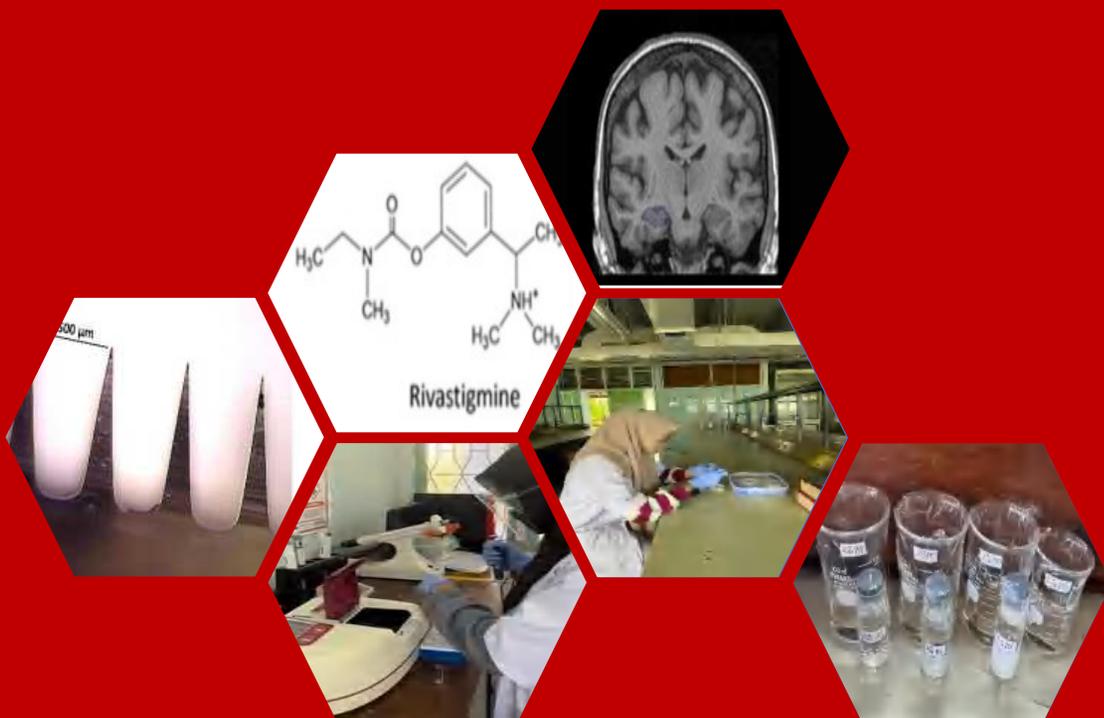


**FORMULASI DAN KARAKTERISASI FISIK *IMPLANTABLE*
TRILAYER DISSOLVING MICRONEEDLE RIVASTIGMIN TARTRAT**



**NUR REZKY AULIA ILYAS
N011201106**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**



**Optimization Software:
www.balesio.com**

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI FISIK *IMPLANTABLE*
TRILAYER DISSOLVING MICRONEEDLE RIVASTIGMIN TARTRAT**

**NUR REZKY AULIA ILYAS
N011 20 1106**



Optimization Software:
www.balesio.com

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI FISIK *IMPLANTABLE*
TRILAYER DISSOLVING MICRONEEDLE RIVASTIGMIN TARTRAT**

NUR REZKY AULIA ILYAS
N011 20 1106

Skripsi

sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana

Program Studi Farmasi

pada



Optimization Software:
www.balesio.com

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

SKRIPSI

FORMULASI DAN KARAKTERISASI FISIK *IMPLANTABLE*
TRILAYER DISSOLVING MICRONEEDLE RIVASTIGMIN TARTRAT

yang disusun dan diajukan oleh

NUR REZKY AULIA ILYAS

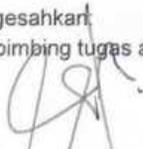
N011 20 1106

Skripsi,

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Sarjana Farmasi pada
tanggal bulan tahun dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan
pada 16 Februari 2024

Program Studi Farmasi
Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin
Makassar

Mengesahkan,
Pembimbing tugas akhir,



Prof. Andi Dan Permana, S.Si.,
M.Si., Ph.D., Apt.
NIP. 19890205 201212 1 002

Mengetahui:
Wakil Dekan Bidang Akademik
dan Kemahasiswaan



Abdul Rahim, S.Si., M.Si.,
Ph.D., Apt.
NIP. 19771111 200812 1 001



PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, skripsi berjudul "Formulasi dan Karakterisasi Fisik *Implantable Trilayer Dissolving Microneedle* Rivastigmin Tartrat" adalah benar karya saya dengan arahan pembimbing (Prof. Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt.). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam daftar pustaka skripsi ini. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa skripsi ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 16 – 01- 2024



Nur Rezky Aulia Ilyas
N011 20 1106



Optimization Software:
www.balesio.com

UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian yang saya lakukan dapat terlaksana dengan sukses dan skripsi ini dapat terampungkan atas bimbingan, diskusi dan arahan dari Prof. Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. sebagai promotor. Saya mengucapkan berlimpah terima kasih kepada beliau. Penghargaan yang tinggi juga saya sampaikan kepada jajaran dosen dan staff Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin atas ilmu, bantuan, dan dukungan yang diberikan dalam menyelesaikan pendidikan. Kepada Badan Amil Zakat Nasional, saya mengucapkan terima kasih atas beasiswa Baznaz yang diberikan selama saya menempuh program pendidikan sarjana. Ucapan terima kasih juga saya ucapkan kepada pimpinan Universitas Hasanuddin yang telah memfasilitasi saya menempuh program sarjana serta para rekan-rekan dalam tim penelitian. Tidak lupa juga saya ucapkan terima kasih kepada sahabat-sahabat saya Jessica Aurelia Gosal, Valent Grace Bittikaka, Nur Awalia, dan Lilis Anggraeni yang telah memberikan dukungan selama saya melaksanakan penelitian hingga selesai. Akhirnya, kepada kedua orang tua tercinta saya, Hj. Nur Asia dan H. Muh Ilyas, saya mengucapkan limpah terima kasih dan sembah sujud atas doa, pengorbanan dan motivasi mereka selama saya menempuh pendidikan. Penghargaan yang besar juga saya sampaikan kepada seluruh keluarga atas motivasi dan dukungan yang tak ternilai.

Penulis,

Nur Rezky Aulia Ilyas



ABSTRAK

NUR REZKY AULIA ILYAS. **Formulasi dan Karakterisasi Fisik *Implantable Trilayer Dissolving Microneedle* Rivastigmin Tartrat** (Dibimbing oleh Andi Dian Permana).

Latar belakang. Rivastigmin merupakan lini pertama pengobatan alzheimer. Sediaan rivastigmin saat ini tersedia dalam bentuk kapsul dan *transdermal patch* yang memiliki kekurangan seperti rendahnya bioavailabilitas obat, menyebabkan gangguan pencernaan, serta iritasi kulit. Oleh karena itu, dibutuhkan suatu sistem penghantaran baru yang mampu menutupi kekurangan tersebut. **Tujuan.** Penelitian ini bertujuan untuk memformulasi dan mengkarakterisasi sistem penghantaran baru rivastigmin, yaitu *implantable trilayer dissolving microneedle* (TDMN) dengan variasi konsentrasi polimer polikaprolakton dan polivinilpirolidon pada lapisan pertama. **Metode.** Penelitian ini dibagi menjadi dua tahap, yakni: 1) formulasi TDMN; 2) karakterisasi fisik TDMN. Analisis data hasil penelitian dilakukan menggunakan *Microsoft Excel*[®] dan diolah menjadi bentuk grafik kemudian dilakukan pendekatan secara statistik. **Hasil.** Hasil formulasi TDMN menunjukkan terbentuknya jarum yang tajam dengan tinggi berkisar $\pm 700 \mu\text{m}$. Dari hasil uji kekuatan mekanik, formula TDMN2 dan TDMN3 memiliki kekuatan mekanik yang adekuat ditandai dengan %reduksi tinggi jarum $< 10\%$. Hasil uji kemampuan penetrasi menunjukkan hanya formula TDMN2 dan TDMN3 yang mampu menembus hingga 4 lapis Parafilm[®] yang merepresentasikan lapisan kulit, akan tetapi formula TDMN2 menunjukkan kemampuan penetrasi yang lebih baik, yaitu sekitar 82% jarum yang dapat berpenetrasi. Sehingga, formula TDMN2 dengan konsentrasi PCL 10% b/b dan PVP K-30 20% b/b pada lapisan pertama merupakan formula yang optimal. Uji lanjutan kemampuan permeasi TDMN2 menunjukkan pelepasan yang berkelanjutan sesuai dengan tujuan pembuatan TDMN. **Kesimpulan.** Konsentrasi polimer polikaprolakton dan polivinilpirolidon pada lapisan pertama mempengaruhi karakteristik fisik TDMN, yang mana formula dengan kode TDMN2 menunjukkan kekuatan mekanik dan kemampuan penetrasi yang baik, serta mampu menembus kulit dan menghantarkan rivastigmin secara berkelanjutan.

Kata Kunci: Rivastigmin; alzheimer; polikaprolakton; polivinil pirolidon; *microneedle*.



Optimization Software:
www.balesio.com

ABSTRACT

NUR REZKY AULIA ILYAS. **Formulation And Physical Characterization of Implantable Trilayer Dissolving Microneedle Rivastigmine Tartrate** (Supervised by Andi Dian Permana).

Background. Rivastigmine is the first line of Alzheimer's treatment. Current preparations of rivastigmine available in capsules and transdermal patches, but have some shortcomings such as low bioavailability, digestive disorders, and skin irritation. Therefore, a new delivery system is needed to cover these shortcomings. **Aim.** This research aims to formulate and characterize a new delivery system for rivastigmine, namely implantable trilayer dissolving microneedle (TDMN) by varying the concentration of polycaprolactone and polyvinylpyrrolidone in the first layer. **Method.** This research was divided into two stages: 1) TDMN formulation; 2) physical characterization of TDMN. Analysis of research data was carried out using *Microsoft Excel*[®] and processed into graphic form and then a statistical approach was carried out. **Results.** Sharp needles with a height of $\pm 700 \mu\text{m}$ were formed. Mechanical strength test findings formulas TDMN2 and TDMN3 have sufficient strength with needle height reduction $< 10\%$. Results of penetration ability also showed that only TDMN2 and TDMN3 were able to penetrate up to 4 layers of Parafilm[®] which represents the skin layer, but TDMN2 showed better penetration ability, which was around 82% of needles that could penetrate. Thus, TDMN2 with a PCL concentration of 10% w/w and PVP K-30 20% w/w in the first layer is the optimal formula. Follow-up TDMN2 permeation tests indicated sustained release, as intended. **Conclusion.** The concentration of polycaprolactone and polyvinylpyrrolidone polymers in the first layer affects the physical characteristics of TDMN, formulas TDMN2 showed good mechanical strength and penetration ability, could penetrate the skin, and release rivastigmine sustained.

Keywords: Rivastigmine; alzheimer's disease; polycaprolactone; polyvinylpyrrolidone; microneedle.



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PERNYATAAN PENGAJUAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI.....	iv
UCAPAN TERIMA KASIH	v
ABSTRAK.....	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN.....	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Teori.....	3
1.3. Tujuan dan Manfaat	7
BAB II. METODE PENELITIAN.....	8
2.1 Tempat dan Waktu	8
2.2 Bahan dan Alat.....	8
2.3 Metode Penelitian	8
BAB III. HASIL DAN PEMBAHASAN	12
3.1 Hasil	12
3.2 Pembahasan	14
BAB IV. KESIMPULAN.....	17
DAFTAR PUSTAKA.....	18
.....	21



DAFTAR TABEL

Nomor urut	Halaman
1. Formula TDMN - RV.....	9
2. Hasil pengukuran tinggi jarum.....	27
3. Hasil uji kekuatan mekanik.....	27
4. Hasil uji kemampuan penetrasi.....	28
5. Hasil uji permeasi <i>ex-vivo</i> TDMN2.....	29
6. Hasil uji permeasi permeasi <i>ex-vivo</i> kontrol DMN.....	31
7. Data analisis statistik uji kekuatan mekanik.....	33
8. Data analisis statistik uji kemampuan penetrasi.....	34
9. Data analisis statistik permeasi <i>ex-vivo</i>	35



Optimization Software:
www.balesio.com

DAFTAR GAMBAR

Nomor urut	Halaman
1. Struktur RV.....	5
2. Pengikatan ACh dan RV ke AChE.....	5
3. Jenis-jenis MN.....	6
4. Susunan TDMN.....	10
5. Uji permeasi <i>ex-vivo</i>	11
6. Visualisasi makroskopis TDMN.....	12
7. Visualisasi mikroskopis TDMN.....	13
8. Hasil pengujian kekuatan mekanik TDMN.....	13
9. Hasil pengujian kemampuan penetrasi TDMN.....	14
10. Hasil pengujian permeasi <i>ex-vivo</i>	14
11. Panjang gelombang maksimum RV.....	22
12. Kurva baku RV.....	22
13. Proses analisis RV.....	37
14. Proses penimbangan bahan untuk formulasi TDMN.....	37
15. Proses pencetakan TDMN.....	38
16. Proses karakterisasi fisik TDMN.....	38
17. Pembuatan grafik hasil menggunakan aplikasi <i>GraphPad Prism</i> [®]	39
18. Pengolahan data hasil penelitian menggunakan aplikasi <i>IBS SPSS</i>	39

statistic[®]



DAFTAR LAMPIRAN

Nomor urut	Halaman
1. Skema Kerja Penelitian.....	21
2. Panjang Gelombang Maksimum dan Kurva Baku RV.....	22
3. Perhitungan.....	22
4. Tabel Hasil Evaluasi.....	27
5. Data Hasil Analisis Statistika.....	33
6. Dokumentasi Penelitian.....	37



DAFTAR SINGKATAN

Lambang/singkatan	Arti dan penjelasan
μ	mikro
AChE	<i>acetylcholinesterase</i>
AChEI	<i>acetylcholinesterase inhibitors</i>
BuChE	<i>butyrylcholinesterase</i>
DMN	<i>dissolving microneedle</i>
MN	<i>microneedle</i>
PCL	polikaprolakton
PLA	poli asam laktat
PVA	polivinil alkohol
PVP	polivinil pirolidon
RV	rivastigmine tartrat
TDMN	<i>implantable trilayer dissolving microneedle</i>



Optimization Software:
www.balesio.com

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Alzheimer merupakan penyakit *neurodegenerative* yang umumnya menyerang lansia di atas usia 65 tahun. Penyakit ini terjadi akibat adanya kerusakan saraf pada otak sehingga fungsi dasar tubuh seperti memori, bahasa, berpikir, dan kemampuan kognitif lainnya menjadi menurun (Sianturi, 2021). Hingga saat ini, penyebab pasti dari penyakit alzheimer belum diketahui, akan tetapi penyakit ini dikaitkan dengan adanya penumpukan protein *beta-amyloid* yang membentuk plak pada jaringan otak dan menstimulasi kematian sel saraf (Sianturi, 2021; Yan *et al.*, 2020). Pada tahun 2022, *Alzheimer's Disease International* melaporkan jumlah kasus penderita alzheimer di Indonesia telah mencapai 1,2 juta kasus dan diperkirakan akan meningkat menjadi 4 juta kasus pada tahun 2050 (Alzheimer Disease Report, 2022).

Sebagai lini pertama dalam terapi alzheimer, terdapat donepezil dan rivastigmin (RV) yang merupakan obat golongan *acetylcholinesterase inhibitors* (AChEI) yang telah diakui efektifitasnya dalam pengobatan penyakit alzheimer dan dijadikan sebagai standar perawatan (Yan *et al.*, 2020). Dibandingkan dengan obat AChEI lainnya, RV bekerja secara *brain-selective* dan mampu menghambat aktivitas dua tipe enzim kolinergik sekaligus yaitu *acetylcholinesterase* (AChE) dan *butyrylcholinesterase* (BuChE) yang memberikan keunggulan dan kemanjuran yang lebih lama dalam terapi penyakit alzheimer (Nguyen *et al.*, 2023).

Secara komersial, RV saat ini tersedia dalam bentuk kapsul dan transdermal *patch*. Namun, penggunaan RV secara per oral dapat menyebabkan efek samping gangguan gastrointestinal berupa mual dan muntah serta bioavailabilitas obat yang rendah akibat *first pass effect* (Marisa & Guimarães, 2021). Sementara, penggunaan *transdermal patch* secara berulang setiap harinya dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan iritasi pada kulit (Vora *et al.*, 2021). Penyakit kronis seperti alzheimer membutuhkan pengobatan dalam jangka waktu yang panjang sehingga dibutuhkan sistem penghantaran obat yang mampu meningkatkan kepatuhan pasien dan memberikan efikasi terapi, contohnya seperti pelepasan secara berkelanjutan. Salah satu sediaan yang mampu menutupi kekurangan sediaan sebelumnya dan memberikan pelepasan berkelanjutan pada obat adalah *microneedle* (MN) (Eum *et al.*, 2021; 23).

Beberapa tahun terakhir, MN telah mendapatkan banyak metode baru dalam sistem penghantaran obat secara tersusun atas jarum mikro berukuran 200-800 μm (Zhao *et al.*, 2021). Ketika dimasukkan pada kulit, MN akan menembus stratum korneum



tanpa menyebabkan rasa sakit dan menghantarkan obat ke tubuh secara sistemik (Vora *et al.*, 2021). Formulasi MN telah berkembang dari waktu ke waktu, seperti formulasi pelepasan berkelanjutan (Yang *et al.*, 2022).

Beberapa penelitian telah dikembangkan pada sistem penghantaran RV dalam MN untuk menutupi kekurangan pada sediaan yang telah ada. Pada tahun 2020, Kitagawa *et al.* memformulasikan RV dalam sediaan *hollow microneedle*, sementara pada tahun 2021, Guimaraes *et al.* memformulasikan RV dalam sediaan *hydrogel microneedle*. Namun, kedua sediaan MN ini masih memiliki kekurangan, seperti meninggalkan residu jarum yang tajam setelah penggunaannya sehingga berpotensi dalam menurunkan kenyamanan pasien, serta belum mampu melepaskan RV secara berkelanjutan yang dapat meningkatkan efikasi terapi alzheimer (Kitagawa *et al.*, 2020; Marisa & Guimarães, 2021).

Salah satu jenis terbaru MN adalah *dissolving microneedle* (DMN) yang terbuat dari biopolimer yang dapat terdegradasi setelah terkena cairan interstisial kulit, meminimalkan infeksi, memungkinkan penggunaan sendiri, serta tidak meninggalkan residu jarum yang tajam, sehingga mampu meningkatkan kenyamanan dan kepatuhan pasien (Permana *et al.*, 2020; Paredes *et al.*, 2021). Pelepasan secara berkelanjutan untuk efikasi terapi alzheimer dapat dicapai dengan menggunakan *implantable trilayer dissolving microneedle* (TDMN). Tujuan pembuatan TDMN adalah untuk menghindari pemborosan obat dengan memaksimalkan penyisipan jarum yang mengandung obat dan memberikan efek optimal dalam formulasi sediaan implantasi dan pelepasan berkelanjutan, sehingga mampu meningkatkan efikasi pengobatan alzheimer (Li *et al.*, 2022).

Lapisan pertama TDMN tersusun atas RV yang dicampurkan dengan polimer polivinilpirolidon (PVP) yang memberikan kekuatan mekanik pada jarum dan polimer polikaprolakton (PCL) yang terurai secara perlahan sehingga memberikan pelepasan RV secara berkelanjutan (Mangang *et al.*, 2023).

PCL adalah polimer sintesis berkekuatan tinggi, biokompatibel, dan umumnya digunakan untuk bahan implan farmasi karena bentuknya yang sederhana dan profil biodegradasi yang lambat. Penelitian-penelitian sebelumnya telah membuktikan bahwa polimer PCL dapat memfasilitasi implantasi obat untuk mencapai pelepasan secara berkelanjutan (Huo *et al.*, 2021; Mangang *et al.*, 2023). Sementara PVP adalah polimer sintesis yang biokompatibel, non-toksik, inert, dan larut air. PVP memiliki kekuatan mekanik

adanya struktur cincin rigid sehingga mampu memberikan

yang adekuat pada formulasi MN (Mangang *et al.*, 2023).
dua terdiri atas campuran polimer polivinil alkohol (PVA) dan
larut setelah terkena cairan interstisial kulit karena sifatnya
campuran polimer PVA-PVP pada formulasi DMN sudah sering
dapat memberikan kekuatan mekanik serta kemampuan



penetrasi yang baik pada MN (Cheng *et al.*, 2022). Setelah lapisan kedua melarut, lapisan pertama akan tertinggal dan tertanam di dalam kulit dan memaksimalkan pengiriman RV, meminimalkan iritasi, serta melepaskan RV secara berkelanjutan. Lapisan ketiga berupa pelat dasar yang dicetak secara 3D dan terbuat dari poli asam laktat (PLA) digunakan untuk memberikan dukungan dalam kemampuan penetrasi MN (Li *et al.*, 2022; Mangang *et al.*, 2023).

Pada penelitian ini akan dilakukan formulasi TDMN dengan menggunakan 5 formula yang memvariasikan konsentrasi PCL dan PVP pada lapisan pertama kemudian dilakukan evaluasi karakteristik fisik dengan tujuan untuk mengetahui pengaruh konsentrasi polimer dan konsentrasi polimer yang optimal dalam formulasi TDMN serta kemampuannya dalam menghantarkan RV melalui rute transdermal.

1.2 Teori

1.2.1 Definisi alzheimer

Alzheimer adalah jenis demensia yang paling umum dengan menyumbang 60-70% dari 50 juta kasus demensia di seluruh dunia. Alzheimer merupakan penyakit neurodegeneratif pada otak dengan angka kematian yang sangat tinggi dan erat kaitannya dengan faktor genetik dan usia (Chen *et al.*, 2022). Alzheimer umumnya diderita oleh lansia di atas 65 tahun yang ditandai dengan menurunnya kemampuan kognitif seperti penurunan memori episodik yang bersifat permanen, penurunan kemampuan bahasa, dan pemecahan masalah sehingga mengganggu aktivitas sehari-hari dan menurunkan kualitas hidup penderita secara signifikan (Calabrò *et al.*, 2021; Sianturi, 2021).

1.2.2 Neuropatologi alzheimer

Penyebab pasti dari penyakit alzheimer belum diketahui dengan jelas hingga saat ini. Gambaran patologis alzheimer utamanya ditandai dengan adanya pengendapan plak pada korteks serebral dan hipokampus, rusaknya sel-sel neuron pada otak yang berperan dalam kemampuan kognitif sehingga tidak dapat berfungsi normal, dan defisiensi asetilkolin (Sianturi, 2021). Saat ini, terdapat beberapa hipotesis mengenai alzheimer, seperti hipotesis kolinergik, hipotesis beta amiloid, dan hipotesis hiperfosfolirasi protein tau.

Akumulasi beta amiloid ($A\beta$) telah diduga menyebabkan kematian neuron melalui sejumlah mekanisme. Dimulai dengan perubahan pembelahan *presenilin* (*APP*), protein integral pada membran plasma, oleh β -sekretase yang menghasilkan fibril $A\beta$ yang tidak larut. $A\beta$ mengalami oligomerisasi kemudian berdifusi ke celah sinaps dan ke dalam sinaptik. Akibatnya, terjadi polimerisasi $A\beta$ menjadi fibril yang tidak larut dan beragregasi menjadi plak. Plak merupakan deposit



protein yang tidak larut dan berada di sekitar neuron. Pada penyakit alzheimer, plak terbentuk di hipokampus dan area korteks serebral lainnya yang berperan dalam kemampuan berfikir dan membuat keputusan. Ketika terjadi penumpukan A β , maka kinase akan banyak dilepaskan dan bereaksi dengan protein tau yang menyebabkan terjadinya hiperfosforilasi. Hiperfosforilasi ini kemudian menyebabkan oligomerisasi dan beragregasi menjadi *neurofibrillary tangles* yang berkontribusi terhadap kematian neuron (Tiwari *et al.*, 2019).

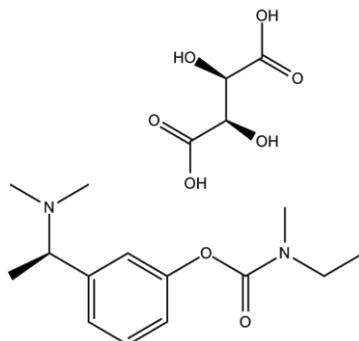
1.2.3 Pengobatan alzheimer

Perawatan yang ditujukan untuk menekan akumulasi A β dan hiperfosforilasi tau telah diajukan. Akan tetapi, hasil menunjukkan kegagalan dalam efek yang diberikan sehingga diberhentikan setelah uji klinis fase II atau III. Pilihan pengobatan farmakologis saat ini yang digunakan pada terapi alzheimer tidak dapat memulihkan kerusakan yang terjadi, melainkan hanya memulihkan neurotransmisi yang terganggu akibat kerusakan neuron kolinergik. Saat ini, terdapat dua kelas yang disetujui untuk menurunkan gejala dalam terapi alzheimer yaitu *asetilkolinesterase inhibitor* (AChEI) dan antagonis reseptor asam N-metil-D-Aspartat (NMDA) (Marisa & Guimarães, 2021).

Rivastigmin. Salah satu faktor yang dianggap memiliki peran penting dalam penyakit alzheimer adalah enzim asetilkolinesterase (AChE) yang dapat menghidrolisis neurotransmitter utama asetilkolin (ACh) menjadi kolin dan asam asetat. Terdapat beberapa obat golongan AChEI yang disetujui dalam pengobatan alzheimer yaitu donepezil, galantamin, dan rivastigmin (Koly *et al.*, 2023).

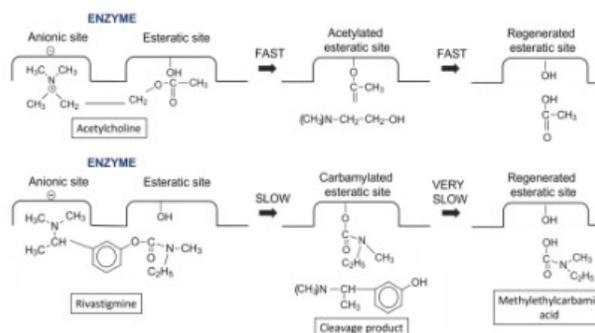
Rivastigmin sebagai obat AChEI diharapkan dapat mengurangi laju degradasi ACh oleh AChE di celah sinaptik. Rivastigmin yang umumnya digunakan dalam pengobatan alzheimer adalah bentuk garamnya yaitu rivastigmin tartrat (RV) yang bersifat lebih mudah larut. RV digunakan dalam pengobatan alzheimer ringan hingga sedang dengan cara meningkatkan konsentrasi ACh di otak yang merupakan neurotransmitter utama, sehingga defisit kolinergik dapat diatasi dan memperbaiki gangguan kognitif pada penderita alzheimer (Marisa & Guimarães, 2021). RV merupakan senyawa karbamat yang bekerja selektif pada otak dan memiliki keunggulan dibanding obat golongan AChEI lainnya dengan menunjukkan penghambatan dua enzim kolinergik sekaligus, yaitu AChE dan BuChE yang berperan dalam hidrolisis ACh. Rivastigmin memberikan manfaat lebih pada peningkatan kognitif penderita alzheimer (Koly *et al.*, 2022).





Gambar 1. Struktur RV (Marisa & Guimarães, 2021)

AChE memiliki dua situs pengikat ACh, yaitu situs anionik dan situs esteratik. Pengikatan ACh oleh AChE mengarah ke degradasi neurotransmitter menjadi asam asetat dan kolin. RV akan menghambat terjadinya hidrolisis ini dengan mengikat AChE dengan cara yang mirip dengan ACh selama lebih dari 10 jam. Akhirnya, RV akan dihidrolisis meninggalkan situs esteratis karbamilasi dan menghasilkan produk sampingan yang dapat dieksresikan oleh tubuh dalam waktu 2 jam (Marisa & Guimarães, 2021).



Gambar 2. Pengikatan ACh dan RV ke AChE (Marisa & Guimarães, 2021)

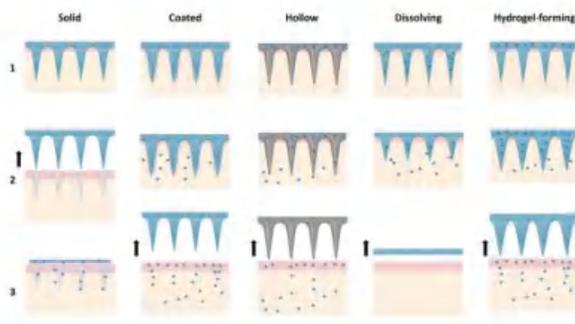
Secara komersial, RV tersedia dalam bentuk kapsul dan *transdermal patch*. Akan tetapi, kedua sediaan RV ini memiliki keterbatasan. Pemberian RV secara per oral menghasilkan bioavailabilitas yang rendah (36%) akibat adanya *first pass metabolism*, serta tingginya laporan pasien terkait efek samping gastrointestinal yang dihasilkan seperti mual, muntah, dan diare. Oleh karena itu, penderita alzheimer mulai beralih ke penggunaan *transdermal patch* RV yang memiliki bioavailabilitas obat dan mengurangi efek samping. Akan tetapi sediaan ini memerlukan jumlah obat yang lebih banyak untuk mencapai konsentrasi plasma yang diinginkan. Selain itu, sediaan ini mengharuskan pengaplikasian yang lama yaitu 24 jam dan harus diulang setiap harinya di daerah yang sama, sehingga



menyebabkan kulit pasien menjadi iritasi dan menurunkan kenyamanan pasien (Guimarães *et al.*, 2022).

1.2.4 Microneedle (MN)

Pada tahun 1970-an, MN diperkenalkan sebagai sistem baru yang digunakan untuk meningkatkan dan mendukung pemberian obat secara transdermal. MN adalah sediaan yang tersusun atas jarum berukuran mikro yang bervariasi mulai 100 hingga 1000 μm , sehingga dapat menghantarkan obat secara efektif dengan menembus stratum korneum tanpa mencapai saraf dan pembuluh darah. Dengan demikian, penggunaan MN memberikan invasif minimal dan tidak menimbulkan rasa sakit serta pendarahan, sehingga dapat meningkatkan kenyamanan pasien. MN memberikan ketersediaan hayati obat yang lebih tinggi dibanding pemberian obat secara per oral karena tidak melewati *first pass metabolism* pada hati. Selain itu, pasien dapat dengan mudah mengaplikasikan MN secara mandiri, sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien (Elim *et al.*, 2023). MN terbagi menjadi 5 jenis umum yaitu *solid*, *coated*, *hollow*, *dissolving*, dan *hydrogel-forming* MN (Marisa & Guimarães, 2021).



Gambar 3. Jenis-jenis MN (Marisa & Guimarães, 2021)

Formulasi MN dari waktu ke waktu telah banyak mengalami perkembangan, salah satunya dalam formulasi pelepasan secara berkelanjutan. Pelepasan berkelanjutan ini dibutuhkan untuk meningkatkan efikasi dari pengobatan penyakit kronik seperti alzheimer yang membutuhkan terapi dalam jangka waktu panjang (Yang *et al.*, 2022). Untuk memfasilitasi implan pada TDMN, maka lapisan kedua dibuat dapat melarut (*dissolve*). *Dissolving microneedle* (DMN) terbuat dari polimer yang dapat melarut setelah terkena kulit, sehingga tidak meninggalkan residu jarum yang tajam (Marisa & Guimarães, 2021).

Polikaprolakton (PCL)

Polikaprolakton (PCL) yang dapat terurai secara hayati telah digunakan dalam formulasi sediaan MN dengan pelepasan berkelanjutan, salah satunya adalah polikaprolakton. PCL



adalah polimer sintesis yang memiliki bentuk yang sederhana, memiliki kekuatan mekanik yang tinggi, bersifat biokompatibel, dan *biodegradable*. PCL umumnya digunakan sebagai bahan implan dalam formulasi farmasi karena bentuknya yang sederhana dan sifatnya yang terurai secara lambat. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa PCL dapat memfasilitasi implantasi untuk pelepasan obat secara berkelanjutan (Eum *et al.*, 2021).

1.2.6 Polivinil pirolidon (PVP)

PVP adalah polimer sintesis bersifat biokompatibel, non-toksik, inert, pH stabil, dan telah banyak digunakan dalam formulasi MN. PVP memiliki kelarutan yang baik dalam air dan pelarut organik. PVP dibedakan berdasarkan berat molekulnya (MW), yang diwakili dengan nilai-K. Viskositas PVP meningkat seiring dengan MW yang dimiliki, namun kelarutannya menurun. PVP memiliki kekuatan mekanis yang baik dengan adanya struktur cincin yang rigid. Kekuatan mekanik PVP bervariasi berdasarkan konsentrasi dan MW. PVP dengan MW > 10.000 Da memberikan kekuatan mekanik yang baik yang dibutuhkan untuk penetrasi kulit. PVP K-30 dengan MW 50.000 Da telah banyak digunakan dalam formulasi MN dan menunjukkan kekuatan mekanik yang baik sehingga mampu membantu penetrasi MN melalui kulit (Mangang *et al.*, 2023).

1.3 Tujuan dan Manfaat

1.3.1 Tujuan

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

1. Untuk mengetahui pengaruh konsentrasi polimer PCL dan PVP pada lapisan pertama terhadap karakteristik fisik TDMN
2. Untuk mengetahui berapa konsentrasi optimal polimer PCL dan PVP pada lapisan pertama yang dapat memberikan karakteristik fisik yang baik pada TDMN yang dihasilkan.

1.3.2 Manfaat

Berdasarkan tujuan tersebut, penelitian ini dapat memberikan manfaat berupa:

1. Ilmu pengetahuan bagi mahasiswa Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

2. Menjadikan penelitian selanjutnya. Dengan adanya penelitian ini, yang dicanangkan dapat dikembangkan lebih lanjut melalui penelitian seperti uji pelepasan *in-vitro* dan farmakokinetik *in-vivo* dikembangkan menjadi suatu sistem penghantaran baru RV.

