

Hidrogel Berasaskan Pektin Kulit Buah Naga (*Hylocereus polyrhizus*) sebagai Pembawa Ubat melalui Sistem Penghantar Oral

(Pectin Based Hydrogel from Dragon Fruit Peels (*Hylocereus polyrhizus*) as Drug Carrier via Oral Delivery System)

AZWAN MAT LAZIM*, FARAHAIN MOKHTAR, KALAIVANI SANGER, A. AZFARALARIFF, IZWAN ISHAK, I. FAIZ MUSTAFA, S.I. ZUBAIRI, SHAZRUL FAZRY, RIZAFIZAH OTHAMAN, MAZLAN MOHAMED, NORHAKIMIN ABDULLAH & H. HISHAM HAMZAH

ABSTRAK

Kajian ini memfokuskan kepada aplikasi hidrogel berasaskan ekstrak pektin daripada kulit buah naga (*Hylocereus polyrhizus*) yang digunakan sebagai biobahan pembawa ubat. Sebanyak 5 sampel telah disediakan dengan peratus komposisi pektin yang berbeza (0%, 0.5%, 1.0%, 1.5%, 2.0%). Keputusan menunjukkan hidrogel dengan 1.0% pektin telah mengembang secara maksimum pada pH 7. Imej daripada mikroskop elektron pengimbas (SEM) mendapati saiz keporosan hidrogel meningkat dengan penambahan pektin. Potensi hidrogel sebagai agen pembawa ubat telah dilakukan dengan melihat kecekapan muatan ubat, ujian perlepasan ubat dan ujian biodegradasi di dalam saluran pencernaan menggunakan medium simulasi perut (SGF), usus (SIF) dan kolon (SCF) secara in-vitro secara tanpa/kehadiran enzim. Hasil ujian ketoksikan menggunakan kaedah embrio ikan kuda belang (*Danio rerio*) telah memberikan keputusan yang negatif terhadap hidrogel yang diuji.

Kata kunci: Hidrogel; oral; pektin; pembawa ubat

ABSTRACT

This study focused on the application of pectin based hydrogel extracted from pitaya peels (*Hylocereus polyrhizus*) as a biomaterial for drug carrier. Five different pectin extraction samples were prepared at a ratio of 0%, 0.5%, 1.0%, 1.5%, and 2.0%. Hydrogel with additional of 1.0% extracted pectin showed the best swelling performance at pH 7. Scanning electron microscope (SEM) images showed the porosity of hydrogel has increased by adding the pectin. The potential of hydrogel as drug delivery was evaluated by drug encapsulation efficiency and drug release profile tests in a simulated gastric fluid (SGF), simulated intestine fluid (SIF) and simulated colon fluid (SCF) without enzyme. In-vitro biodegradation tests were carried out using SGF, SIF and SCF in the presence of the enzyme showed degradation of sample due to decomposition of pectin by pectinase in the colon. The toxicity study using zebra fish embryo (*Danio rerio*) gave a negative result towards the hydrogel.

Keywords: Drug carrier; hydrogel; oral; pectin

PENGENALAN

Kaedah penyampaian secara oral adalah cara yang paling sesuai untuk menyampaikan ubat kepada bahagian sasaran kerana ia tidak memerlukan bantuan peralatan lain seperti jarum. Hal ini memudahkan bagi pesakit yang memerlukan pengambilan ubat setiap hari dan secara berjadual. Kaedah oral bukan sahaja selamat, tidak menyakitkan malah merupakan teknik mudah untuk dilakukan sendiri oleh pesakit. Namun begitu, sehingga kini penyampaian ubat secara oral ke kawasan gastrousus masih terhad terhadap beberapa ubat tertentu sahaja (Xu et al. 2015). Terdapat masih banyak ubat berasaskan protein

dan peptida yang disampaikan ke dalam badan melalui kaedah jarum kerana masalah keberkesanan penyampaian ubat secara oral. Ini adalah disebabkan oleh keadaan asid yang terlalu tinggi (pH 1-2) di kawasan perut dan usus telah menjadi satu cabaran utama bagi melindungi ubat daripada terurai di kawasan tersebut. Selain itu didapati keberkesanan mekanisma perlepasan ubat di kawasan usus dan kolon menurun secara mendadak malah berkurang (Hamman et al. 2005; Vityazev et al. 2017).

Bagi mengatasi masalah penguraian berlaku terhadap pembawa ubat, hidrogel telah dipilih sebagai salah satu biobahan bagi menyampaikan ubat ke kawasan sasaran

terutama kolon dan usus. Salah satu ciri istimewa hidrogel yang menjadi faktor utama ia digunakan secara meluas dalam bidang bioperubatan adalah kerana sifatnya yang lembut dan hampir menyerupai sel tisu manusia (Norhanisah & Azwan 2017). Hidrogel bukan sahaja bertindak sebagai pembawa ubat, malah sebagai pelindung terhadap protein atau bahan aktif yang ingin disampaikan pada kawasan sasaran terutamanya di usus besar. Oleh kerana hidrogel bersifat responsif kepada perubahan keadaan sekeliling, maka ia boleh melepaskan ubat secara efektif pada keadaan pH yang berbeza, terutamanya pada saluran gastrousus (Nur Afifah et al. 2020; Zhou et al. 2008).

Kebanyakan pelindung ubat bagi hidrogel diperbuat daripada bahan sintetik dan sukar terbiodegradasi. Oleh itu, penambahan biopolimer berasaskan sumber semula jadi membolehkan hidrogel mudah terbiodegradasi. Polisakarida seperti kanji, selulosa dan pektin telah diintegrasikan bersama polimer sintetik seperti poli(asid akrilik), poli(vinil pirimida) dan poli(akril amida) bagi menghasilkan hidrogel mudah terurai (Anekant et al. 2007). Kajian terdahulu telah melaporkan bahawa gabungan bahan sintetik dan biopolimer dapat menghasilkan hidrogel yang hijau, mudah terurai malah lebih efektif sebagai bahan pembawa dan perlepasan ubat (Gao et al. 2013; Prashant et al. 2008; Xu et al. 2015).

Salah satu biobahan yang diberi perhatian dalam penghantaran ubat adalah pektin bahan semula jadi ini mempunyai struktur fibre yang mudah ditemui di dinding sel utama dan antara lapisan sel tumbuhan terutama dalam buah-buahan (Abdullah et al. 2018). Pektin digunakan secara meluas sebagai biobahan dalam bidang bioperubatan kerana sifatnya yang tidak toksik, murah dari segi penghasilan dan mudah diperolehi. Selain itu sifatnya yang responsif terhadap pH dan kumpulan hidroksil yang mudah terion amat membantu dalam penghantaran ubat sasaran kolon (Deokar et al. 2016). Apa yang lebih menarik, kajian pektin sebagai penghantar ubat sasaran kolon berasaskan ekstrak buah naga belum pernah dilaporkan oleh mana-mana penyelidik sebelum ini.

Berdasarkan maklumat tentang betapa pentingnya penyampaian ubat berasaskan biobahan yang efektif, mudah terurai dan selamat maka, kajian ini telah memfokuskan kepada kesan penambahan ekstrak pektin daripada buah naga dalam penghasilan hidrogel. Keupayaannya untuk pengembangan, bertindak balas terhadap ransangan pH dan suhu, kekuatan mekanikal dan morfologi telah dicirikan bagi menentukan sifat hidrogel yang telah dihasilkan. Selain itu, keupayaan hidrogel sebagai agen penghantaran ubat, sifat terbiodegradasi dan

ketoksikan turut dikaji bagi memastikan ia selamat untuk digunakan.

METOD

Bahan-bahan seperti asid hidroklorik, asid akrilik, ammonium persulfat, N,N'-metilena-bis-akrilamida (MERCK), larutan penimbal fosfat pH 7, larutan penimbal fosfat pH 10, natrium hidroksida, kalium dihidrogen fosfat, kalium hidrogen fosfat, kalium klorida (ALDRICH), enzim pankreatin, enzim pesin (SYSTEM) telah digunakan dalam kajian tanpa sebarang pemurnian dilakukan.

PENGEKSTRAKAN PEKTIN

Ekstrak pektin daripada kulit buah naga adalah berdasarkan kajian yang dilakukan oleh Tang et al. (2011) dengan sedikit perubahan. Didapati pengekstrakan yang dilakukan pada pH 3.5 dalam tempoh 90 min memberikan hasil yang terbaik iaitu sebanyak 18.7%.

SINTESIS HIDROGEL BERASASKAN PEKTIN KULIT BUAH NAGA

Bagi mensintesis hidrogel berasaskan pektin, kaedah yang dilaporkan oleh Aidil Hakam et al. (2015) telah digunakan. Sebanyak 5 mL AA, 0.075 ± 0.01 g MBA, 0.50 ± 0.05 g APS, 30 mL air suling dan pektin dimasukkan ke dalam bikar berisipadu 100 mL. Larutan dipanaskan sehingga mencapai suhu 70°C selama 15 minit sehingga larutan bertukar menjadi gel pepejal.

Hidrogel yang telah dihasilkan dicirikan menggunakan Spektroskopi Infra Merah Transformasi Fourier (FTIR/FT-NIR/Perkin Elmer-400) dan Mikroskopi Elektron Imbasan Pelbagai Tekanan (VPSEM) Leo, 1450VP. Manakala, ujian kekuatan regangan menggunakan mesin Universal Testometric model M350-10kN mengikut piawaian ASTM D412-68 menggunakan alat Hollow Die Punch dengan spesifikasi 6051/000.

UJIAN FRAKSI GEL

Hidrogel bersaiz $0.5\text{ cm} \times 0.5\text{ cm} \times 0.5\text{ cm}$ dikeringkan sepenuhnya pada suhu 37°C sehingga mencapai berat konsisten. Berat hidrogel dicatatkan sebagai B_0 . Gel kemudian diekstrak menggunakan air suling pada suhu bilik selama 7 hari. Berat akhir dicatat sebagai B_1 . Peratus fraksi hidrogel dihitung menggunakan (1)

$$\% \text{ Fraksi gel} = B_0/B_1 \times 100 \quad (1)$$

dengan B_0 ialah berat hidrogel sebelum pengekstrakan dan B_1 ialah berat hidrogel selepas pengekstrakan.

UJIAN PENGEMBANGAN PADA PH DAN SUHU BERBEZA

Hidrogel bersaiz $0.5 \text{ cm} \times 0.5 \text{ cm} \times 0.5 \text{ cm}$ ditimbang dan beratnya dicatat. Sampel dimasukkan ke dalam larutan penimbal berasid (pH 1.2), neutral (pH 7) dan alkali (pH 10) pada selang masa tertentu selama 24 jam. Peratus pengembangan hidrogel dalam larutan pH berbeza dicatatkan menggunakan (2).

$$\% \text{ Pengembangan} = M_0/M_1 \times 100 \quad (2)$$

dengan M_0 berat hidrogel sebelum pengembangan dan M_1 berat hidrogel selepas pengembangan.

UJIAN KEUPAYAAN HIDROGEL SEBAGAI PEMBAWA UBAT

Terdapat 3 uji kaji utama telah dilakukan iaitu ujian pengembangan dalam larutan simulasi perut (SGF), usus (SIF) dan kolon (SCF) adalah berdasarkan kajian yang telah dilakukan oleh Mohd Fadzlanor dan Azwani (2015). Seterusnya, ujian penyerapan ubat dan perlepasan ubat masing-masing adalah berdasarkan kajian yang dilakukan oleh Dan et al. (2013).

UJI KAJI KETOKSIKAN DAN DEGRADASI

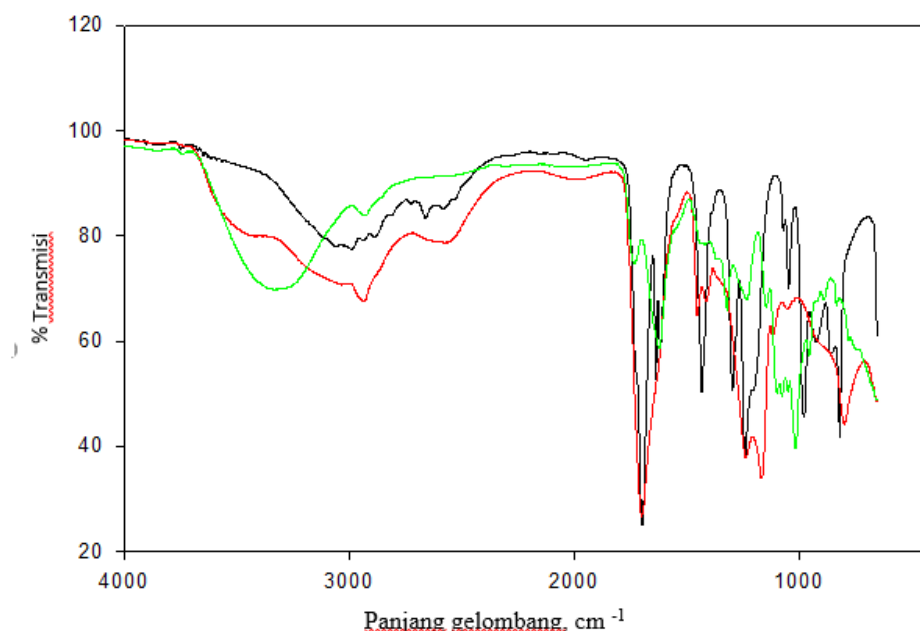
Bagi menentusahkan bahawa hidrogel berasaskan pektin adalah selamat, ujian Ketoksikan Embrio Ikan (FET)

telah dilakukan menggunakan prosedur OECD (OECD 2006). Manakala ujian degradasi adalah berdasarkan kajian yang dilakukan oleh Korsmeyer et al. (1983).

KEPUTUSAN DAN PERBINCANGAN

FTIR

Rajah 1 menunjukkan spektra tiga komponen utama kajian iaitu asid akrilik (AA), ekstrak pektin daripada buah naga (Pc) dan hidrogel AA-pektin (AA-Pc). Proses cangkukan AA ke atas Pc boleh ditentukan dengan membandingkan spektrum hidrogel (AA-Pc) dengan spektrum asal bagi AA dan Pc. Puncak sekitar pada puncak $3200\text{-}3260 \text{ cm}^{-1}$ mewakili regangan pada kumpulan hidroksil (O-H), 1695 cm^{-1} mewakili regangan kumpulan berfungsi karbonil (C=O) manakala, puncak serapan pada 2913 cm^{-1} mewakili regangan kumpulan metil (C-H) pada Pc (Pavia et al. 2001). Didapati, berlaku pengurangan pada keamatan puncak bagi hidrogel (AA-Pc) pada 1025 cm^{-1} yang merujuk kepada regangan bagi kumpulan karbonil (C=O) pada kumpulan CH_2OH berbanding dengan puncak pada 1015 cm^{-1} pada spektrum pektin. Menurut Zhou et al. (2008), perubahan ini telah menunjukkan bahawa berlaku tindak balas pempolimeran cangkukan pada kumpulan hidroksil primer pada pektin dan C=C ($1600\text{-}1680 \text{ cm}^{-1}$) pada AA.



RAJAH 1. Spektra FTIR bagi asid akrilik (hitam), pektin (hijau) dan hidrogel AA-Pc (merah)

UJIAN FRAKSI GEL

Ujian fraksi gel dilakukan bagi membuktikan hidrogel telah bertaut silang selepas proses pempolimeran (Hoffman et al. 2002). Fraksi gel menunjukkan jumlah pepejal yang tinggal selepas proses pengekstrakan hidrogel berlaku. Hidrogel yang tidak diekstrak menunjukkan proses pempolimeran daripada cecair kepada pepejal berjaya dihasilkan melalui proses pembentukan ikatan kovalen. Kekuatan ikatan polimer pada sistem hidrogel ditentukan oleh jumlah agen taut silang

yang digunakan ketika proses pempolimeran berlaku. Jadual 1 menunjukkan keputusan ujian fraksi gel yang telah dijalankan dengan kandungan pektin yang berbeza iaitu 0.5%, 1.0%, 1.5% dan 2.0%. Sebanyak 1.0% bahan pemula dan 1.5% agen taut silang digunakan untuk semua sampel. Didapati, jumlah peratusan fraksi gel berkurang dengan penambahan pektin. Keputusan ini menunjukkan pengurangan kekuatan ikatan taut silang telah berlaku. Oleh itu, hidrogel yang lebih kenyal dihasilkan. Hal ini dapat dibuktikan melalui ujian kekuatan regangan yang akan dibincangkan pada bahagian seterusnya.

JADUAL 1. Peratusan fraksi gel dengan penambahan pektin

Penambahan pektin	0%	0.5%	1.0%	1.5%	2.0%
	94.7	93.4	91.5	91.3	90.4

UJIAN KEKUATAN REGANGAN HIDROGEL

Ujian kekuatan regangan dijalankan untuk melihat pengaruh penambahan pektin terhadap tahap regangan hidrogel. Keputusan dicatatkan dalam Jadual 2 menunjukkan bahawa penambahan pektin telah meningkatkan kekuatan regangan hidrogel. Kekuatan regangan dengan penambahan pektin sebanyak 0.5% telah menunjukkan tahap regangan yang paling tinggi.

Penambahan lebih banyak pektin menyebabkan kekuatan regangan menurun. Hal ini disebabkan oleh pengurangan darjah taut silang di antara poli(asid akrilik) dan pektin. Penurunan fraksi gel ini menunjukkan ikatan taut silang yang semakin lemah akibat penambahan pektin (May 1990). Lebih banyak pektin yang ditambah menyebabkan lebih banyak agen taut silang diperlukan. Fenomena ini boleh dikaitkan dengan kandungan fraksi gel seperti yang telah dibincangkan sebelum ini.

JADUAL 2. Kekuatan regangan bagi sampel hidrogel berasaskan pektin kulit buah naga

Peratus penambahan pektin (%)	Kekuatan regangan (mm/mm)
0	0.74
0.5	1.66
1.0	1.49
1.5	1.07
2.0	0.93

UJIAN PENGEMBANGAN HIDROGEL DALAM MEDIUM pH BERBEZA

Perbezaan keupayaan pengembangan hidrogel dalam medium pH yang berbeza dapat dilihat dengan jelas (Rajah 2). Secara umum, interaksi mula berlaku apabila kumpulan asid karboksilik $-COOH$ pada jaringan poli(asid akrilik)

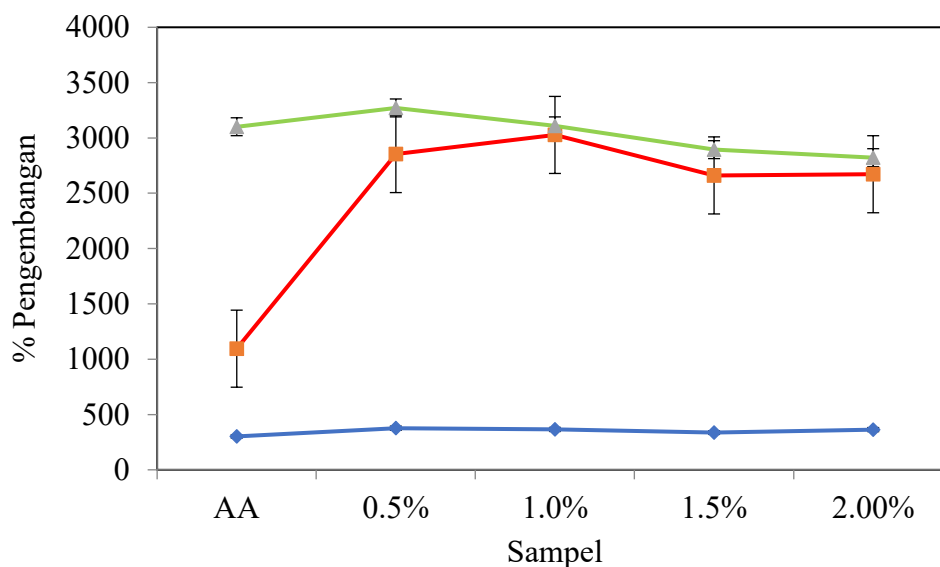
dinyah proton membentuk COO^- bercas negatif dengan kehadiran air. Ketidakseimbangan tekanan osmotik pada hidrogel dan medium persekitaran memaksa air untuk menyerap ke dalam jaringan hidrogel sehingga mencapai tahap keseimbangan. Namun dalam medium berasid, pengembangan tidak dapat berlaku kerana peneutralan

cas negatif (COO^-) dan cas positif (H^+) berlaku. Didapati dengan penambahan pektin, peratus pengembangan hidrogel dalam medium berasid meningkat. Ini kerana kumpulan metoksi pada pektin terion membentuk OH^- yang bercas negatif. Kesan penolakan cas negatif antara pektin dan poli(asid akrilik) membolehkan pengembangan hidrogel berlaku. Namun, kepekatan ion H^+ yang tinggi dalam medium berasid (pH 1.2) telah memberi rintangan yang cukup tinggi dan menghalang hidrogel daripada mengembang (Yoshii et al. 2003).

Dalam medium neutral, didapati hidrogel adalah bebas daripada rintangan medium. Ini membolehkan pengembangan berlaku tanpa halangan walaupun dibiarkan selama 24 jam, kerana proses tekanan osmotik berlaku sehingga mencapai tahap tekanan osmotik yang seimbang. Selain itu, didapati penambahan pektin telah meningkatkan pengembangan hidrogel sebanyak dua kali ganda berbanding hidrogel rujukan tanpa penambahan pektin. Tindak balas penolakan elektostatik di antara ion

OH^- daripada kumpulan metoksi pektin dan poli(asid akrilik) telah menyebabkan pengembangan hidrogel berlaku hampir 3 kali ganda (3027%) dengan penambahan 1.0% pektin. Namun begitu, berlaku penurunan kepada peratus pengembangan hidrogel apabila kandungan pektin ditambah. Perbezaan peratus pengembangan hidrogel adalah dipengaruhi oleh ketumpatan ko-polimer semasa proses pempolimeran. Penambahan pektin telah menyebabkan monomer asid akrilik cenderung untuk membentuk homopolimer dan mengganggu proses pempolimeran (Elliot et al. 2004).

Penurunan peratus pengembangan dalam medium alkali dengan penambahan pektin ke dalam poli(akrilik asid) adalah disebabkan oleh pengionan semula kumpulan asid karboksilik dan metoksi. Kumpulan cas negatif yang terdapat dalam medium persekitaran alkali dan cas negatif daripada hidrogel telah menyebabkan peneutralan cas berlaku dan menghalang proses pengembangan hidrogel (Ashri et al. 2018).

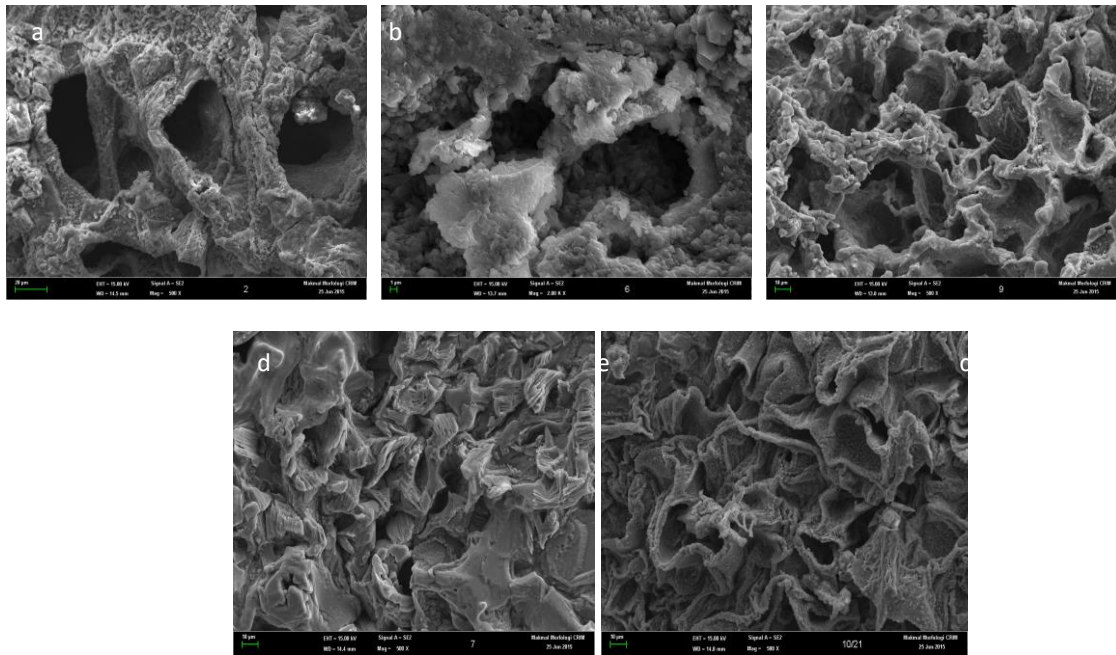


RAJAH 2. Graf peratus pengembangan melawan masa bagi AA, 0.5%, 1.0%, 1.5% dan 2.0% penambahan pektin pada pH 1.2 (hijau), pH7 (merah) dan pH10 (biru)

ANALISIS MARFOLOGI HIDROGEL

Imej imbasan permukaan hidrogel bagi semua sampel selepas proses pengembangan dilakukan selama 24 jam telah diambil pada pembesaran 500x menggunakan Mikroskopi Imbasan Elektron (SEM). Rajah 3 menunjukkan poros yang terbentuk dalam medium neutral (pH 7) bagi hidrogel AA sebagai rujukan dan sampel dengan penambahan pektin sebanyak 0.5%, 1.0%, 1.5% dan 2.0%. Keputusan telah menunjukkan terdapat liang poros

terbentuk hasil penambahan pektin serta berkedut dan tidak padat pada imej yang diimbas. Pembentukan liang-liang poros ini membantu dalam meningkatkan keupayaan hidrogel untuk mengembang. Ini kerana liang-liang ini memberi ruang bagi menyerap air disebabkan oleh jaringan polimer hidrogel yang lemah. Turut diperhatikan, semakin banyak pektin ditambah, hidrogel menjadi kurang padat dan hal ini meningkatkan regangan hidrogel seperti yang dibincangkan sebelumnya.



RAJAH 3. Keratan rentas hidrogel (a) AA, (b) 0.5%, (c) 1.0%, (d) 1.5%, (e) 2.0% penambahan pektin pada pH 7

ANALISIS KEUPAYAAN HIDROGEL SEBAGAI AGEN PEMBAWA UBAT

Ubat yang disampaikan melalui oral ke dalam badan akan melalui tiga bahagian utama iaitu perut, usus dan kolon. Namun begitu, cabaran utama penyampaian ubat melalui oral ialah perubahan pH yang melampau daripada perut ke usus. Selain itu, kehadiran enzim dan mikroflora boleh memusnahkan ubat. Oleh itu sekiranya ubat ingin disampaikan ke kawasan usus, ubat harus dilindungi daripada dicerna di kawasan perut. Ini kerana kawasan perut mempunyai pH 1.5-3.5 kemudian meningkat pada pH 5.5-7.1 pada kawasan usus dan kolon. Berikut adalah kajian yang telah dijalankan bagi tujuan melihat keupayaan hidrogel sebagai pembawa ubat.

Ujian ketoksikan

Ujian ketoksikan hidrogel dilakukan menggunakan kaedah embrio anak ikan kuda belang (FET). Hidrogel direndam dalam air suling pada suhu bilik selama 24 jam. Kesemua sampel disediakan pada kepekatan 30 uL/mL. Hasil ekstrak air suling kemudian digunakan dalam ujian ini. Rajah 4 menunjukkan gambar embrio anak ikan kuda belang. Warna biru menggambarkan anak ikan masih hidup selepas 24, 48 dan 72 jam ujian dijalankan.

Ujian ketoksikan ini diuji untuk melihat tahap ketoksikan penggunaan 1.0% ammonium persulfat dan

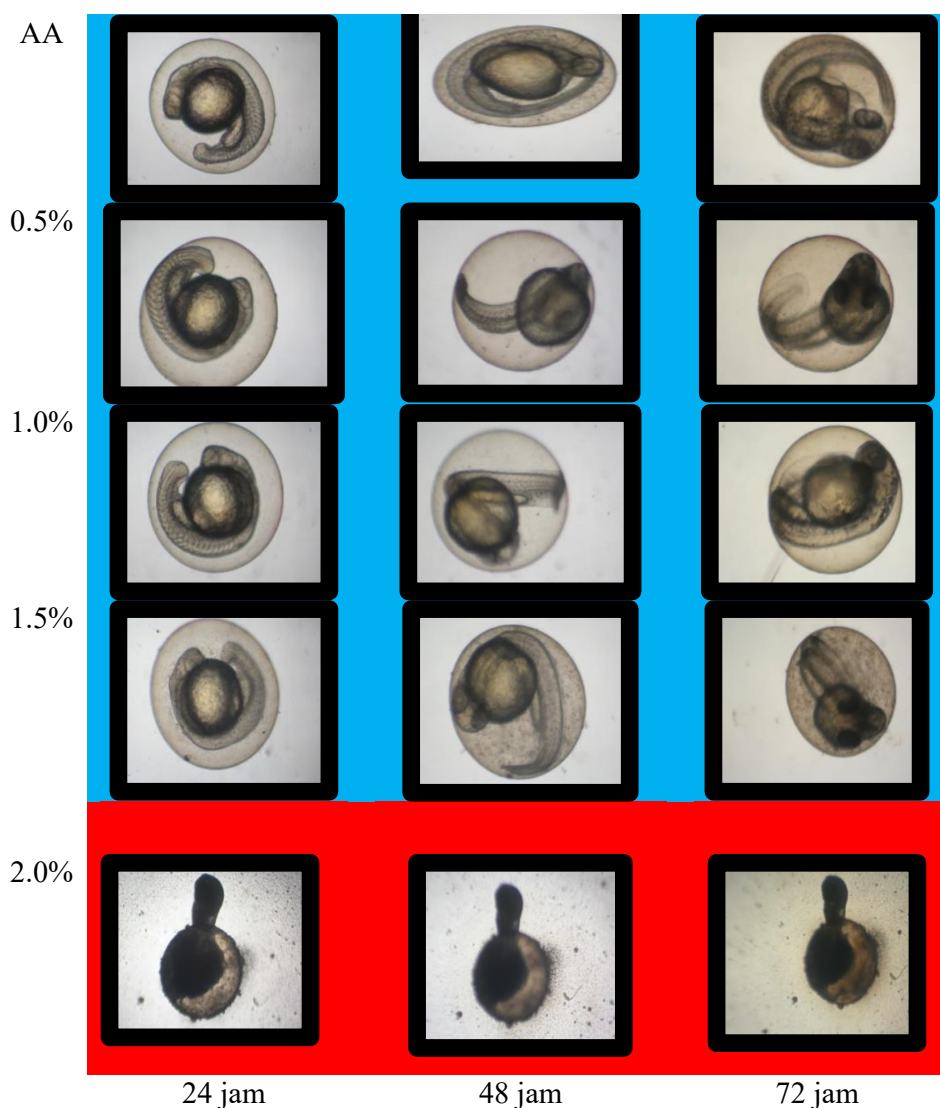
1.5% N,N-metil-bis-akrilamida. Penggunaan asid akrilik, ammonium persulfat dan N,N-metil-bis-akrilamida adalah malar dalam kajian ini. Keputusan telah menunjukkan peratus anak ikan masih hidup dalam setiap sampel dalam keseluruhan peratus embrio yang hidup adalah sebanyak 60% bagi penggunaan 1% ammonium persulfat dan 1.5% N,N-metil-bis-akrilamida. Berdasarkan kajian Regina Sisika et al. (2019), adalah dicadangkan sekiranya 50% embrio ikan masih hidup, ia menunjukkan bahawa sampel yang digunakan masih selamat digunakan.

Ujian pengembangan hidrogel dalam simulasi perut (SGF), usus (SIF) dan kolon (SCF)

Ujian pengembangan di dalam larutan simulasi sistem gastrousus tanpa kehadiran enzim dilakukan untuk melihat potensi hidrogel berasaskan pektin kulit buah naga sebagai agen pembawa ubat merentasi sistem gastrousus manusia. Rajah 5 menunjukkan peratus pengembangan hidrogel dalam larutan simulasi perut (SGF), usus (SIF) dan kolon (SCF) pada suhu 37 °C bagi semua sampel. Berdasarkan kajian awal yang telah dilakukan ke atas keupayaan hidrogel bertindak balas terhadap pH, satu hipotesis awal telah diperolehi, iaitu hidrogel tidak mengembang di dalam medium berasid tetapi boleh mengembang pada pH 7. Seperti yang telah dijangkakan, keputusan kajian telah menunjukkan

bahawa pengembangan semua sampel hidrogel adalah sangat rendah dalam larutan SGF (pH 2). Manakala,

hidrogel dengan penambahan pektin sebanyak 1.0% memberikan peratus pengembangan tertinggi dalam medium simulasi usus (pH 6.9) dan kolon (pH 7.1).



RAJAH 4. Imej mikroskop embrio ikan kuda belang dalam tempoh 72 jam

UJIAN PENJERAPAN DAN PERLEPASAN UBAT

Uji kaji ini telah dijalankan melalui kaedah penjerapan ubat. Oleh kerana hidrogel berasaskan pektin kulit buah naga adalah bersifat hidrofilik, maka ubat yang sesuai digunakan adalah ubat sodium asid diklofenak (Rajah 5(A)).

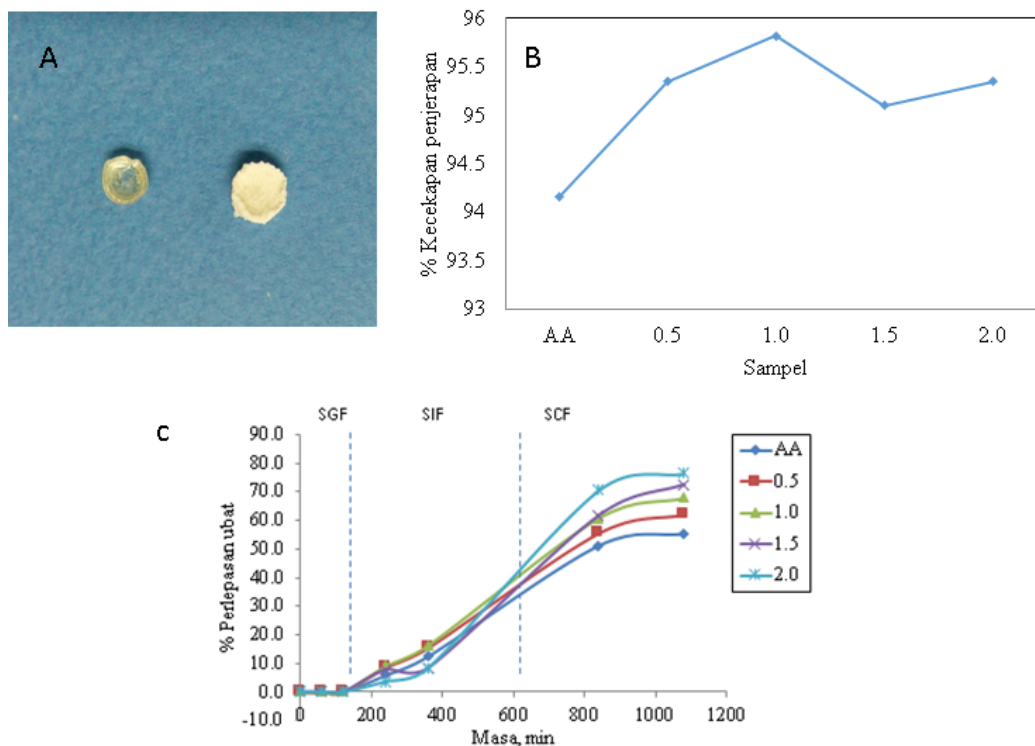
Rajah 5(B) menunjukkan hidrogel dengan pektin sebanyak 1.0% telah memberikan penjerapan yang paling efektif berbanding dengan sampel lain iaitu

sebanyak 95.8%. Pengembangan yang maksimum adalah dipengaruhi oleh saiz liang poros dan kuantiti yang banyak telah menyebabkan ubat dapat diserap secara maksimum ke dalam liang-liang hidrogel. Penjerapan ubat yang tersebar dalam matriks hidrogel ini dikenali sebagai sistem monolitik (Mizote et al. 1975).

Seterusnya, ujian lanjutan perlepasan ubat dilakukan di dalam larutan simulasi perut (SGF), usus (SIF) dan kolon (SCF) pada suhu 37 °C. Peratus perlepasan ubat berkadaran

dengan masa telah diplotkan dalam graf pada Rajah 5(C). Keputusan telah menunjukkan tiada perlepasan ubat berlaku dalam larutan simulasi perut (SGF). Didapati kurang daripada 20% kandungan ubat dilepaskan dalam larutan simulasi usus (SIF) manakala sebanyak 55-77% ubat telah dilepaskan dalam larutan simulasi kolon (SCF). Selain daripada itu penambahan pektin pada setiap sampel telah menunjukkan peningkatan terhadap proses perlepasan ubat. Secara umum, mekanisma perlepasan ubat bermula apabila hidrogel mengembang. Pengembangan hidrogel disebabkan oleh penyerapan air akan menyebabkan liang hidrogel semakin membesar dan interaksi antara jaringan menjadi lemah, seterusnya keadaan ini membenarkan ubat melarut. Ubat yang bersifat hidrofilik akan menyerap air dan keluar daripada matriks hidrogel melalui proses osmosis akibat daripada perbezaan kepekatan. Kecerunan kepekatan dalam matriks hidrogel yang mengandungi ubat adalah lebih tinggi berbanding medium persekitaran akan memaksa ubat terlepas keluar daripada matriks hidrogel (Dan et al. 2013). Secara

keseluruhannya, proses perlepasan ubat ini dikawal oleh proses penyerapan air masuk dan penyerapan ubat keluar daripada matriks hidrogel yang mengembang. Maka, kinetik perlepasan ubat mengikut semi-empirik *Peppas* yang mana ia sesuai digunakan untuk memahami kinetik perlepasan ubat (Korsmeyer et al. 1983). Persamaan $M_t/M_\infty = kt^n$ telah digunakan, dengan M_t/M_∞ adalah perlepasan ubat pada masa, t . k ialah pemalar sistem perlepasan ubat manakala n adalah eksponen jerapan yang merujuk kepada mekanisma kinetik perlepasan ubat. Nilai n dan k dihitung berdasarkan lengkungan dan pintasan kepada graf yang diplot daripada persamaan $\ln(M_t/M_\infty) \leq 0.6$ melawan $\ln t$. Jadual 3 menunjukkan nilai R^2 , k dan n yang diperolehi daripada graf $\ln(M_t/M_\infty)$ melawan $\ln t$ yang telah diplotkan. Tujuan penggunaan model matematik adalah untuk menerangkan secara ringkas proses perlepasan ubat yang rumit. Menurut undang-undang Fickian, perlepasan melalui serapan keluar ubat daripada matriks hidrogel disebabkan oleh perbezaan kecerunan kepekatan ubat di dalam matriks hidrogel dan medium persekitarannya.



RAJAH 5. (A) Hidrogel sebelum (kiri) dan selepas (kanan) penyerapan sodium asid diklofenak, (B) Graf peratus kecekapan penyerapan ubat (%EE) dan (C) Graf perlepasan ubat berkadar dengan masa

JADUAL 3. Nilai R^2 , k dan n untuk menentukan mekanisme perlepasan ubat

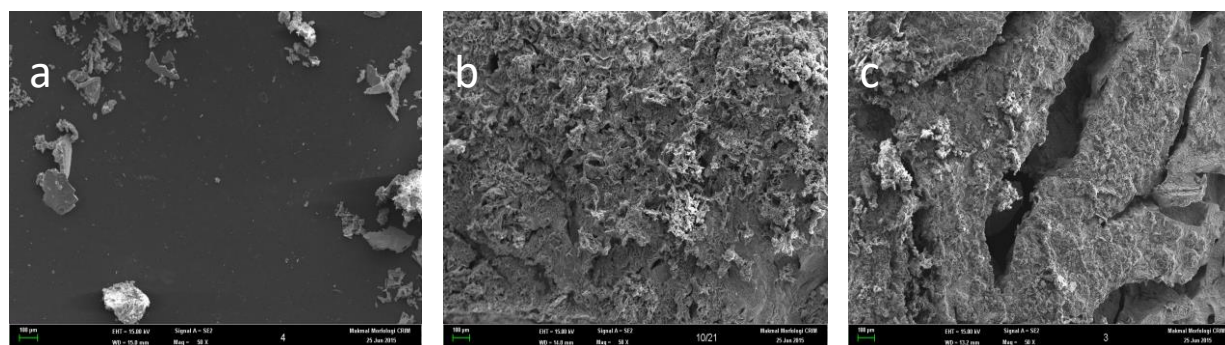
Sampel	R^2	k	n	Mekanisma perlepasan ubat
AA	0.91	0.45	0.35	$n < 0.5$ Serapan Fickian
0.5	0.92	0.64	0.31	
1.0	0.92	0.66	0.32	
1.5	0.84	0.42	0.38	
2.0	0.90	0.08	0.49	

UJIAN DEGRADASI

Ujian degradasi dilakukan dalam larutan simulasi perut (SGF), usus (SIF) dan kolon (SCF) dengan kehadiran enzim pepsin, pankreatin dan pektinase. Hidrogel direndam di dalam larutan simulasi selama 20 hari dan imej hidrogel dilihat melalui Mikroskopi Imbasan Elektron (SEM) pada pembesaran x500 untuk melihat penguraian yang berlaku pada hidrogel seperti yang ditunjukkan pada Rajah 6.

Keputusan yang diperolehi telah menunjukkan bahawa hidrogel dalam larutan simulasi SGF pada pH 2

dengan kehadiran enzim pepsin dan larutan simulasi SIF pada pH 6.9 dengan kehadiran enzim pankreatin tidak menunjukkan sebarang proses degradasi. Namun begitu, hidrogel dalam larutan simulasi SCF pada pH 7.1 dengan kehadiran enzim pepsin telah menunjukkan proses degradasi berlaku. Penguraian ikatan kovalen pada struktur pektin oleh enzim pektinase berlaku akibat pemutusan ikatan pada C1 dan C4 rantaian asid galakturonik oleh enzim pektinase (Walter 1991).



RAJAH 6. Imbasan SEM pada hari ke-20 pada sampel 1.0% dalam a) SGF, b) SIF dan c) SCF

KESIMPULAN

Kajian ini telah berjaya membuktikan keupayaan hidrogel berasaskan ekstrak pektin buah naga mampu bertindak sebagai biobahan penyampai ubat. Melalui ujian pengembangan dalam larutan simulasi perut, usus dan kolon, didapati hidrogel dengan kandungan pektin sebanyak 1.0% merupakan biobahan yang paling berpotensi untuk bertindak sebagai agen penghantaran ubat ke kawasan usus dan kolon. Mekanisma perlepasan ubat pada kawasan usus dan kolon mematuhi hukum serapan Fickian dengan perlepasan ubat berlaku kerana

perbezaan kecerunan kepekatan ubat di dalam matriks hidrogel dengan medium persekitaran. Hidrogel dengan penambahan pektin juga menunjukkan kebolehannya terbiodegradasi di kawasan kolon. Oleh yang demikian, hidrogel berasaskan pektin buah naga amat berpotensi untuk diaplikasikan sebagai biobahan alternatif agen penyampai ubat ke kawasan usus dan kolon.

PENGHARGAAN

Penulis ingin merakamkan ucapan terima kasih kepada Universiti Kebangsaan Malaysia kerana membenarkan

kajian ini dijalankan serta Kementerian Pengajian Tinggi atas geran (FRGS/1/2019/STG01/UKM/02/14).

RUJUKAN

- Abdullah, M.F., Azfaralariff, A. & Lazim, A.M. 2018. Methylene blue removal by using pectin-based hydrogels extracted from dragon fruit peel waste using gamma and microwave radiation polymerization techniques. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition* 29(14): 1745-1763.
- Adil Hakam, I. Abdul Rahman, M. Suzeren M. Jamil, Rizafizah Othaman, M.C.I. Mohamad Amin & Azwan Mat Lazim. 2015. Removal of methylene blue dye in aqueous solution by sorption on a bacterial-g-poly(acrylic acid) polymer network hydrogel. *Sains Malaysiana* 44(6): 827-834.
- Airul Ashri, Nurul Amalina, Akhsan Kamil, Shazrul Fazry, M. Fareed Sairi, Muhammad Faizan Nazar & Azwan Mat Lazim. 2018. Modified *Dioscorea hispida* starch-based hydrogels and their *in-vitro* cytotoxicity study on small intestine cell line (FHS-74 Int). *International Journal of Biological Macromolecules* 107(Part B): 2412-2421.
- Anekant, J., Yashwant, G. & Sanjay, K.J. 2007. Perspectives of biodegradable natural polysaccharides for site-specific drug delivery to the colon. *J. Pharm. Pharmaceutical Sci.* 10(1): 86-128.
- Azwan Mat Lazim, Farahain Mokhtar, Siti Fairus Mohd Yusof, Ishak Ahmad & Adil Hakam. 2013. Synthesis and characterization of pH sensitive hydrogel using extracted pectin from dragon fruit peel. *Malaysian Journal of Analytical Sciences* 17(3): 481-489.
- Deokar, M.D., Idage, S.B., Idage, B.B. & Sivaram, S. 2016. Synthesis and characterization of well-defined random and block copolymers of ϵ -caprolactone with l-lactide as an additive for toughening polylactide: Influence of the molecular architecture. *Journal of Applied Polymer Science* 133(14).
- Elliott, R., Greenberg, L.S. & Lietaer, G. 2004. Research on experiential psychotherapies. In *Bergin & Garfield's Handbook of Psychotherapy and Behaviour Change*. 5th ed., edited by Lambert, M.J. New York: Wiley. pp. 493-540.
- Gao, X., He, C., Xiao, C., Zhuang, X. & Chen, X. 2013. Biodegradable pH- responsive polyacrylic acid derivative hydrogels with tunable swelling behavior for oral delivery of insulin. *Polymer* 54(7): 1786-1793.
- Hamman, J.H., Enslin, G.M. & Kotze, A.F. 2005. Oral delivery of peptide drugs. *BioDrugs* 19: 165-177. <https://doi.org/10.2165/00063030-200519030-00003>.
- Hoffman, A.S. 2002. Hydrogels for biomedical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews* 43: 3-12.
- Korsmeyer, R.W., Gurny, R., Doelker, E., Buri, P. & Peppas, N.A. 1983. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *International Journal of Pharmaceutics* 15(1): 25-35.
- May, C.D. 1990. Industrial pectin: Sources, production and applications. *Carbohydrates Polymer* 12: 79-99.
- Mizote, A., Odagir, H., Toei, K. & Tanaka, K. 1975. Determination of residues of carboxylic acids (mainly galacturonic acid) and their degree of esterification in industrial pectins by colloidal titration with Cat-Floc. *Analyst* 100: 822-827.
- Mohd Fadzlanor Abdullah & Azwan Mat Lazim. 2017. Study on swelling behaviour of hydrogel based on acrylic acid and pectin from dragon fruit. *AIP Conference Proceedings* 1614: 492. doi:10.1063/1.4895246.
- Norhanisah Jamaludin & Azwan Mat Lazim 2017. Sintesis dan pencirian hidrogel terbiodegradasi berasaskan bakteria selulosa menggunakan teknik radiasi ultra lembayung. *Malaysian Journal of Analytical Sciences* 21(5): 1111-1119.
- Nur Afiah Mustafa Kamal, Tuan Mazlelaa Tuan Mahmood, Ishak Ahmad & Suria Ramli. 2020. Improving rate of gelatin/carboxymethylcellulose dissolving microneedle for transdermal drug delivery. *Sains Malaysiana* 49(9): 2269-2279.
- Pavia, D.L., Lampman, G.M. & Kriz, G.S. 2001. *Introduction to Spectroscopy*. Boston: Thomson Learning, Inc.
- Prashant B. Sutar, Rakesh K. Mishra, Kunal Pal & Ajit K. Banthia. 2008. Development of pH sensitive polyacrylamide grafted pectin hydrogel for controlled drug delivery system. *J. Mater. Sci: Mater. Med.* 19: 2247-2253. <https://doi.org/10.1007/s10856-007-3162-y>.
- Regina Sisika, A. Sonthanasamy, Shazrul Fazry, Bohari M. Yamin & Azwan Mat Lazim. 2019. Surface functionalization of highly luminescent carbon nanodots from *Dioscorea hispida* with polyethylene glycol and branched polyethyleneimine and their *in vitro* study. *Journal of King Saud University - Science* 31(4): 768-779.
- Tang, P.Y., Wong, C.J. & Woo, K.K. 2011. Optimization of pectin extraction from peel of dragon fruit (*Hylocereus polyrhizus*). *Asian Journal of Biological Sciences* 4(2): 189-195.
- Vityazev, F.V., Fedyuneva, M.I., Golovchenko, V.V., Patova, O.A., Ipatova, E.U., Durnev, E.A., Martinson, E.A. & Litvinets, S.G. 2017. Pectin-silica gels as matrices for controlled drug release in gastrointestinal tract. *Carbohydrate Polymers* 157: 9-20.
- Walter, R.H. 1991. *The Chemistry and Technology of Pectin*. New York: Academic Press.
- Xu, J., Strandman, S., Julian Zhu, X.X., Barralet, J. & Cerruti, M. 2015. Genipin-crosslinked catechol-chitosan mucoadhesive hydrogels for buccal drug delivery. *Biomaterial* 37: 395-404.
- Yoshii, F., Zhao, L., Wach, R.A., Nagasawa, N., Mitomo, H. & Kume, T. 2003. Hydrogel of polysaccharide derivatives crosslinked with irradiation at paste-like condition. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research (B) Beam Interactions with Materials & Atoms* 208: 320-324.
- Zhou, Y., Yang, D., Chen, X., Xu, Q., Lu, F. & Nie, J. 2008. Electrospun water-soluble carboxyethyl chitosan/poly(vinyl alcohol) nanofibrous membrane as potential wound dressing for skin regeneration. *Biomacromolecules* 9(1): 349-354.

Azwan Mat Lazim*, Farahain Mokhtar, Kalaivani Sanger, A. Azfaralariff, Izwan Ishak, I. Faiz Mustafa, S.I. Zubairi, Shazrul Fazry & Rizafizah Othaman
Fakulti Sains dan Teknologi
Universiti Kebangsaan Malaysia
43600 UKM Bangi, Selangor Darul Ehsan
Malaysia

Mazlan Mohamed & Norhakimin Abdullah
Fakulti Biokejuruteraan dan Teknologi (FBET)
Universiti Malaysia Kelantan, Kampus Jeli
17600 Jeli, Kelantan Darul Naim
Malaysia

H. Hisham Hamzah
Pusat Pengajian Sains Kimia
Universiti Sains Malaysia
11800 Pulau Pinang
Malaysia

*Pengarang untuk surat-menyurat; email: azwanlazim@ukm.edu.my

Diserahkan: 21 Oktober 2020
Diterima: 4 Mac 2021