

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Alzheimer (ALZ) adalah penyakit kronis yang ditandai dengan penurunan fungsi kognitif, yang umumnya terjadi pada individu berusia di atas 65 tahun. Berdasarkan laporan dari Alzheimer's Disease International (ADI), pada tahun 2016 jumlah penderita ALZ di Indonesia mencapai 1,2 juta kasus dan diproyeksikan meningkat hingga 4 juta kasus pada tahun 2050 (Alzheimer's Disease International, 2022). Tingginya prevalensi ALZ menjadi tantangan dalam mewujudkan kehidupan yang sehat dan sejahtera sebagaimana yang diusung dalam poin ketiga Sustainable Development Goals (SDGs). Salah satu pendekatan farmakologis dalam penanganan penyakit ini adalah penggunaan obat dari golongan asetilkolinesterase inhibitor, seperti rivastigmin (RV). RV memiliki mekanisme kerja selektif terhadap otak dengan menghambat aktivitas AChE dan BuChE, sehingga memberikan efektivitas terapi yang lebih lama dibandingkan pilihan obat lainnya (Sianturi et al., 2021; Ezzat et al., 2021).

Sustainable Development Goals (SDGs) memuat 169 target yang diharapkan akan tercapai pada tahun 2030. Salah satu permasalahan kesehatan yang terjadi di dunia adalah tingginya kasus kebotakan rambut. Sebuah penelitian di tahun 2022 oleh Alkeraye *et al.*, menunjukkan bahwa sebanyak 8,6% orang yang mengalami masalah kerusakan rambut, termasuk kebotakan yang berdampak langsung terhadap kesehatan mental dan kualitas hidupnya. Salah satu masalah kebotakan rambut dengan prevalensi kasus yang tinggi di dunia adalah Alopecia Areata (AA). AA merupakan suatu penyakit kronis yang menyerang autoimun dan ditandai dengan kebotakan pada area tubuh tertentu, utamanya di area kepala (Simakou *et al.*, 2019). Terganggunya sistem imun dari folikel rambut akan menjadi faktor pemicu timbulnya penyakit autoimun lain seperti kanker tiroid, vitiligo, dan lupus eritematosus sistemik (Ardhaninggar *et al.*, 2018). Ketika masalah ini tidak ditangani dengan tepat maka memungkinkan AA juga berkembang menjadi kebotakan total. Di tahun 2021, AA diketahui menyerang 266 juta orang dari total populasi di dunia (Toussi *et al.*, 2021). Lebih lanjut, di tahun 2022, Indonesia menjadi salah satu negara dengan jumlah kasus AA tertinggi, mencapai lebih dari 135 juta dari total kasus kebotakan rambut yang terjadi di tahun tersebut (Legiawati *et al.*, 2022).

Salah satu terapi lini pertama yang disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) untuk pengobatan AA adalah minoxidil (MNX) (Tricarico *et al.*, 2018). MNX bekerja dengan cara membuka saluran kalium, sehingga membran sel mengalami hiperpolarisasi yang memungkinkan oksigen, darah, masuk ke dalam sel-sel folikel dan mempercepat pertumbuhan (Honwanit *et al.*, 2019). Saat ini, MNX tersedia dalam bentuk oral dan topikal. Namun, penggunaan MNX secara oral memiliki bioavailabilitas yang rendah dan dapat meningkatkan risiko efek samping secara tidak terkontrol di berbagai bagian tubuh (Gomolin *et al.*, 2019). Sebuah penelitian oleh Verma *et al.* (2019) menunjukkan bahwa

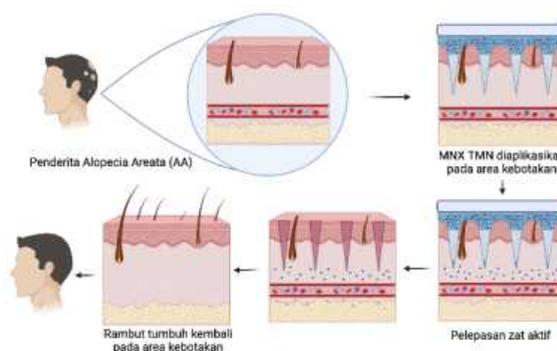


Optimized using
trial version
www.balesio.com

sediaan topikal MNX yang diberikan pada area kebotakan memicu peningkatan frekuensi kerontokan rambut, menimbulkan sensasi terbakar, hingga iritasi pada kulit kepala (Verma *et al.* 2019). Selain itu, MNX topikal hanya terserap sebanyak 1,4% pada kulit kepala normal, serta mudah mengalami kontaminasi selama proses pengaplikasian (Suchonwanit *et al.*, 2019).

Untuk mengatasi masalah yang timbul pada bentuk sediaan sebelumnya, maka penghantaran obat melalui rute transdermal dapat menjadi alternatif solusi penghantaran MNX yang efektif dan efisien. Rute pemberian ini dapat mengatasi efek samping yang timbul dari pemberian obat secara oral dan topikal. Salah satu sediaan yang dapat digunakan untuk menghantarkan MNX melalui rute transdermal adalah *microneedle* (MN). Penghantaran obat menggunakan MN memiliki banyak kelebihan, seperti bersifat lebih efisien, tidak menimbulkan rasa sakit, dapat meningkatkan bioavailabilitas obat, tidak mengalami *first-pass metabolism* dan dapat memberikan efek terapeutik secara cepat dengan dosis yang rendah (Kim *et al.*, 2022).

Di tahun 2022, Kim *et al.* mengembangkan MNX dalam bentuk sediaan MN. Namun, MN konvensional cenderung tidak efektif karena obat berada pada seluruh bagian MN hingga ke bagian *base plate*, sehingga menurunkan jumlah obat yang terpenetrasi masuk ke dalam kulit. Oleh karena itu, riset ini mengembangkan inovasi baru dalam bentuk *trilayer microneedle* (TDMN). TDMN terdiri dari tiga lapis berupa ujung tip yang terenkapsulasi obat, lapis kedua berupa basis bebas obat yang bersifat mudah larut dan lapis ketiga berupa *base plate*. Tujuan dari TDMN adalah untuk memusatkan obat pada ujung tip, sehingga pelepasan obat dapat terkontrol dan memaksimalkan efisiensi penghantaran obat (Li *et al.*, 2022). Riset ini menjadi riset pertama yang memformulasikan MNX dalam bentuk TDMN sebagai peningkatan efektivitas terapi lokal untuk AA.



ambar 1.1. Mekanisme pelepasan MNX dari TDMN
(dibuat menggunakan Biorender.com)



1.2 Rumusan Masalah

- 1.2.1 Bagaimana komposisi formula TDMN yang memiliki karakteristik fisika-kimia yang baik?
- 1.2.2 Bagaimana profil pelepasan dan permeasi MNX dari sistem TDMN?
- 1.2.3 Bagaimana kaitan profil pelepasan *ex vivo* dan potensinya sebagai terapi pada alopecia aerata?

1.3 Tujuan Penelitian

- 1.3.1 Untuk mengetahui komposisi formula TDMN yang memiliki karakteristik fisika-kimia yang baik RV yang dibuat dalam sediaan TDMN
- 1.3.2 Untuk mengetahui profil pelepasan dan permeasi MNX dari sistem TDMN
- 1.3.3 Untuk mengetahui kaitan profil pelepasan *ex vivo* dan potensinya sebagai terapi pada alopecia aerata.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Klinis

- 1.4.1.1 Manfaat dari riset ini adalah untuk menciptakan bentuk inovasi baru dari sediaan transdermal MNX yaitu TDMN sehingga dapat digunakan sebagai pilihan terapi AA yang lebih baik dari terapi AA yang telah ada sebelumnya.

1.4.2 Manfaat Akademis

- 1.4.2.1 Menambah pengetahuan mengenai sediaan transdermal MNX baru yaitu TDMN.
- 1.4.2.2 Menambah ilmu pengetahuan di bidang Farmasi utamanya dalam sistem penghantaran obat berbasis DMN yang dibuat dalam bentuk *trilayer*.



BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Alzheimer (ALZ)

AA adalah kondisi autoimun yang menyerang folikel rambut, menyebabkan kerontokan rambut *non scarring*. Penyakit kulit ini ditandai dengan kerontokan rambut non-jaringan parut dari kulit kepala dan/atau tubuh (Darwin, E., *et al.* 2018). AA dapat berkembang menjadi kondisi yang lebih parah, yaitu hilangnya semua rambut pada kulit kepala (*Alopecia Totalis*) dan kerontokan rambut pada tubuh (*Alopecia Universalis*) (Suchonwanit *et al.*, 2019)

2.2 Rivastigmin (RV)

MINX merupakan derivat dari piperidino-pirimidin dengan struktur kimia 2,6-diamino-4-piperidinopirimidin-1-oksida ($C_9H_{15}N_5O$) yang tersedia dalam bentuk oral dan topical. Minoxidil topical merupakan obat golongan vasodilator, penginduksi jalur sinyal Wnt/ β -catenin. Minoxidil dapat memperpanjang fase anagen atau hanya mengurangi durasi fase telogen atau keduanya (Gupta., *et al.*, 2021). Minoxidil adalah vasodilator arteriol kuat yang membuka kanal kalium yang terletak pada otot polos arteri perifer, sehingga menyebabkan hiperpolarisasi membran sel. Aktivitas saluran K^+ diperlukan untuk perkembangan ke tahap G1 dari siklus sel, oleh karena itu, obat ini memainkan peran kunci dalam proliferasi sel pada tahap awal. Efek positif minoxidil terhadap pertumbuhan rambut disebabkan oleh metabolitnya, minoxidil sulfat, dan enzim sulfotransferase yang terletak pada folikel rambut (Suchonwanit *et al.*, 2019).

2.3 Microneedle (MN)

MN adalah jarum berukuran mikro dengan panjang mencapai 1mm. Keunggulan utama MN meliputi peningkatan permeabilitas obat serta kemampuan untuk mengontrol pelepasan obat. Selain itu, MN dapat menembus lapisan epidermis hingga dermis tanpa menyebabkan rasa sakit, pendarahan, atau infeksi, sehingga memungkinkan obat untuk langsung masuk ke dalam sistem peredaran darah (Vora *et al.*, 2021).

2.4 Trilayer Dissolving Microneedle (TDMN)

Trilayer Microneedles (TMN) merupakan salah satu bentuk *microneedles* yang digunakan untuk rute penghantaran transdermal dengan memasukkan obat ke dalam matriks polimer. TMN akan menembus *stratum corneum*, menyerap cairan interstisial, dan menyebabkan matriks polimer mengembang (Kim *et al.*, 2022). Penggunaan rute transdermal dalam bentuk TMN akan meningkatkan kepatuhan pasien karena tidak menyakitkan dan nyaman saat digunakan. Selain itu, obat yang dihantarkan melalui TMN dapat menghindari *first-pass metabolism* dan mengurangi kebutuhan dosis. (Li *et al.*, 2022).

