 - c = Konsentrasi (mol/L)

Nilai absorbansi dan absorptivitas molar tergantung pada panjang gelombang yang dipergunakan. Spektrofotometri UV-Vis diketahui memiliki beberapa istilah yang berkaitan dengan analisisnya seperti pergeseran batokromik, pergeseran hiperkromik dan hipokromik, kromofor dan ausokrom.⁽⁷⁶⁾

II.2 Landasan Teori

Hidrogel mukoadhesif merupakan suatu agen bioadhesif yang dapat meningkatkan waktu retensi obat di dalam saluran gastrointestinal setelah penggunaan obat secara peroral sehingga absorpsi obat akan meningkat.⁽²⁷⁾ Obat yang umumnya diformulasikan ke dalam sistem mukoadhesif antara lain dikarenakan obat memiliki karakter kelarutan dan bioavailabilitas yang rendah.⁽⁷⁷⁾ Beberapa pertimbangan dalam pembuatan hidrogel mukoadhesif antara lain polimer yang digunakan serta target pelepasan obat yang dikehendaki.^(54,78)

Karakter utama dari hidrogel adalah ketergantungannya pada stimuli lingkungan seperti pH. Perubahan pH dapat menyebabkan hidrogel mengalami perubahan volume yang berperan dalam meregulasi pelepasan obat.⁽¹⁴⁾ Pengontrolan kemampuan pengembangan atau sifat bioadhesifnya dalam cairan biologis, menjadikan hidrogel dapat berguna sebagai pembawa yang dapat melepaskan obat secara terkontrol pada daerah yang diinginkan. Hidrogel dengan sifat mukoadhesif juga menunjukkan karakter yang menarik dalam melepaskan obat yakni dengan meningkatkan waktu transit obat pada daerah target spesifik. Kondisi ini dapat mengakibatkan peningkatan konsentrasi obat secara lokal, sehingga dapat meningkatkan absorpsi yang berdampak pada meningkatnya bioavailabilitas obat.⁽⁵⁴⁾

Hesperidin digunakan sebagai bahan obat yang dimodifikasi penghantarannya. Hesperidin memenuhi kriteria untuk dibuat ke dalam sistem mukoadhesif yakni memiliki kelarutan dan bioavailabilitas yang rendah.^(7,8) Kombinasi polimer alginat dan kitosan sesuai untuk pengembangan sistem pelepasan terkontrol yang dapat meregulasi pelepasan obat pada usus halus.⁽²³⁾ Interaksi antara gugus karboksil pada alginat dan amina pada kitosan berperan dalam membentuk membran yang menjadi dasar pembentukan hidrogel.⁽⁷⁹⁾

Desain faktorial digunakan sebagai metode untuk mengolah formula hidrogel mukoadhesif dengan bahan dasar polimer alginat dan kitosan sehingga diperoleh beberapa formula untuk diformulasikan menjadi hidrogel. Hidrogel yang telah diformulasikan kemudian dianalisis dengan melibatkan instrumen spektrofotometer UV-Vis sebagai metode untuk penetapan kadar hesperidin yang terkandung dalam matriks hidrogel.

II.3 Hipotesis

Sistem hidrogel mukoadhesif dengan kombinasi polimer alginat–kitosan dapat meregulasi pelepasan hesperidin secara *in vitro*.