

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI TERMOSENSITIF
HIDROGEL DARI MIKROPARTIKEL LIPID PADAT
TELMISARTAN DENGAN VARIASI KONSENTRASI
PLURONIC F127 DAN F68**

**FORMULATION AND CHARACTERIZATION
THERMOSENSITIVE HYDROGEL FROM
TELMISARTAN SOLID LIPID MICROPARTICLE WITH
VARIATION IN PLURONIC F127 AND PLURONIC F68
CONCENTRATION**

**MESAKH DIKI SAPUTRA
N011 19 1141**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI TERMOSENSITIF HIDROGEL DARI
MIKROPARTIKEL LIPID PADAT TELMISARTAN DENGAN VARIASI
KONSENTRASI PLURONIC F127 DAN PLURONIC F68**

**FORMULATION AND CHARACTERIZATION THERMOSENSITIVE
HYDROGEL FROM TELMISARTAN SOLID LIPID MICROPARTICLE WITH
VARIATION IN PLURONIC F127 AND PLURONIC F68 CONCENTRATION**

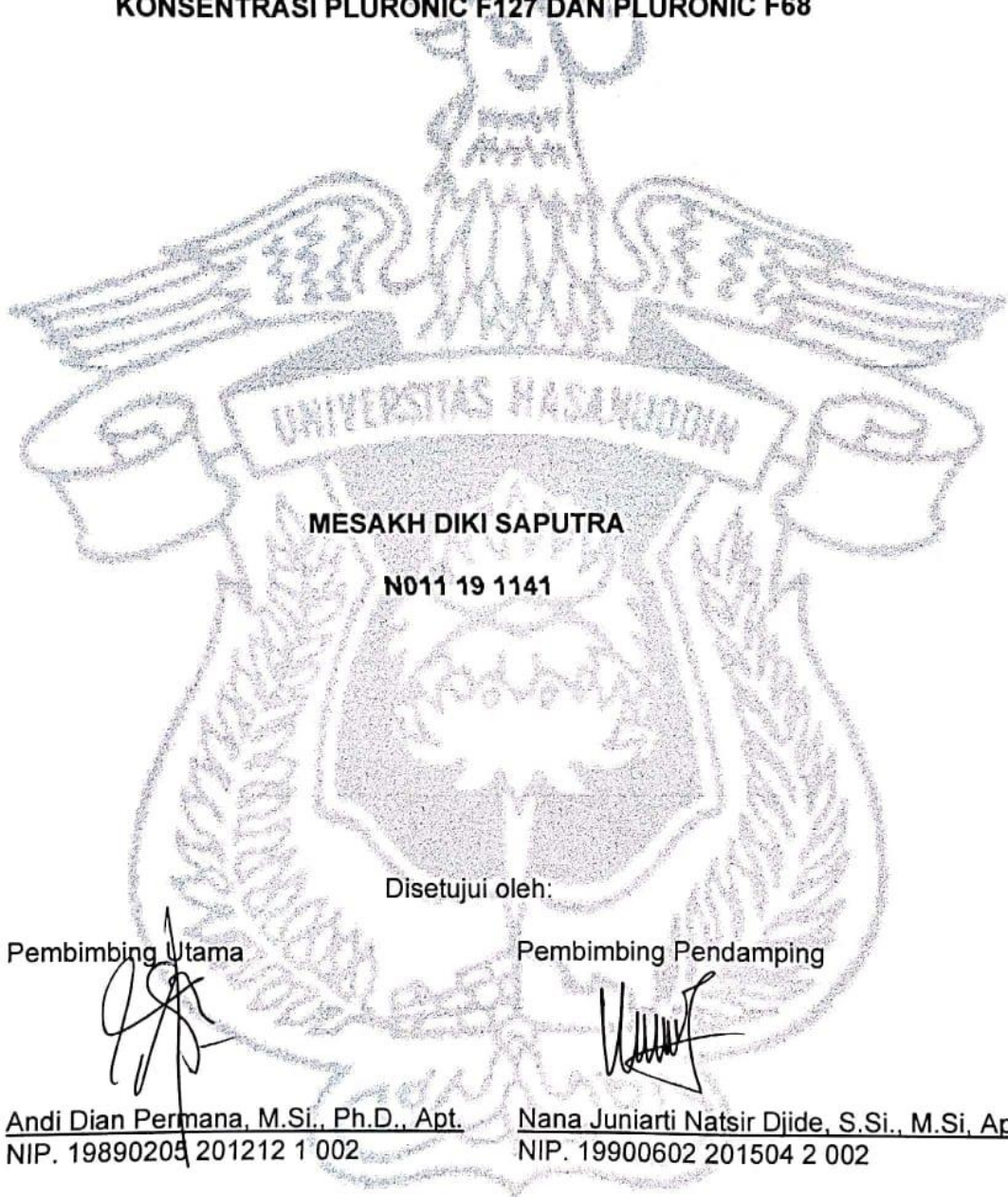
SKRIPSI

**untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi
syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana**

**MESAKH DIKI SAPUTRA
N011 19 1141**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI TERMOSENSITIF HIDROGEL DARI
MIKROPARTIKEL LIPID PADAT TELMISARTAN DENGAN VARIASI
KONSENTRASI PLURONIC F127 DAN PLURONIC F68**



MESAKH DIKI SAPUTRA

N011 19 1141

Disetujui oleh:

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

Andi Dian Permana, M.Si., Ph.D., Apt.
NIP. 19890205 201212 1 002

Nana Juniarti Natsir Djide, S.Si., M.Si., Apt.
NIP. 19900602 201504 2 002

Pada tanggal 16 Maret 2023

SKRIPSI
FORMULASI DAN KARAKTERISASI TERMOSENSITIF HIDROGEL DARI
MIKROPARTIKEL LIPID PADAT TELMISARTAN DENGAN VARIASI
KONSENTRASI PLURONIC F127 DAN PLURONIC F68

FORMULATION AND CHARACTERIZATION THERMOSENSITIVE
HYDROGEL FROM TELMISARTAN SOLID LIPID MICROPARTICLE WITH
VARIATION IN PLURONIC F127 AND PLURONIC F68 CONCENTRATION

Disusun dan diajukan oleh:

MESAKH DIKI SAPUTRA
N011 19 1141

telah dipertahankan di depan panitia Ujian Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal 16 Maret 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui,

Pembimbing Utama



Andi Dian Permana, M.Si., Ph.D., Apt.
NIP. 19890205 201212 1 002

Pembimbing Pendamping



Nana Juniarti Natsir Djide, S.Si., M.Si., Apt.
NIP. 19900602 201504 2 002

Ketua Program Studi Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin



Nurhasni Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19860116 201012 2 009

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini benar-benar adalah hasil karya saya sendiri, tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa pernyataan saya ini tidak benar, maka skripsi dan gelar yang diperoleh batal demi hukum.

Makassar, 16 Maret 2023

menyatakan

Mesakh Diki Saputra
N011 19 1141

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur penulis panjatkan ke Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini sebagai syarat untuk lulus dan memperoleh gelar sarjana. Penulis menyadari bahwa tanpa adanya bantuan dan dorongan dari berbagai pihak, penyelesaian skripsi ini tidak akan terwujud. Oleh karena itu, dengan ketulusan dan kerendahan hati, penulis mengucapkan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. Kedua orang tua penulis yang tercinta, Ayah Yosef Yosanto, dan Ibu Sisilia Idayani, Amd. Farm., kakak-kakak penulis yang tersayang, Sadrah Dika Saputra, dan Apt. Francisca Yoland, S. Farm. yang selalu memberikan doa, semangat, dukungan, dan perhatian kepada penulis.
2. Bapak Andi Dian Permana S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. selaku pembimbing utama dan mentor penulis sejak awal semester 3 yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan materinya untuk membimbing dan mengayomi penulis dengan sabar, tulus, ikhlas, dan totalitas serta senantiasa mengarahkan dan memberi nasehat yang sangat membantu dan melatih penulis dalam berpikir rasional, kritis, dan skematis dalam pengerjaan penelitian dan proses penyusunan skripsi.
3. Ibu Nana Juniarti Natsir Djide, S.Si., M.Si., Apt. selaku pembimbing pendamping yang telah meluangkan waktu dan tenaganya untuk membimbing dengan penuh kesabaran, ketulusan, dan ikhlas, serta

senantiasa memberikan nasehat dan teguran yang membangun pribadi penulis.

4. Ibu Prof. Dr. rer.nat. Marianti A. Manggau, Apt. dan Bapak Drs. Syaharuddin Kasim, M.Si., Apt. selaku penguji yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan nasehat dan saran dalam proses penyelesaian skripsi ini.
5. Saudari Andi Maqhfirah Nurul Fitri selaku sahabat penulis dan rekan satu bimbingan yang selalu setia membantu, berbagi beban, saling memotivasi, teman satu geng makan nasi padang, dan selalu dapat diandalkan dalam situasi apapun.
6. Saudari Diany Elim selaku sahabat penulis baik di dalam ranah penelitian maupun di luar ranah penelitian yang telah berbagi beban dan saling memotivasi satu sama lain, serta selalu dengan sabar, ikhlas, dan tulus memberikan dukungan dan bantuan kepada penulis.
7. Saudara Muhammad Alif Sya'ban Mahfud selaku sahabat penulis dan rekan dalam menjaga laboratorium yang selalu setia menunggu penulis di lab baik dalam proses pengerjaan penelitian maupun dalam proses penyusunan skripsi, selalu menemani makan nasi padang dan selalu dapat diandalkan dalam situasi apapun.
8. Saudari Nurul Aisha Fitri Sultan selaku sahabat penulis yang telah berbagi beban, saling memotivasi satu sama lain, serta selalu dengan sabar, ikhlas, dan tulus memberikan dukungan dan bantuan kepada penulis.

9. Saudari Finsyani Putri Virashtriana, Jessica Aurelia Gosal, Hanin Azqa Qonitah, dan Martrisna Dara Karnia Parenden yang sudah membantu penulis dalam pengerjaan penelitian dan selalu siap untuk diandalkan
10. Teman-teman penelitian gelombang 1 dan 2 yang selalu berbagi ilmu dan bantuan kepada penulis dalam menyusun skripsi.
11. Korps Asisten Farmasetika dan Farset Gemoy yang selalu memberikan dukungan dan bantuan kepada penulis selama menyelesaikan skripsi.
12. Ibu Sumiati, S.Si., selaku Laboran Laboratorium Farmasetika FFUH, yang dengan tulus dan sabar selalu memberikan dukungan, nasehat, dan saran kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
13. Seluruh Bapak/Ibu dosen Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah memberikan ilmunya dan membimbing penulis selama masa studi S1 juga seluruh staf akademik dan segala fasilitas dan pelayanan yang telah diberikan kepada penulis selama menempuh studi sehingga menyelesaikan penelitian ini.
14. Semua pihak yang telah membantu dan tidak dapat disebutkan namanya satu per satu.

Semoga Allah SWT. membalas segala kebaikan yang telah diberikan kepada penulis. Penulis berharap agar skripsi ini dapat bermanfaat dan menjadi dasar bagi penelitian-penelitian selanjutnya.

Makassar, xx Bulan 2023

Mesakh Diki Saputra

ABSTRAK

MESAKH DIKI SAPUTRA. Formulasi dan Karakterisasi Termosensitif Hidrogel dari Mikropartikel Lipid Padat Telmisartan dengan Variasi Konsentrasi Pluronic F127 dan Pluronic F68

Alzheimer (ALZ) merupakan gangguan progresif membran dan fungsi kognitif. Salah satu terapi pengobatan ALZ yang saat ini tengah dikembangkan adalah Telmisartan (TEL) akan tetapi TEL yang tersedia dalam bentuk oral memiliki bioavailabilitas dan kemampuan permeasi sawar darah otak yang rendah. Untuk mengatasi kelemahan tersebut, *Solid Lipid Microparticle* (SLM) TEL dihantarkan melalui rute *nose to brain* dengan kombinasi hidrogel termosensitif dan mukoadhesif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi Pluronic® F127 dan Pluronic® F68 terhadap karakteristik fisika kimia dan profil permeasi formula. Hidrogel termosensitif diformulasikan dengan empat perbandingan Pluronic F127: Pluronic F68 (%b/v) yaitu 16:6 (F1), 18:8 (F2), 20:10 (F3), dan 22:12 (F4). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa suhu gelasi formula menurun seiring dengan peningkatan konsentrasi Pluronic® F127 akan tetapi nilai viskositas dan kekuatan mukoadhesif formula meningkat seiring dengan peningkatan rasio konsentrasi Pluronic®. Hasil permeasi *ex vivo* menunjukkan penurunan total permeasi obat seiring dengan peningkatan rasio konsentrasi Pluronic®, namun, total permeasi obat melalui luas area pada waktu tertentu menunjukkan bahwa F3 memiliki jumlah permeasi tertinggi dibandingkan dengan permeasi lainnya ($436,13 \pm 27.94 \mu\text{g}/\text{cm}^2$).

Kata kunci: Hidrogel termosensitif-mukoadhesif SLM TEL, telmisartan, konsentrasi Pluronic® F127, konsentrasi Pluronic® F68, *polyethylene oxide* (PEO), *polypropylene oxide* (PPO).

ABSTRACT

MESAKH DIKI SAPUTRA. Formulation and Characterization of Thermosensitive Hydrogels from Telmisartan Solid Lipid Microparticles with Variation of Pluronic F127 and Pluronic F68 Concentrations

Alzheimer's (ALZ) is a progressive disorder of membranes and cognitive function. One of the ALZ treatment therapies currently being developed is Telmisartan (TEL), but TEL, which is available in oral form, has low bioavailability and permeation ability of the blood brain barrier. To overcome these weaknesses, Solid Lipid Microparticle (SLM) TEL was delivered via the nose to brain route with a combination of thermosensitive and mucoadhesive hydrogels. This study aims to determine the effect of varying concentrations of Pluronic® F127 and Pluronic® F68 on the physico-chemical characteristics and permeation profile of the formula. Thermosensitive hydrogels were formulated with four ratios of Pluronic F127: Pluronic F68 (%w/v) namely 16:6 (F1), 18:8 (F2), 20:10 (F3), and 22:12 (F4). The results of this study indicated that the gelation temperature of the formula decreased as the Pluronic® F127 concentration increased but the viscosity and mucoadhesive strength of the formula increased as the Pluronic® concentration ratio increased. The results of ex vivo permeation showed a decrease in total drug permeation as the Pluronic® concentration ratio increased, however, the total drug permeation through an area at a certain time showed that F3 had the highest number of permeations compared to other permeations ($436.13 \pm 27.94 \mu\text{g}/\text{cm}^2$).

Keywords: SLM TEL thermosensitive-mucoadhesive hydrogel, telmisartan, Pluronic® F127 concentration, Pluronic® F68 concentration, polyethylene oxide (PEO), polypropylene oxide (PPO).

DAFTAR ISI

UCAPAN TERIMA KASIH.....	vi
ABSTRAK.....	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
BAB I	1
PENDAHULUAN.....	1
I.1 Latar belakang	1
I.2 Rumusan masalah	4
I.3 Tujuan penelitian	4
BAB II	6
TINJAUAN PUSTAKA	6
II.1 Alzheimer.....	6
II.1.1 Definisi	6
II.1.2 Mekanisme alzheimer	7
II.2 Intranasal.....	8
II.3 Hidrogel termosensitif	9
II.4 Gel mukoadhesif.....	10
II.5 Uraian bahan	11
II.5.1 Telmisartan	11
II.5.2 Pluronic®	12
II.5.3 Natrium alginat	13
BAB III	15
METODE KERJA.....	15
III.1 Alat dan Bahan	15
III.2 Metode kerja.....	15
III.2.1 Validasi Metode Analisis.....	15
III.2.2 Formulasi hidrogel termosensitif	15
III.2.3 Karakterisasi hidrogel termosensitif-mukoadhesif SLM.....	16

II.2.4 Uji mukoadhesif pada jaringan nasal	18
II.2.5 Uji permeasi <i>ex vivo</i> pada jaringan nasal.....	19
II.2.6 Uji retensi	20
II.2.7 Analisa data, pembahasan, dan penarikan kesimpulan	21
BAB IV	22
HASIL DAN PEMBAHASAN	22
IV.1 Uji organoleptis	23
IV.2 Uji pH	23
IV.3 Uji Viskositas.....	24
IV.4 Uji Rheologi.....	27
IV.5 Uji suhu gelasi.....	28
IV.6 Kekuatan mukoadhesif	30
IV.7 Uji erosi	32
IV.8 Uji permeasi <i>ex vivo</i>	33
IV.9 Uji retensi	35
BAB V	38
KESIMPULAN DAN SARAN.....	38
V.1 Kesimpulan.....	38
V.2 Saran.....	38
DAFTAR PUSTAKA.....	40
LAMPIRAN	44

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Komposisi formula hidrogel termosensitif	16
Tabel 2. Model kinetika pelepasan TEL	35
Tabel 4. 1. kurva baku TEL dalam PBS 7.4 +SLS 1%	48
Tabel 4. 2. Uji pH	48
Tabel 4. 3. Uji suhu gelasi.....	49
Tabel 4. 4. Uji viskositas	49
Tabel 4. 5. Tabel uji rheologi.....	50
Tabel 4. 6. Uji kekuatan mukoadhesif	52
Tabel 4. 7. Uji permeasi <i>ex vivo</i>	53
Tabel 4. 8. Uji retensi.....	61
Tabel 4. 9. Data fluks permeasi <i>ex vivo</i> pada jam ke-24	62
Tabel 4. 10. Data uji erosi pada jam ke-24.....	63

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Anatomi otak normal (a) dan penderita ALZ (b).....	6
Gambar 2. Anatomi rongga nasal	8
Gambar 3. Mekanisme penghantaran hidrogel termosensitif-mukoadhesif SLM-TEL rute <i>nose to brain</i>	8
Gambar 4. Skema LCST dan UCST	9
Gambar 5. Struktur telmisartan	11
Gambar 6. Struktur Pluronic®	12
Gambar 7. Mekanisme gelasi Pluronic®	12
Gambar 8. Struktur natrium alginat	13
Gambar 9. Skema uji mukoadhesif pada neraca timbangan	18
Gambar 10. Skema uji permeasi <i>ex vivo</i> menggunakan sel difusi franz.....	20
Gambar 11. Sediaan hidrogel termosensitif-mukoadhesif SLM-TEL	23
Gambar 12. Diagram uji pH	24
Gambar 13. Diagram uji viskositas	25
Gambar 14. Grafik uji rheologi pada suhu 25°C	27
Gambar 15. Diagram batang hasil uji suhu gelasi	30
Gambar 16. Diagram batang hasil uji kekuatan mukoadhesif	30
Gambar 17. Grafik hasil uji erosi selama 24 jam	32
Gambar 18. Grafik hasil permeasi <i>ex vivo</i>	33
Gambar 19. Diagram batang hasil uji retensi setelah 24 jam uji permeasi <i>ex vivo</i>	36
Gambar 20. Panjang gelombang maksimum dan kurva baku telmisartan dalam PBS 7.4 + SLS 1%	45
Gambar 21. Orientasi Pluronic®	64
Gambar 22. Uji organoleptis	64
Gambar 23. Preparasi uji mukoadhesif & permeasi <i>ex vivo</i>	64
Gambar 24. Mukosa nasal babi	64
Gambar 25. Uji mukoadhesif	64
Gambar 26. Uji suhu gelasi F1	64
Gambar 27. Uji suhu gelasi F2	64
Gambar 28. Uji suhu gelasi F3	64
Gambar 29. Uji suhu gelasi F4	64
Gambar 30. Uji pH	64
Gambar 31. Uji retensi	64
Gambar 32. Uji viskositas & rheologi	64

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar belakang

Istilah demensia mengarah pada sejumlah gejala yang meliputi gangguan memori, bahasa, kemampuan memecahkan masalah, dan fungsi kognitif lainnya. Menurut data WHO tahun 2020, penyakit demensia memiliki total lebih dari 55 juta kasus (Alzheimer's Disease International, 2021). Pada tahun 2015, Indonesia memiliki total kasus lebih dari 1,2 juta kasus dan terus mengalami peningkatan. Sekitar 60-80% kasus demensia tersebut disebabkan oleh Alzheimer (ALZ). ALZ merupakan gangguan progresif membran dan fungsi kognitif. Penyakit ALZ pertama kali dilaporkan pada tahun 1906 dan hingga saat ini terus mengalami peningkatan kasus (Kabra & Ramteke, 2021). ALZ umumnya disebabkan oleh penumpukan plak β -amiloid. Probabilitas terjadinya ALZ semakin meningkat ketika didukung dengan kondisi medis tertentu, salah satunya adalah hipertensi penyebab perubahan pada dinding pembuluh darah yang berujung pada hipoperfusi, iskemia, dan serebral hipoksia (Vinicius *et al.*, 2019).

Pengobatan ALZ yang tersedia sekarang yakni antikolinergik. Namun, obat ini memiliki efek samping berupa penurunan jumlah neuron kolinergik atau reseptor kolinergik di otak yang menyebabkan penurunan fungsi kognitif. Studi menunjukkan bahwa obat golongan *Angiotensin Receptor Blockers* (ARB) yakni telmisartan (TEL) dapat menjadi terapi alternatif untuk ALZ.

Telmisartan bekerja dengan menghambat *Angiotensin Type I Receptor* (AT₁R). Blokade AT₁R berujung pada penurunan probabilitas iskemia otak, inflamasi jaringan dan pembuluh darah, dan penurunan *neuronal loss* dan *neurodegeneration* (Torika *et al.*, 2016). Studi yang dilakukan oleh Keshri *et al.* (2020) juga menyatakan bahwa TEL memiliki kelebihan dibandingkan dengan obat golongan ARB lainnya yaitu dapat meningkatkan fungsi kognitif, memiliki efek perlindungan terhadap penurunan fungsi kognitif melalui regulasi *brain-derived neurotrophic factor*, dan juga memiliki lipofilisitas tinggi. TEL tersedia dalam bentuk tablet dan kapsul. Namun, pemberian melalui rute oral terbatas oleh adanya sawar darah otak/*blood brain barrier* (BBB) berujung pada penurunan efektivitas pengobatan ALZ (Fonseca *et al.*, 2021).

Pemberian *nose to brain* dapat menjadi alternatif penghantaran obat langsung ke otak. Selain absorpsi obat dan onset waktu obat yang lebih cepat, jalur *nose to brain* juga memiliki berbagai keuntungan, di antaranya yakni penggunaannya bersifat non-invasif, dan mudah diaplikasikan. Chin *et al.* (2021) telah membuktikan penghantaran obat melalui rute *nose to brain* mampu meningkatkan absorpsi obat menuju otak dengan melakukan pengembangan formula nanoemulgel telmisartan. Akan tetapi, formula nanoemulgel memiliki residu surfaktan atau monomer yang bersifat toksik, optimasi mekanisme biodistribusinya rendah, dan rentan terhadap degradasi biologi atau kimia yang berujung pada penurunan efektivitas pengobatan ALZ. Oleh karena itu, diperlukan pengembangan bentuk sediaan yang berpotensi

meningkatkan waktu retensi dengan kemampuan pengontrolan pelepasan obat pada jalur *nose to brain*.

Solid Lipid Microparticle (SLM) merupakan salah satu inovasi bentuk sediaan TEL yang dapat mengenkapsulasi molekul obat dalam lipid sehingga melindunginya dari degradasi biologi atau kimia (Yasir *et al.*, 2018). Namun, sistem ini tidak dapat menjamin pelepasan obat yang terkendali dan waktu retensi obat yang sangat singkat sehingga efektivitas terapi obat dapat menurun. Oleh karena itu, sediaan SLM-TEL dikombinasikan dalam sistem mukoadhesif dan hidrogel termosensitif. Sistem ini merupakan penghantaran obat yang berbentuk cair pada suhu ruang (20°C) yang akan mengalami proses gelasi *in situ* membentuk gel ketika terjadi peningkatan suhu tubuh (20°C - 37°C) pemberian ke rongga nasal.

Polimer yang dapat digunakan adalah kombinasi antara Pluronic® F127-F68 dengan natrium alginat. Keuntungan kombinasi Pluronic® F127-F68 ini yaitu dapat meningkatkan temperatur gelasi dari formulasi (Al Khateb *et al.*, 2018). Selain itu, kombinasi sistem hidrogel termosensitif dapat menurunkan frekuensi administrasi obat, meningkatkan efikasi obat, dan mempertahankan konsentrasi obat di mukosa nasal (Qi *et al.*, 2021). Kombinasi Pluronic® F127-F68 dengan natrium alginat mampu membentuk gel mukoadhesif melalui kontak dengan mukus yang disekresikan oleh kelenjar sub mukosa dan berpenetrasi melalui celah-celah jaringan kemudian menghambat pergerakan silia. Melalui mekanisme tersebut, masalah retensi obat yang disebabkan oleh proses *clearance* mukosiliar hidung dapat ditangani.

Peningkatan waktu retensi obat oleh sistem mukoadhesif ini akan berujung pada peningkatan bioavailabilitas obat. Namun, saat ini belum terdapat penelitian yang melaporkan konsentrasi optimal untuk kombinasi Pluronic® F127-F68 untuk formulasi hidrogel termosensitif-mukoadhesif SLM-TEL. Penelitian ini akan mengamati pengaruh dari variasi konsentrasi Pluronic® F127-F68 dalam formulasi hidrogel termosensitif-mukoadhesif SLM-TEL.

I.2 Rumusan masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka rumusan masalah dari penelitian ini adalah:

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi Pluronic® F127-F68 terhadap karakteristik fisik hidrogel termosensitif-mukoadhesif SLM-TEL?
2. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi Pluronic® F127-F68 terhadap profil uji permeasi *ex vivo* hidrogel termosensitif-mukoadhesif SLM-TEL?
3. Berapa konsentrasi Pluronic® F127-F68 yang menghasilkan formula optimal hidrogel termosensitif-mukoadhesif SLM-TEL?

I.3 Tujuan penelitian

Berdasarkan uraian rumusan masalah di atas, maka tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi Pluronic® F127-F68 terhadap karakteristik fisik hidrogel termosensitif-mukoadhesif SLM-TEL.

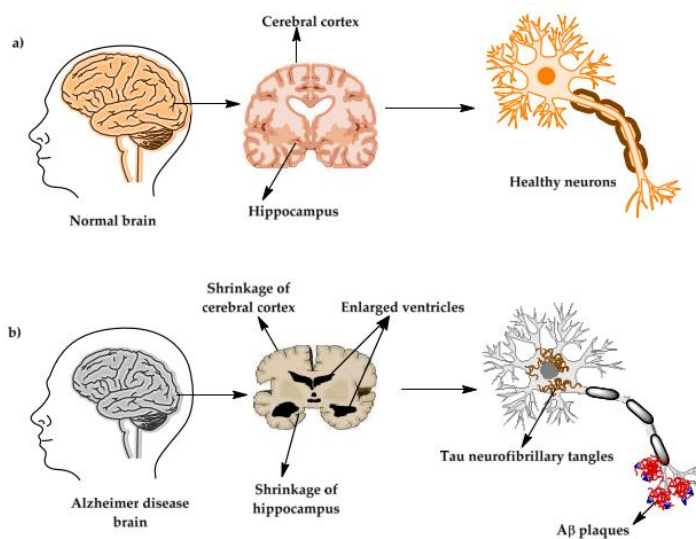
2. Untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi Pluronic® F127-F68 terhadap profil permeasi *ex vivo* hidrogel termosensitif-mukoadhesif SLM-TEL.
3. Untuk mengetahui konsentrasi Pluronic® F127-F68 yang menghasilkan formula optimal hidrogel termosensitif-mukoadhesif SLM-TEL.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Alzheimer

II.1.1 Definisi



Gambar 1. Anatomi otak normal (a) dan penderita ALZ (b) (Anwal, 2021)

Alzheimer (ALZ) didefinisikan sebagai penyakit neurodegeneratif yang berkembang dengan lambat. ALZ ditandai dengan adanya plak neuritik dan kumpulan *neurofibrillary* sebagai hasil dari penumpukan β -amiloid pada lobus medial temporal dan struktur kortikal otak (Anwal, 2021). Penumpukan β -amiloid dan *neurofibrillary* dapat memicu reaksi inflamasi pada otak dan secara perlahan-lahan berujung pada *neuronal atrophy*. Tidak hanya memicu kematian sel, penumpukan β -amiloid dan *neurofibrillary* juga menghambat transmisi neuron (Kabra & Ramteke, 2021). Terdapat beberapa manifestasi

klinis ALZ, seperti hilangnya plastisitas sinaptik dan sinaptik itu sendiri yang erat kaitannya dengan penurunan fungsi kognitif.

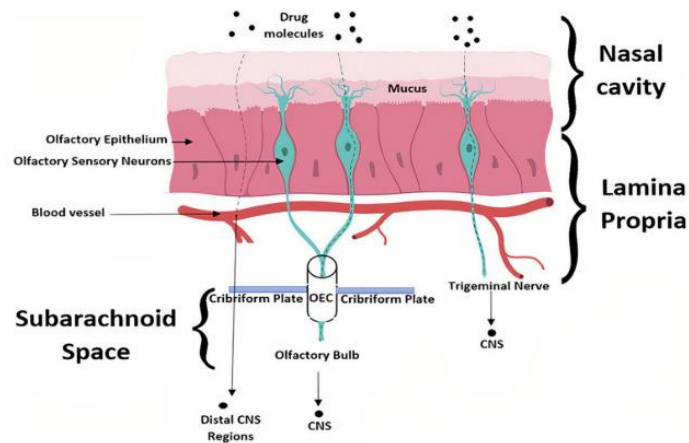
II.1.2 Mekanisme alzheimer

Patofisiologi ALZ dapat dijelaskan melalui hipotesis *amyloid-cascade hypothesis*. Prekursor protein amiloid yaitu protein transmembran tipe 1 dapat membelah diri melalui dua jalur. Jalur yang pertama yaitu *non-amyloidogenic*. Pada jalur ini, APP dipecah enzim γ -sekretase yang menghasilkan produk sekresi ekstraseluler yang disebut sebagai sAPP α dan fragmen asam amino C-terminal 83 yang disebut sebagai C83. Pembelahan C83 oleh enzim γ -sekretase memproduksi fragmen yang disekresikan yaitu p3 dan kemudian meninggalkan domain intraseluler APP yang terikat membran. Pada jalur kedua, yaitu amiloidogenik, APP akan dipecah oleh enzim β -sekretase sehingga menghasilkan sAPP β dan fragmen asam amino C-terminal 99 atau C99. Enzim γ -sekretase kemudian memecah C99 menjadi β -amiloid (Soria Lopez *et al.*, 2019).

Overproduksi atau penurunan *clearance* β -amiloid dapat memicu partikel β -amiloid saling menyatu menjadi oligomer yang menumpuk membentuk benang-benang amiloid yang tampak sebagai plak amiloid pada sampel patologi. β -amiloid dan plak amiloid memiliki sifat toksik yang berefek pada fungsi sel seperti hiperfosforilasi protein tau, inflamasi, stress oksidatif, dan sitotoksitas. Plak amiloid dan β -amiloid juga dapat memengaruhi homeostatis pada sinaptik melalui aktivasi sel imun untuk melepaskan *pro-inflammatory* sehingga menyebabkan reaksi inflamasi pada sinaps. Efek-efek

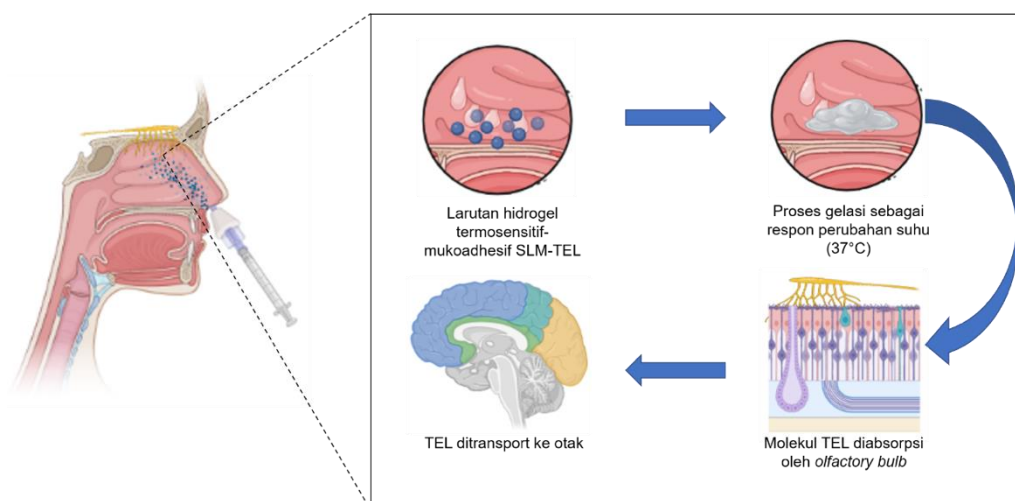
yang ditimbulkan dapat berujung pada kematian sel dan deficit *neurotransmitter* (Soria Lopez *et al.*, 2019).

II.2 Intranasal



Gambar 2. Anatomi rongga nasal (Fonseca *et al.*, 2021)

Rongga nasal dibagi menjadi tiga bagian utama, yaitu vestibula, atrium, respirasi (terdiri atas sel epitel dan sel mukus), dan epitelium olfaktori (terletak dibawah lamina dan terdiri atas pembuluh darah, akson, kelenjar, dan jaringan penghubung).

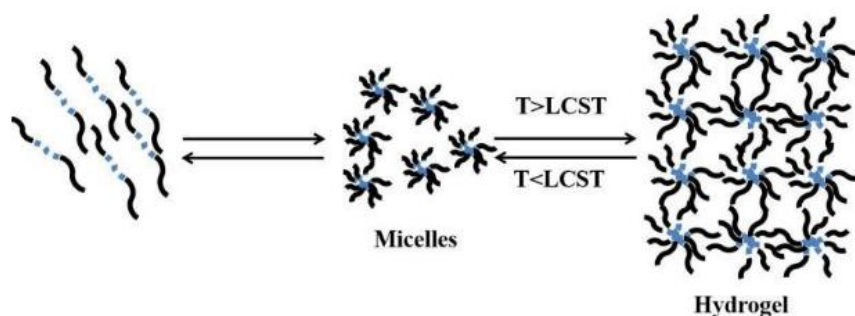


Gambar 3. Mekanisme penghantaran hidrogel termosensitif-mukoadhesif SLM-TEL rute nose to brain

Rute intranasal digunakan sebagai jalur alternatif untuk menghantarkan obat menuju otak. Rute ini merupakan rute yang paling efektif untuk menghantarkan obat menuju otak karena adanya saraf olfaktori (epitelium olfaktori) dan saraf trigeminal (epitelium respirasi). Kedua jalur ini tergolong dalam *direct transport pathway* karena lapisan mukosa nasal terhubung langsung dengan otak (Fonseca *et al.*, 2021). Ketika obat sudah berada di otak, obat akan ditranspor melalui rute ekstraseluler dan intraseluler. Untuk rute intraseluler, transpor molekul obat terjadi melalui akson dan prosesnya tergolong lebih lambat sedangkan rute ekstraseluler, transport molekul obat terjadi melalui proses difusi dari cairan interstisial parenkim otak atau *Cerebrospinal Fluid (CSF)* (Fonseca *et al.*, 2021).

Sel neuron olfaktori dan sel basal terdapat pada epitelium olfaktori. Pada dasarnya sel neuron olfaktori berasal dari olfactory bulb otak kemudian berujung di permukaan apikal pada epitelium olfaktori. Akson olfaktori memiliki diameter 100 dan 700 nm yang memungkinkan transport molekul mikropartikel dan nanopartikel (Fonseca *et al.*, 2021).

II.3 Hidrogel termosensitif



Gambar 4. Skema LCST dan UCST (Fan *et al.*, 2022)

Hidrogel termosensitif merupakan sistem penghantaran obat yang dapat melalui proses gelasi ketika terjadi gel mencapai suhu kritis miselisasi. Ketika polimer distimulasi dengan peningkatan suhu, polimer akan mengalami proses gelasi membentuk struktur jaringan tiga dimensi. Proses ini dapat terjadi karena adanya efek ikatan molekul hidrofobik antara rantai polimer. Hidrogel termosensitif terbagi menjadi dua tahap, yaitu LCST dan UCST. LCST atau *Lower Critical Solution Temperature* merupakan fase transisi polimer yang terjadi ketika suhu berada di atas LCST dan polimer akan larut pada suhu rendah, dan ketika polimer dipanaskan pada suhu diatas LCST maka molekul polimer akan mengendap dari larutan dan mengalami proses transisi dari fase larutan menjadi gel. Sedangkan, UCST atau *Upper Critical Solution Temperature* merupakan fase transisi polimer yang terjadi ketika suhu berada dibawah UCST, materi polimer tidak akan larut dalam suhu rendah, dan ketika dipanaskan diatas suhu UCST maka polimer akan larut. LCST lebih umum digunakan dalam bidang biomedis karena mampu membentuk polimer diatas LCST yang hampir menyerupai suhu tubuh manusia (37°C) (Fan *et al.*, 2022).

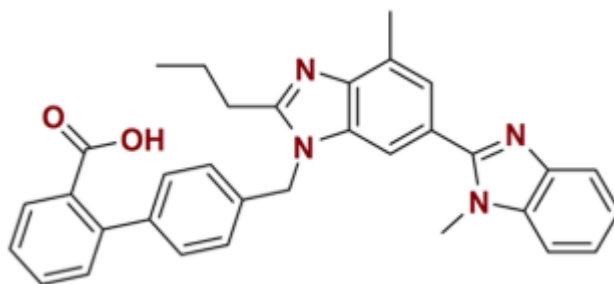
II.4 Gel mukoadhesif

Gel mukoadhesif merupakan salah satu sistem penghantaran obat yang membantu sediaan untuk berikatan dengan muku sehingga waktu retensi obat pada mukus semakin meningkat. Gel mukoadhesif membantu bahan terapeutik menempel pada mukosa yang ditargetkan untuk waktu yang lama sehingga dapat meningkatkan permeasi dan bioavailabilitas dari formula (Swamy, 2012).

Proses mukoadhesi pada rongga nasal dapat terjadi karena adanya interaksi antara polimer mukoadhesif dengan mukus yang disekresikan oleh kelenjar submukosa. Proses mukoadhesi bermula ketika polimer mukoadhesif berkontak dengan lapisan mukus nasal. Lalu polimer mukoadhesif kemudian berpenetrasi menuju jaringan crevices diikuti dengan interpenetrasi diantara rantai polimer dan rantai protein mukus. Gel mukoadhesif memiliki beberapa manfaat pada penghantaran obat rute intranasal seperti membantu menunda mucociliary clearance dan membantu absorpsi molekul obat (>1000Da) (Chaturvedi, 2011).

II.5 Uraian bahan

II.5.1 Telmisartan

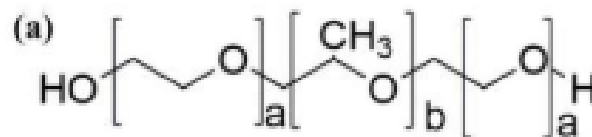


Gambar 5. Struktur telmisartan (Zhang et al., 2021)

Telmisartan (TEL) merupakan obat golongan *Angiotensin Receptor Blocker Type I* (ARB). Telmisartan memiliki bioavailabilitas sebesar 42% (Yoganand et al., 2020). Telmisartan berikatan secara selektif pada reseptor angiotensin II tipe I menyebabkan vasodilatasi, sehingga menghindari penurunan fungsi kognitif. Berdasarkan riset Keshri, et al. (2020) menunjukkan perbandingan efek terapi antara kelompok hipertensi dan non hipertensi yang hanya mengonsumsi telmisartan dengan kelompok hipertensi dan non

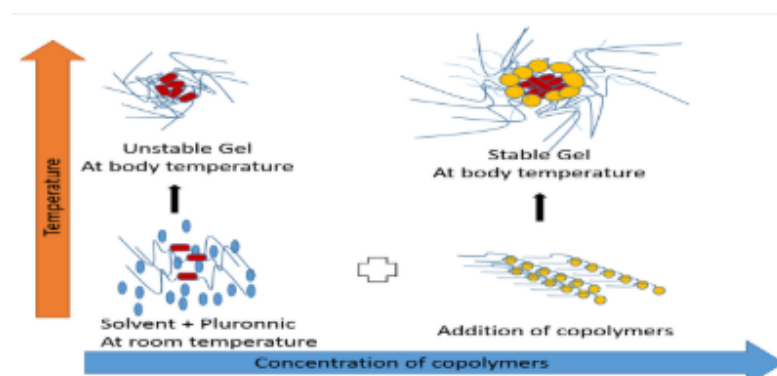
hipertensi yang hanya mengonsumsi donepezil, bahwa kelompok telmisartan memiliki efek peningkatan fungsi kognitif sebesar 1,69% bahkan dapat secara signifikan mengurangi kemungkinan terjadinya ALZ (Keshri *et al.*, 2020).

II.5.2 Pluronic®



Gambar 6. Struktur Pluronic® (Fan *et al.*, 2022)

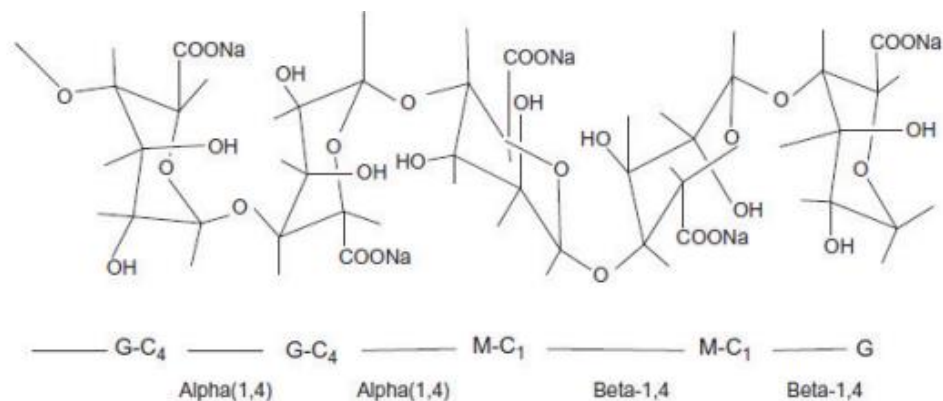
Pluronic® merupakan *tri-block copolymer* yang tersusun atas polyethylene oxide (PEO/hidrofilik)- polypropylene oxide (PPO/hidrofobik)- polyethylene oxide (PEO/hidrofilik). Dalam penelitian ini digunakan, Pluronic® F127 dan Pluronic® F68. Pluronic® F127 memiliki berat molekul 12.600 dengan titik leleh 56°C sedangkan Pluronic® F68 memiliki berat molekul 8400 dengan titik leleh 52°C. Mekanisme transisi larutan menjadi gel pada Pluronic® terjadi karena adanya faktor perubahan suhu yang menyebabkan misel mulai berikatan antar satu sama lain membentuk struktur jaringan tiga dimensi yang berujung pada peningkatan viskositas (gel) (Khattab *et al.*, 2019).



Gambar 7. Mekanisme gelasi Pluronic® (Rarokar *et al.*, 2018)

Perbedaan antara Pluronic® F127 dan F68 terletak pada rasio PEO:PPO. Pluronic® F127 memiliki rasio PEO:PPO (7:3) sedangkan Pluronic® F68 memiliki rasio PEO:PPO (8:2). Perbedaan rasio ini berpengaruh kepada karakteristik hidrogel. Salah satu parameter yang dipengaruhi adalah suhu gelasi. Rantai PPO berperan untuk menurunkan suhu gelasi sedangkan rantai PEO berperan untuk menaikkan suhu gelasi. Oleh karena itu, penambahan Pluronic® F127 ke dalam formula dapat menurunkan suhu gelasi, sebaliknya dengan Pluronic® F68 yang dapat menaikkan suhu gelasi (Khattab *et al.*, 2019; Permana *et al.*, 2021).

II.5.3 Natrium alginat



Gambar 8. Struktur natrium alginat

Natrium alginat merupakan salah satu senyawa bentuk garam dari alginat. Alginat merupakan polisakarida yang tersusun atas α-L-guluronic (G) and β-D-mannuronic (M). Rantai-rantai pada senyawa ini terdiri atas urutan gugus G dan gugus M yang berbeda-beda. Alginat merupakan molekul yang rapat karena tersusun atas cincin gula dan rotasi tertutup di sekitar ikatan glikosida. Dalam penelitian ini, natrium alginat digunakan sebagai agen

mukoadhesif. Natrium alginat memiliki pH 7.2, praktis tidak larut dalam etanol, eter, kloroform, dan campuran etanol-air. Natrium alginat bersifat higroskopis dan dapat disimpan pada ruangan bersuhu dingin (Rowe, 2009).