

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hepatocellular carcinoma (HCC) merupakan salah satu komplikasi penyakit utama yang disebabkan oleh hepatitis C. Risiko penyakit ini dapat meningkat 15 hingga 20 kali lipat pada pasien yang didiagnosis terinfeksi virus hepatitis C (VHC) kronis (Kramer dkk., 2022). Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) (2018) melaporkan sekitar 50 juta orang menderita penyakit hepatitis C dengan kematian mencapai 300 ribu orang setiap tahun. Di Indonesia sebanyak 1,6 juta kasus hepatitis C dengan kematian akibat penyakit ini diperkirakan akan terus meningkat hingga tahun 2040 melampaui kematian akibat *Acquired Immune Deficiency Syndrome* (AIDS), malaria, dan tuberkulosis (Guntipalli dkk., 2021; Riskesdas, 2018).

Sofosbuvir (SOF) merupakan obat lini pertama dalam terapi hepatitis C kelas *direct acting antivirals* inhibitor nukleosida (Wang dkk., 2022). SOF bekerja sebagai analog nukleosida yang menghambat VHC dengan tingkat resistensi yang rendah dan memiliki risiko efek samping yang lebih kecil dibandingkan obat dari kelas yang sama, seperti desabuvir. Saat ini, SOF hanya tersedia dalam bentuk sediaan tablet dengan permeabilitas yang rendah dan bobot molekul besar, sehingga menyebabkan rendahnya akumulasi SOF di hati yakni hanya sekitar 26,94% (Naguib dkk., 2020). Selain itu, P-glikoprotein (p-gp) di usus juga menghambat absorpsi SOF, sehingga menurunkan konsentrasi SOF di hati (Mohsen dkk., 2022).

Konsentrasi SOF yang rendah di hati dapat diatasi menggunakan galaktosa sebagai *transporter* yang membantu absorpsi SOF. Namun, penggunaan galaktosa terbatas pada penderita galaktosemia karena menyebabkan efek samping berupa penumpukan metabolit di hati dan ginjal (Naguib dkk., 2020). Selain itu, penggunaan galaktosa belum mampu mengatasi absorpsi SOF yang dipengaruhi oleh p-gp di usus. Oleh karena itu, untuk meningkatkan penyerapan SOF di usus, dikembangkan kombinasi SOF dan verapamil sebagai inhibitor p-gp (Mohsen dkk., 2022). Namun, kombinasi SOF dengan obat antiaritmia seperti verapamil dapat menyebabkan efek samping berupa perlambatan denyut jantung (Yao dkk., 2022). Salah satu teknologi yang dikembangkan dan telah terbukti mampu mengatasi permasalahan absorpsi obat di usus adalah *luminal unfolding microneedle injector* (LUMI) (Abramson dkk., 2019). Akan tetapi, sistem



degradable, sehingga berbahaya bagi tubuh. Oleh karena itu, lebih aman dan efektif untuk menghantarkan SOF ke hati. *sule microneedles* (LUCAMs) merupakan inovasi menjanjikan tasi permasalahan SOF. LUCAMs dirancang agar dapat larut usus. LUCAMs terdiri dari tiga bagian yaitu kapsul, *branch*, *needle* (DMN) yang terbuat dari polimer *biocompatible* dan gga lebih aman untuk tubuh. DMN mampu berpenetrasi pada

mukosa usus dan terhindar dari efluks p-gp, sehingga dapat menghantarkan SOF dan meningkatkan akumulasi obat di hati. Pengujian hipotesis ini dapat dibuktikan dengan melakukan berbagai evaluasi untuk memastikan DMN yang dikembangkan dapat meningkatkan akumulasi SOF di hati.

1.2 Rumusan Masalah

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

1. Bagaimana mengembangkan formula DMN terintegrasi SOF dengan karakteristik yang baik?
2. Bagaimana profil permeasi secara *ex vivo* dari DMN terintegrasi SOF?

1.3 Tujuan Penelitian

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

1. Memperoleh formula DMN terintegrasi SOF dengan karakteristik yang baik
2. Memperoleh profil permeasi secara *ex vivo* dari DMN terintegrasi SOF



BAB II

METODE PENELITIAN

1.1 Tempat dan Waktu

Penelitian dilaksanakan selama 4 bulan dimulai dari bulan April hingga Agustus 2024 di Laboratorium Farmasetika, Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin.

1.2 Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan adalah alat-alat gelas, aparatus difusi Franz, *centrifuge* (D1008, Dlab[®], Dlab Scientific, Malaysia), mikroskop (Olympus[®] CX23, Jepang), MPatch[™] *Microneedle Template* (tinggi = 700 μm , kemiringan = 500 μm dan dasar = 200 μm ; susunan = 10 jarum x 10 jarum, Micropoint Technologies Pte Ltd, Singapura), spektrofotometer UV-Vis (Dynamica[®], HALO XB-10, Dynamica Scientific Ltd., Hongkong), spektroskopi *fourier transform infrared* (FTIR, AccuTrac-FT/IR 4100[™] Series, UK), dan *x-ray diffraction* (XRD, Rigaku[®], Rigaku Corporation, Inggris).

Bahan-bahan yang digunakan adalah asam klorida, kalium dihidrogen fosfat, natrium klorida, natrium hidroksida, polivinil alkohol (PVA) (BM 31-50 kDa), dan polivinilpirolidon (PVP) (BM 58 kDa) dari Sigma-Aldrich Pte Ltd. (Singapura), dan sofobuvir yang diperoleh dari Pharmaceutical Industries, Alexandria (Mesir).

2.3 Metode Penelitian

2.3.1 Formulasi DMN

Pembuatan DMN dilakukan dengan memvariasikan konsentrasi PVA dan PVP sebagai polimer yang dicampur dengan SOF lalu disentrifugasi selama 20 menit. Campuran selanjutnya dituang ke dalam cetakan kemudian dikeringkan pada suhu 37°C lalu disimpan pada suhu kamar menggunakan silika gel (Syafika dkk., 2023).

Tabel 1. Rancangan Formula DMN

Komposisi %b/b	DMN1	DMN2	DMN3	DMN4	DMN5	DMN6	DMN7
SOF	10	10	10	10	10	10	10
PVP	10	15	20	25	30	15	20
PVA	10	10	10	10	15	15	15
Aquadest	70	65	60	55	45	60	55



1 Mekanik dan Kemampuan Penetrasi DMN

Mekanik DMN dievaluasi menggunakan tiga lapisan Parafilm[®] untuk mensimulasikan ketebalan mukosa usus yang berukuran 750 μm kemudian diberi beban setara 0,4 N selama 30 detik. Perubahan diamati menggunakan mikroskop cahaya kemudian dihitung menggunakan persamaan 1. Selanjutnya, kemampuan penetrasi DMN dihitung

berdasarkan jumlah lubang yang terbentuk pada setiap lapisan Parafilm® menggunakan persamaan 2 (Fitri dkk., 2022).

$$\text{Pengurangan tinggi jarum (\%)} = \frac{\text{tinggi sebelum uji} - \text{tinggi setelah uji}}{\text{tinggi sebelum uji}} \times 100\% \quad (1)$$

$$\text{Kemampuan Penetrasi (\%)} = \frac{\text{total lubang lapisan n}}{\text{total lubang pada seluruh lapisan}} \times 100\% \quad (2)$$

2.3.3 Karakterisasi DMN Menggunakan FTIR dan XRD

Formula optimum DMN, polimer *blank* DMN, dan SOF murni disiapkan untuk dikarakterisasi menggunakan spektroskopi FTIR (FTIR, AccuTrac-FT/IR 4100™ Series, UK) dan XRD (XRD, Rigaku Corporation, Inggris). Karakterisasi FTIR dilakukan pada rentang panjang gelombang 4000-400 cm⁻¹ untuk menganalisis interaksi antara zat aktif dan eksipien dalam formula yang digunakan. DMN juga dikarakterisasi menggunakan XRD untuk mengetahui pola difraksi sampel (Ananda dkk., 2021).

2.3.4 Studi Permeasi secara *Ex Vivo*

Studi permeasi *ex vivo* dilakukan dengan menggunakan sel difusi Franz dengan usus sapi sebagai model dan media berupa cairan usus buatan (CUB) (Abramson dkk., 2019). Selanjutnya, jaringan usus sapi diaplikasikan pada kompartemen donor diikuti dengan aplikasi DMN dan *patch* pada mukosa usus. Media CUB dalam kompartemen reseptor kemudian dicuplik dan diganti menggunakan media segar dengan volume yang sama pada interval waktu 0,5; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 12; dan 24 jam. Konsentrasi SOF yang terpermeasi dari DMN dan kontrol *patch* kemudian diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis (Aldawsari dkk., 2023).

2.3.5 Pengolahan dan Analisis Data

Seluruh data yang telah diperoleh selanjutnya dianalisis menggunakan perangkat lunak berupa Microsoft Excel® 2019 (Microsoft Corporation). Seluruh data disajikan dalam bentuk grafik menggunakan GraphPad® Prism9 (GraphPad Software, San Diego, California, USA), kemudian diuji secara statistik menggunakan *One-Way Analysis of Variance* (ANOVA) dan disajikan sebagai rata-rata ± standar deviasi (SD) dan dianggap signifikan secara statistik ketika nilai $p \leq 0,05$.

