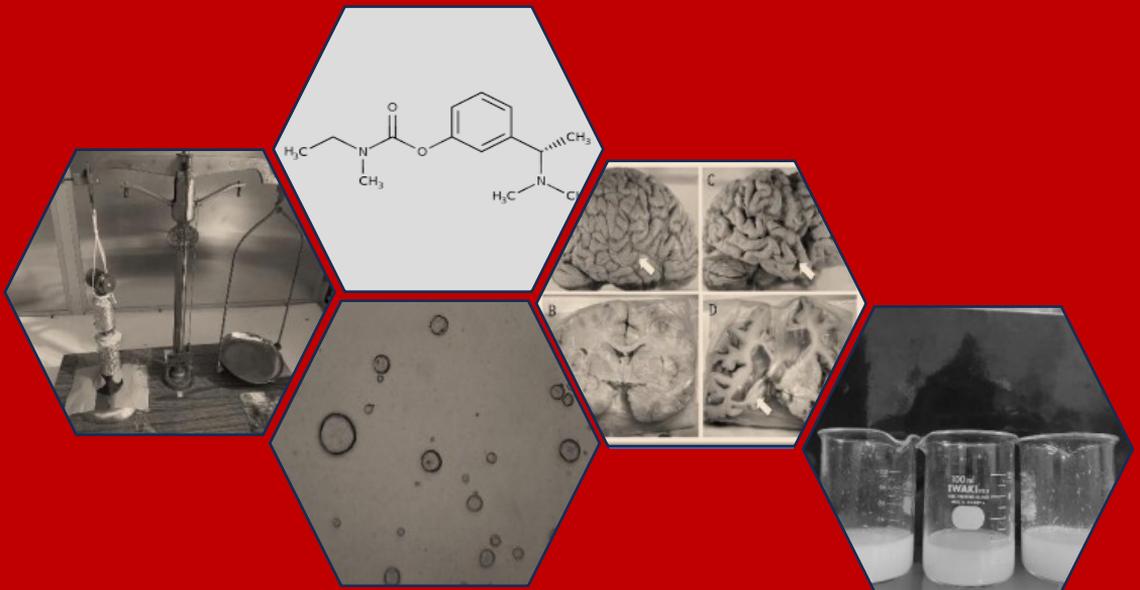


**PENGARUH KONSENTRASI GLISERIL MONOSTEARAT TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIK DAN PROFIL PELEPASAN RIVASTIGMIN TARTRAT
DALAM SEDIAAN INTRANASAL LIPID MIKROSFER**



**JESSICA AURELIA GOSAL
N011201042**

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



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

**PENGARUH KONSENTRASI GLISERIL MONOSTEARAT TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIK DAN PROFIL PELEPASAN RIVASTIGMIN TARTRAT
DALAM SEDIAAN INTRANASAL LIPID MIKROSFER**

**JESSICA AURELIA GOSAL
N011 20 1042**



Optimization Software:
www.balesio.com

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

**PENGARUH KONSENTRASI GLISERIL MONOSTEARAT TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIK DAN PROFIL PELEPASAN RIVASTIGMIN
TARTRAT DALAM SEDIAAN INTRANASAL LIPID MIKROSFER**

JESSICA AURELIA GOSAL
N011 20 1042

Skripsi

sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana

Program Studi Farmasi

pada

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



Optimization Software:
www.balesio.com

SKRIPSI

**PENGARUH KONSENTRASI GLISERIL MONOSTEARAT TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIK DAN PROFIL PELEPASAN RIVASTIGMIN
TARTRAT DALAM SEDIAAN INTRANASAL LIPID MIKROSFER****JESSICA AURELIA GOSAL****N011201042**

Skripsi,

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Sarjana Farmasi pada 13 Agustus 2024 dan
dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan
pada

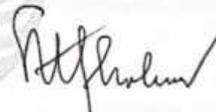
Program Studi Farmasi
Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin
Makassar

Mengesahkan:
Pembimbing Utama



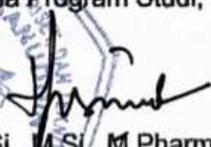
Prof. Andi Dian Permana, S.Si., M.Si.,
Ph.D., Apt.
NIP. 19890205 201212 1 002

Pembimbing Pendamping,



Prof. Dr. Latifah Rahman, DESS.,
Apt.
NIP. 19570615 198403 2 002

Mengetahui:
Ketua Program Studi,


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



PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, skripsi berjudul "Pengaruh Konsentrasi Gliseril Monostearat Terhadap Karakteristik Fisik dan Profil Pelepasan Rivastigmin Tartrat dalam Sediaan Intranasal Lipid Mikrosfer" adalah benar karya saya dengan arahan pembimbing (Prof. Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. dan Prof. Dr. Latifah Rahman, DESS., Apt.). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi manapun. 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, 13 - 08 - 2024

JESSICA AURELIA GOSAL
N011201042



UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji syukur dipanjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang memberikan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik, Maka dari itu, dengan segala kerendahan hati, perkenallah penulis menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Prof. Andi Dian Permana S.Si., M.Si., Ph.D., Apt., selaku dosen pendamping utama yang telah memberikan waktu serta kesempatan bagi penulis dalam membimbing dan mendorong penulis agar tetap semangat selama penulisan skripsi ini
2. Ibu Prof. Dr. Latifah Rahman. DESS., Apt., sebagai pembimbing kedua yang memberikan banyak masukan yang berharga dan juga arahan yang konstruktif untuk penyempurnaan skripsi ini
3. Ibu Dra. Ermina Pakki, M.Si., Apt., dan Ibu Dr. Risfah Yulianty, S.Si., M. Si., Apt., selaku dosen penguji yang telah memberikan masukan kritis dan saran berharga selama ujian skripsi
4. Bapak Ismail, S.Si., M.Si., Apt., selaku dosen pembimbing akademik dan seluruh bapak/ibu dosen yang telah membimbing dan menuntun penulis selama masa studi penulis
5. Ibu dan Almarhum Ayah, sebagai kedua orang tua tercinta yang selalu memberikan doa, dukungan, serta kasih sayang yang melimpah pada penulis sehingga dapat menempuh pendidikan dan menyelesaikan skripsi ini. Tidak lupa juga kepada saudara penulis yang memberikan semangat, bantuan, serta kebersamaan yang berarti disepanjang perjalanan akademik ini. Dukungan serta cinta dari keluarga ialah motivasi terbesar bagi penulis
6. Sahabat penulis, yaitu Aul, Valent, Lilis, Lhiya, Princess, Evelyn, Nayumi, dan Elycka yang senantiasa memberikan semangat dan dukungan selama penulis melaksanakan penelitian hingga selesai,
7. Anugerah Yaumul Ramadhani Aziz dan Alfani Mutiah Mustafaina Kamil yang memberikan bantuan serta masukan yang sangat berarti bagi penulis
8. Semua pihak yang tidak dapat penulis sampaikan satu per satu, namun memberikan bantuan dan dukungan dalam berbagai bentuk dalam penulisan skripsi ini

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna, Dengan kerendahan hati, penulis menerima segala kritik dan saran yang membangun demi penyempurnaan skripsi agar dapat menjadi ilmu yang berguna di masa mendatang.



Penulis,

Jessica Aurelia Gosal

ABSTRAK

JESSICA AURELIA GOSAL, **Pengaruh Konsentrasi Gliseril Monostearat Terhadap Karakteristik Fisik Dan Profil Pelepasan Rivastigmin Tartrat Dalam Sediaan Intranasal Lipid Mikrosfer** (Dibimbing oleh Andi Dian Permana dan Latifah Rahman).

Latar belakang. Rivastigmin (RT) merupakan obat lini pertama yang disetujui FDA untuk Alzheimer yang dapat menyebabkan efek samping gastrointestinal ketika diberikan secara oral. Rute intranasal menjadi rute alternatif yang dapat melewati sawar darah otak sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas. Penelitian ini mengembangkan sistem penghantaran lipid mikrosfer-kitosan dengan menggunakan lipid gliseril monostearat (GMS) untuk meningkatkan stabilitas dan efisiensi penghantaran rivastigmin tartrat. **Tujuan.** Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh variasi konsentrasi gliseril monostearat terhadap karakteristik fisik serta pelepasan rivastigmin tartrat dari lipid mikrosfer-kitosan (LM-K). **Metode.** Penelitian ini dilaksanakan dalam dua tahap yaitu formulasi LM-K dan dilanjutkan dengan pengujian karakteristik fisik serta pelepasan LM-K secara *in vitro*. **Hasil.** Pada pengujian pengukuran partikel, didapatkan ukuran partikel sebesar LM-K1(16,307± 2,304µm), LM-K2 (23,557 ± 1,758 µm), dan LM-K3(33,195 ± 2,997 µm). Efisiensi penjerapan (EE) menunjukkan nilai LM-K1 (81,186 ± 2,556%), LM-K2 (87,245 ± 2,340%), dan LM-K3 (89,959 ± 3,689%). Kekuatan mukoadesif pada LM-K1 (22,242 ± 3,421 Nm⁻²), LM-K2 (54,749 ± 4,526 Nm⁻²), dan LM-K3(79,273 ± 8,085 Nm⁻²). Uji pelepasan *in vitro* menunjukkan pelepasan kumulatif RT sebesar 98,4279 ± 0,694 mg (jam ke-8) untuk RT murni. Sedangkan, uji pelepasan pada LM-K baru mencapai 10,482 ± 0,232 mg (LM-K1), 7,245 ± 1,173 mg (LM-K2) dan 6,655 ± 0,273 mg (LM-K3) pada jam ke-8. **Kesimpulan.** Peningkatan konsentrasi gliseril monostearat dalam LM-K menyebabkan peningkatan ukuran partikel, peningkatan efisiensi penjerapan (EE), peningkatan kekuatan mukoadesif, serta penurunan jumlah pelepasan kumulatif dari rivastigmin tartrat.

Kata Kunci: Rivastigmin; Alzheimer; gliseril monostearat; kitosan; intranasal; lipid mikrosfer.



ABSTRACT

JESSICA AURELIA GOSAL. **Effect of Glyceryl Monostearate Concentration on Physical Characteristics and Drug Release of Rivastigmin Tartrate in Intranasal Lipid Microsphere Formulations** (Supervised by Andi Dian Permana and Latifah Rahman).

Background. Rivastigmine, an FDA-approved first-line treatment for Alzheimer's disease, is associated with gastrointestinal side effects when administered orally. The intranasal route is an alternative route that is capable of bypassing the blood brain barrier, potentially improving bioavailability. In this study, a lipid delivery system of chitosan-coated microspheres with glyceryl monostearate (GMS) has been developed to improve the stability and delivery efficiency of rivastigmine tartrate. **Aim.** This study aimed to analyse the effect of varying glyceryl monostearate concentration on the physical characteristics and drug release of rivastigmin tartrate from lipid microspheres-chitosan (LM-K). **Method.** This study was carried out in two steps: the formulation of LM-K and the characterization of its physical properties and *in vitro* release. **Results.** With the increasing lipid concentration, the particle size increased from LM-K1 ($16.307 \pm 2.304 \mu\text{m}$), LM-K2 ($23.557 \pm 1.758 \mu\text{m}$) and LM-K3 ($33.195 \pm 2.997 \mu\text{m}$). Efficiency entrapment (EE showed values of LM-K1 ($81.186 \pm 2.556\%$), LM-K2 ($87.245 \pm 2.340\%$) and LM-K3 ($89.959 \pm 3.689\%$). The mucoadhesive strength of LM-K1 ($22.242 \pm 3.421 \text{ Nm}^{-2}$), LM-K2 ($54.749 \pm 4.526 \text{ Nm}^{-2}$) and LM-K3 ($79.273 \pm 8.085 \text{ Nm}^{-2}$). The *in vitro* release test showed a cumulative drug release of RT of $98,4279 \pm 0,694 \text{ mg}$ (8th hour) for pure RT. In contrast, the release test on LM reached only $10,482 \pm 0,232 \text{ mg}$ (LM-K1), $7,245 \pm 1,173 \text{ mg}$ (LM-K2) and $6,655 \pm 0,273 \text{ mg}$ (LM-K3) at 8 hours. **Conclusion.** As the lipid concentration in the LM-K increased, the particle size increased, increasing EE, increasing mucoadhesive strength and decreasing drug release of rivastigmine tartate.

Keywords: Rivastigmine; Alzheimer; glyceryl monostearate; chitosan; intranasal; lipid microspheres.



Optimization Software:
www.balesio.com

DAFTAR ISI

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
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Tinjauan Pustaka	2
1.3. Rumusan Masalah	8
1.4. Tujuan Penelitian	9
BAB II. METODE PENELITIAN.....	10
2.1 Tempat dan Waktu	10
2.2 Bahan dan Alat.....	10
2.3 Metode Penelitian	10
BAB III. HASIL DAN PEMBAHASAN	14
3.1 Hasil	14
3.2 Pembahasan.....	20
BAB IV. KESIMPULAN DAN SARAN.....	24
DAFTAR PUSTAKA	25
LAMPIRAN	29



DAFTAR TABEL

Nomor urut	Halaman
1. Formula Lipid Mikrosfer	11
2. Tabel Ukuran Partikel.....	33
3. Hasil Uji Entrapment Efficiency.....	33
4. Hasil Uji Kekuatan Mukoadesif LM	33
5. Hasil Uji Kekuatan Mukoadesif LM -Kitosan	34
6. Uji pelepasan <i>in vitro</i> RT	35
7. Uji pelepasan <i>in vitro</i> LM-K1	35
8. Uji pelepasan <i>in vitro</i> LM-K2	36
9. Uji pelepasan <i>in vitro</i> LM-K3	36
10. Data Analisis Statistik Uji Ukuran Partikel	37
11. Data Analisis Statistik Uji Entrapment Efficiency.....	38
12. Data Analisis Statistik Uji Kekuatan Mukoadesif LM	41
13. Data Analisis Statistik Uji Kekuatan Mukoadesif LM-Kitosan	43



DAFTAR GAMBAR

Nomor urut	Halaman
1. Skema hidrolisis asetilkolin	4
2. Struktur rivastigmin tartrat	4
3. Struktur rongga hidung	5
4. Skema penghantaran obat intranasal	7
5. Transportasi obat melintasi epitelium.....	7
6. Kurva baku RT dalam PBS (A) dan Akuades (B).....	14
7. Visualisasi Mikroskopis dari Lipid Mikropartikel	15
8. Hasil pengujian ukuran partikel LM.....	15
9. Hasil pengujian Entrapment Efficiency.....	16
10. Spektrogram FTIR dari Rivastigmin Murni (A), Physical Mixture (B), Lipid Mikrosfer (C), dan Lipid Mikrosfer-Kitosan (D).....	17
11. Profil pelepasan RT secara <i>in vitro</i>	18
12. Profil pelepasan LM-RT-K secara <i>in vitro</i>	18
13. Perbandingan profil pelepasan RT dan LM-RT-K secara <i>in vitro</i>	19
14. Perbandingan kekuatan mukoadesif pada LM-RT	19
15. Perbandingan kekuatan mukoadesif pada LM-RT-K.....	20
16. Proses Analisis Rivastigmin Tartrat.....	45
17. Proses pengujian EE	45
18. Proses pengujian mukoadesif.....	45
19. Profil pelepasan <i>in vitro</i>	46
20. Analisis grafik menggunakan GraphPad Prism®	46
21. Analisis data menggunakan IBS SPSS Statistic®.....	46



DAFTAR LAMPIRAN

Nomor urut	Halaman
1. Skema Kerja Penelitian.....	29
2. Perhitungan	30
3. Tabel Hasil Evaluasi.....	33
4. Data Hasil Analisis Statistik.....	37
5. Dokumentasi Penelitian	45



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Alzheimer adalah penyakit neurodegeneratif yang menyebabkan kematian saraf dan atrofi otak dengan penyebab yang masih belum diketahui. Alzheimer menyebabkan penurunan kognitif serta perilaku yang menurun secara progresif yang berakibat pada demensia dan kematian (Andrade, 2022). Dilaporkan terdapat 20,3 juta kasus pada tahun 1990 dan mengalami peningkatan 117% pada tahun 2016 yaitu menjadi 43,8 juta kasus. Diperkirakan pada tahun 2050 akan ada 152 juta orang dengan penyakit Alzheimer dan demensia lainnya (Li et al., 2022) Demensia adalah penyebab kematian pada urutan kelima di dunia dan masih belum memiliki pengobatan yang ampuh. Hal ini dikarenakan rute oral yang memiliki banyak keterbatasan seperti bioavailabilitas yang rendah dan metabolisme yang cepat (Fonseca et al., 2021).

Meskipun penyebab masih belum diketahui, terdapat beberapa hipotesis mengenai penyakit alzheimer. Salah satunya adalah defisit neurotransmitter asetilkolin (ACh) yang berperan penting dalam memori. ACh dapat terdegradasi oleh dua kolinesterase, yaitu asetilkolinesterase (AChE) dan butirilkolinesterase (BuChE). Inhibitor asetilkolinesterase (IACHe) dapat mencegah ACh terdegradasi oleh enzim kolinesterase. Rivastigmin adalah obat generasi kedua dari IACHe yang mampu menghambat AChE beserta BuChE (Andrade, 2022)

Pada tahun 2000, rivastigmin tartrat (RT) disetujui oleh FDA (*Food and Drug Administration*) dan diakui sebagai pengobatan untuk alzheimer ringan hingga sedang pada tahun 2006. Sediaan tersedia dalam bentuk kapsul, larutan oral, dan *patch* transdermal. Meskipun pada sediaan oral rivastigmine tartrat dapat diabsorpsi secara cepat dan juga mampu menembus *blood-brain barrier* (BBB), rivastigmin tartrat oral memiliki banyak efek samping pada gastrointestinal seperti mual dan muntah. Pada sediaan *patch*, efek samping yang terjadi adalah reaksi kulit seperti kemerahan dan gatal (Andrade, 2022)

Untuk mengatasi efek samping serta keterbatasan dari rute konvensional, telah diujikan beberapa rute lain yang lebih efektif dan memiliki efek samping yang minimal. Rute intranasal dapat menjadi rute non-invasif dalam menghantarkan obat langsung ke otak dikarenakan dapat melewati BBB serta memiliki onset waktu yang lebih cepat. Selain itu, dapat menghindari metabolisme lintas pertama sehingga bioavailabilitas dari obat (Fonseca et al., 2021). Namun, rute ini memiliki keterbatasan seperti klirens mukosiliar yang menurunkan waktu kontak dengan selaput lendir hidung dan degradasi obat (Boyuklieva & Piliicheva, 2022). Trotta et al., 2018, menjelaskan adanya sistem penghantaran alternatif untuk terapi penyakit neurodegeneratif intranasal. Sistem ini dapat mengatasi keterbatasan fisik dengan mengenkapsulasi molekul obat dalam lipid serta



mengatasi masalah waktu kontak obat dengan menggunakan kitosan sebagai penyalut mikropartikel. Kitosan merupakan polisakarida kationik yang berasal dari alam, yang telah dilaporkan dapat meningkatkan penghantaran obat intranasal dengan sifat mukoadesifnya. Penelitian tersebut membandingkan antara larutan resveratrol dalam kitosan hidroklorida, lipid mikropartikel, dan lipid mikropartikel disalut kitosan melalui pemberian intranasal. Dari hasil pengujian mendapatkan konsentrasi maksimum dalam cairan serebrospinal 60 menit setelah pemberian sebanyak 1,30 ug/mL, 0,79 ug/mL, dan 9,7 ug/mL. Dari hasil ini didapatkan bioavailabilitas tertinggi pada sistem lipid mikropartikel yang disalut dengan kitosan, Namun, belum ada penelitian lanjut yang menggunakan sistem ini dengan menggunakan rivastigmin tartrat.

Pada penelitian sebelumnya oleh Hof et al., 2022 telah menguji beberapa lipid yang sesuai dengan rivastigmin tartrat. Dalam pengujian ini diujikan gliseril monostearat (GMS), kolesterol, asam palmitat, dan asam stearate. Dari pengujian tersebut didapatkan bahwa GMS memiliki kelarutan yang paling tinggi dalam melarutkan rivastigmin tartrat jika dibandingkan dengan lipid lainnya, GMS dalam rute intranasal juga diketahui memiliki biokompabilitas serta keterimaan yang baik.

Meskipun telah diketahui bahwa lipid GMS dalam sistem lipid mikropartikel dapat melindungi molekul obat dari degradasi sehingga meningkatkan stabilitas fisik obat, masih belum ada pengujian pengaruh variasi konsentrasi gliseril monostearat terhadap karakteristik fisik serta profil pelepasan rivastigmin tartrat. Karakteristik fisik terutama pada ukuran partikel memainkan peran penting dalam deposisi partikel dalam rongga hidung (Boyuklieva & Pilicheva, 2022). Maka dari itu, pada penelitian ini rivastigmin tartrat akan dikembangkan dalam sistem penghantaran lipid mikrosfer bersalut kitosan dan menggunakan GMS sebagai lipid.

1.2 Tinjauan Pustaka

1.2.1 Pendahuluan

1.2.1.1 Definisi Alzheimer (ALZ)

ALZ adalah kondisi progresif yang ditandai dengan penurunan fungsi kognitif dan kehilangan memori secara bertahap. Penyakit ini utamanya disebabkan dengan pembentukan plak amiloid, sehingga terjadi kerusakan neuron dan penumpukan beta-amiloid dan *neurofibrillary tangles*. *Neurofibrillary tangles* dapat menyebabkan peradangan di otak dan menyebabkan kematian sel saraf (Kabra & Ramteke, 2021).

1.2.1.2 Etiologi ALZ

Etiologi dari ALZ masih tidak diketahui secara pasti, namun genetik dan lingkungan dipercaya memiliki peran dalam manifestasi ALZ. ALZ dapat muncul pada waktu muncul penyakit tersebut, yaitu *Early-onset Alzheimer's disease* (EOAD) dan *late-onset Alzheimer's disease* (LOAD). EOAD adalah ALZ yang muncul sebelum usia 65 tahun dan hampir semua EOAD bersifat familial yang disebabkan oleh mutasi pada APP, PSEN1 atau PSEN 2. Sementara, LOAD



merupakan ALZ yang terjadi setelah usia 65 tahun dan menyumbang sekitar 95% kasus, serta sebagian besar LOAD bersifat sporadis (Huang, 2020).

1.2.1.3 Patofisiologi ALZ

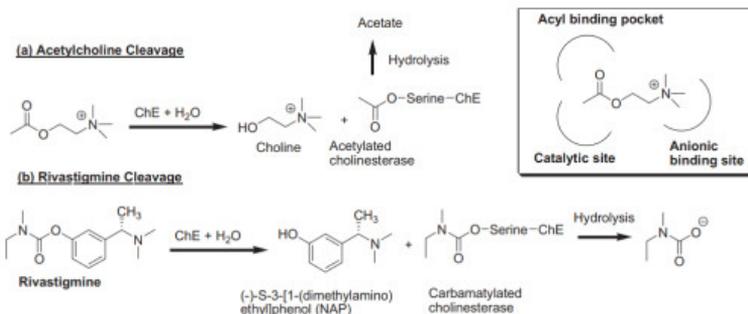
Patofisiologi dari ALZ meliputi kematian saraf, deposisi protein tau, inflamasi, dan akumulasi dari plak amiloid yang menyebabkan pada penurunan kognitif dan atrofi otak (Kumar Thakur et al., 2018). Lesi histopatologi utama ALZ ialah plak amyloid dan *tau neurofibrillary tangles* (NFTs). Plak amiloid atau plak senil tersusun dari fibril peptida yang tidak larut dan tahan terhadap proteolisis yang diproduksi dari pemecahan β -amiloid ($A\beta$). $A\beta$ adalah peptide kecil yang larut dan diproduksi dari pemecahan protein prekursor amiloid (APP) oleh α -sekretase, β -sekretase, dan γ -sekretase. Disfungsi dikarenakan mutasi pada gen APP dapat menghasilkan peningkatan peptida yang tidak terkontrol, sehingga dapat menumpuk dan menghasilkan plak senil yang tidak larut yang terjadi pada tahap awal ALZ. Protein tau adalah protein yang mengikat mikrotubulus dalam sel untuk memfasilitasi transportasi neuron. Tau yang terfosforilasi secara abnormal dapat membentuk fibril yang tidak larut dan terlipat membentuk ikatan intraneuronal, sehingga tau akan terlepas dari mikrotubulus dan mengganggu transportasi dan membentuk *tau neurofibrillary tangles* (NFTs). Kedua ini dapat meningkatkan efek toksik pada neuron dan menghancurkannya secara progresif, dan menyebabkan ketidakseimbangan dari neurotransmitter (seperti asetilkolin dan dopamine) dan defisiensi kognitif pada ALZ (Yiannopoulou & Papageorgiou, 2020).

1.2.1.4 Pengobatan ALZ

Sampai sekarang belum ada obat yang dapat menyembuhkan ALZ. Pengobatan yang ada hanya membantu mengatasi gejala dari ALZ, namun tidak dapat memperlambat progresi dari ALZ. Perawatan yang digunakan saat ini ditujukan untuk menyeimbangkan ketidakseimbangan neurotransmitter. Inhibitor asetilkolinesterase (AChEI) yang disetujui dalam pengobatan ALZ adalah donepezil, galantamin, dan rivastigmine. AChEI meningkatkan ketersediaan asetilkolin (ACh) pada sinaptik dan telah dibuktikan secara klinis dapat menghambat penurunan fungsi kognitif pada penderita ALZ (Yiannopoulou & Papageorgiou, 2020).

Asetilkolin merupakan neurotransmitter yang disekresikan oleh neuron kolinergik yang berfungsi dalam transduksi sinyal berkaitan dengan memori dan kognitif. Dalam berbagai upaya untuk meningkatkan asetilkolin, strategi yang paling berhasil adalah dengan menghambat pemecahan ACh melalui penghambatan enzim asetilkolinesterase (Kumar Thakur et al., 2018). ACh paling banyak dihidrolisis oleh enzim asetilkolinesterase (AChE) dan butirilkolinesterase (BuChE), Kedua enzim ini bekerja cepat pada sinaptik dan menghasilkan kolin dan asetat. AChE berada di otak sedangkan BuChE berada pada sistem saraf tepi dan hati dan jantung (Ruangritchankul et al., 2021).

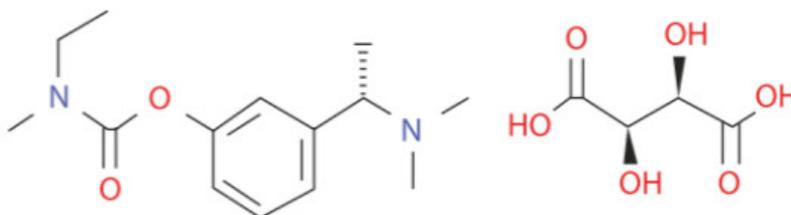




Gambar 1. Skema hidrolisis asetilkolin (Bacalhau et al., 2016)

1.2.1.5 Rivastigmin Tartrat

Rivastigmin telah disetujui untuk didistribusikan pada 1997 oleh FDA dan telah disetujui sebagai terapi lini pertama pada terapi demensia-azlheimer. Rivastigmin merupakan senyawa karbamat yang bekerja dengan *pseudo-irreversible* pada kedua enzim yaitu AChE dan BuChE. Penghambatan kedua enzim ini akan berperan dalam meningkatkan kadar asetilkolin dengan cepat (Andrade, 2022).



Gambar 2. Struktur rivastigmin tartrat (Andrade, 2022)

Rivastigmin biasa memiliki sifat yang hidrofobik jika dibandingkan dengan rivastigmin tartrat. Berat molekul dari rivastigmine adalah 250,34 g/mol. Memiliki pH yang basa dan pKa 8,89. Rivastigmin biasa hanya larut pada H₂O₂ pada pH 1, namun tidak larut pada pH netral (Ezzat et al., 2021).

Rivastigmin tartrat (RT) masuk dalam BCS kelas I, yang memiliki kelarutan dan permeabilitas yang baik. Namun, penggunaan RT masih terbatas dikarenakan memiliki bioavailabilitas yang rendah, penetrasi rendah menembus sawar darah otak, dan memiliki waktu paruh rendah yaitu sekitar 1,5 jam (Arora et al., 2021).

RT berbentuk serbuk kristalin putih yang sangat mudah larut dalam air, larut pada etanol dan asetonitril, sukar larut pada n-oktanol, dan sangat sukar larut dalam diseras dengan baik dari saluran pencernaan dan mencapai 1 jam setelah pemberian oral. Makanan dapat menunda 1,5 jam dan dapat mengurangi C_{max}. Penyerapan dari *patch* memiliki C_{max} lebih lambat dari pemberian oral, dengan C_{max} plasma setelah *patch* pertama diaplikasikan. Lalu, setelah *patch* berikutnya memiliki C_{max} pada sekitar 8 jam. (Sweetman, 2009).

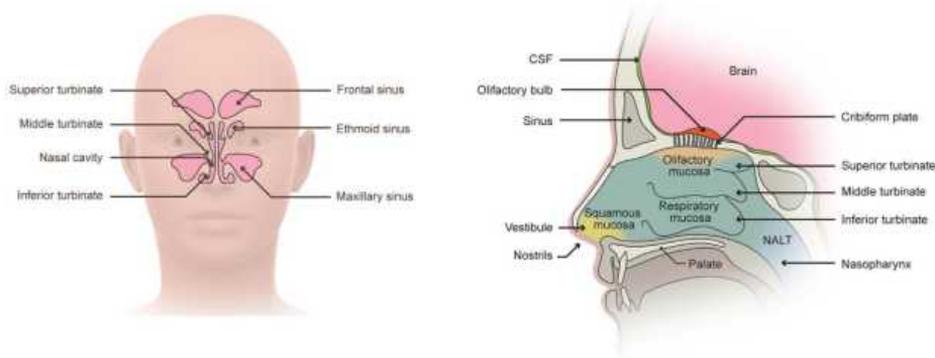


Dosis awal yang diberikan secara oral adalah 1,5 mg yang diberikan dua kali sehari. Selanjutnya, dosis dapat ditingkatkan dengan melihat respon dan toleransi dari pasien. Peningkatan dilakukan sebesar 1,5 mg dua kali sehari dalam interval minimal 2 minggu hingga dosis maksimum 6 mg dua kali sehari. Dosis awal *patch* transdermal adalah 4,6 mg per hari; setelah setidaknya 4 minggu dan jika ditoleransi dengan baik, dosisnya harus ditingkatkan menjadi 9,5 mg per hari (Sweetman, 2009).

1.2.1.6 Rute Intranasal

Pengobatan konvensional yang tersedia untuk penyakit neurodegenerative masih memiliki banyak keterbatasan untuk mencapai efek terapeutik. Hal ini dikarenakan rute tersebut yang tidak dapat melewati sawar darah otak atau *blood-brain barrier* (BBB). Rute intranasal dapat menjadi alternatif untuk menghantarkan obat yang dapat menembus BBB, tidak melewati saluran pencernaan dan juga dapat mengurangi efek samping sistemik (Boyuklieva & Pilicheva, 2022).

1.2.2 Struktur Rongga Hidung



Gambar 3. Struktur rongga hidung (Chung et al., 2023)

Rongga hidung manusia terdiri atas 4 bagian besar: vestibula, region respirasi, region olfaktori, dan jaringan limfatik nasofaring/*nasopharynx-associated lymphatic tissue* (NALT). Bagian belakang terdapat NALT, bagian dari sistem imun pada mukosa berguna dalam mencegah infeksi (Chung et al., 2023).

Bagian vestibula terletak dibelakang lubang hidung dan memiliki rambut hidung yang digunakan untuk menyaring udara. Luas permukaan vestibula kecil dan juga dilapisi dengan sel epitel skuamosa yang tidak sesuai untuk penyerapan obat. (Chung et al., 2023). Bagian vestibula memiliki luas permukaan yang kecil sehingga penyerapan obat di area ini kurang efektif. Oleh karena itu, pengobatan pada bagian

pengobatan lokal (Lofts et al., 2022).

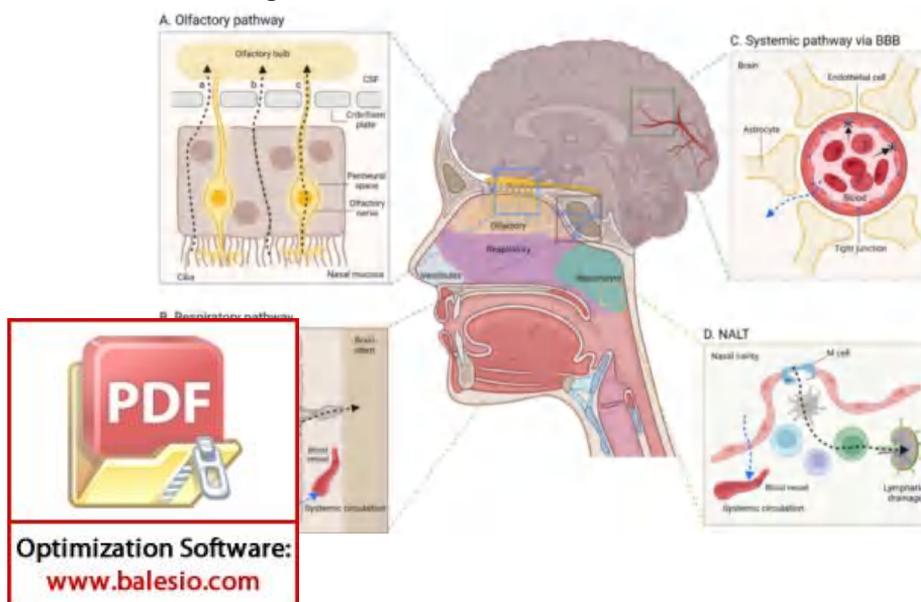
Vestibula terdapat katup hidung (*nasal valve*) yang mengarahkan udara ke region olfaktori, berfungsi dalam mengatur kecepatan dan volume aliran udara selama proses pernapasan. Penyumbatan saluran napas dapat menghambat penyerapan obat yang diinginkan (Hsu & Suh, 2018).



Region respirasi berfungsi untuk menyaring, mengatur suhu (mehangatkan), dan melembabkan udara yang masuk ke paru-paru. Region ini terdiri atas 4 sel berbeda, yaitu sel kolumnar (bersilia dan tidak memiliki silia), sel goblet, dan sel basal. Sel goblet menghasilkan mucus yang terdiri dari musin, immunoglobulin, lisosim, dan air. Sedangkan sel basal adalah sel induk yang dapat menghasilkan sel-sel lain, seperti sel kolumnar dan sel goblet. Sel-sel ini melindungi sistem pernapasan dari patogen yang terhirup dengan melakukan klirens mukosiliar/ *mucociliary clearance* (MCC). MCC ini merupakan mekanisme perlindungan untuk memindahkan patogen asing dan partikel yang terjerap pada mucus epitelium menuju nasofaring untuk ditelan ke dalam saluran pencernaan sehingga menghindari mencapai saluran pernapasan bawah (paru-paru). Pada manusia waktu transit MCC adalah sekitar 15 menit, sehingga hal ini merupakan pertimbangan penting dalam penghantaran intranasal dikarenakan waktu kontak terapeutik dengan epitel nasal dibatasi oleh waktu. Namun, tentunya hal ini dapat diatasi apabila sediaan tersebut dapat menempel pada mukus. Region respirasi ini diperuntukkan pada tujuan sistemik, dikarenakan memiliki luas permukaan yang besar dan memiliki banyak pembuluh darah. Selain sistemik, region ini juga dapat diperuntukkan untuk penghantaran secara langsung obat ke sistem saraf pusat dengan adanya saraf trigeminal (Lofts et al., 2022).

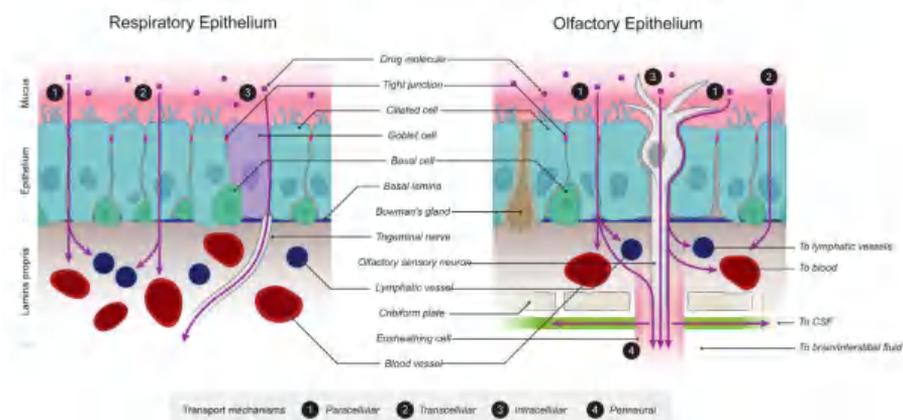
Region olfaktori terletak diatas rongga hidung, yang mencakup sekitar 10% (~ 5-10 cm²) dari total luas permukaan epitel hidung. Wilayah ini terdiri dari beberapa jenis sel termasuk sel basal, sel sustentakular, kelenjar Bowman (olfaktori), dan *olfactory sensory neuron* (OSN). OSN berperan dalam penginderaan dan penghantaran informasi bau ke otak melalui jalur saraf penciuman. Jalur ini melibatkan OSN, lamina propria dan bulbus olfaktori. Jalur ini terbukti berfungsi sebagai rute langsung untuk pengiriman obat ke otak (Lofts et al., 2022).

1.2.3 Jalur Penghantaran Obat melalui Nasal



Gambar 4. Skema penghantaran obat intranasal (Jeong et al., 2023)

Jalur penghantaran obat menuju otak dapat melalui 4 rute utama, yaitu rute olfaktori, rute respirasi, rute sistemik (melalui BBB), dan NALT (*Nasal-Associated Lymphoid Tissue*). Masing-masing rute ini memiliki mekanisme dalam memfasilitasi penyerapan dan pengiriman obat ke otak. Dalam keempat rute ini, dapat terjadi penghantaran obat secara langsung dan tidak langsung ke otak yang ditandai dengan tanda panah berwarna pada Gambar 4. Tanda panah berwarna hitam menandakan penghantaran langsung menuju otak secara langsung tanpa perlu menembus BBB. Tanda panah berwarna biru menandakan penghantaran secara tidak langsung, yaitu dengan melalui sistemik dan menembus BBB. Pada jalur ini diharapkan penghantaran secara langsung dikarenakan memungkinkan obat mencapai target lebih cepat dan efisien. Diantara keempat rute ini, rute olfaktori memiliki potensi terbesar dalam penghantaran obat langsung ke otak (Jeong et al., 2023).



Gambar 5. Transportasi obat melintasi epitelium (Chung et al., 2023)

Penghantaran melalui rute olfaktori dan respiratori, melibatkan 4 mekanisme transportasi dalam menghantarkan obat. Jalur paraselular merupakan penghantaran melalui difusi paraselular, yang terjadi diantara sel epitel. Antar sel ini terdapat *tight junction* yang umumnya tidak dapat dilewati oleh banyak jenis obat, dikarenakan memiliki ukuran kurang dari 15 nm. Jalur transelular merupakan transportasi melalui sel epitel yang melibatkan difusi pasif atau mekanisme transportasi aktif. Jalur intraselular merupakan transportasi obat masuk ke dalam sel epitelium dengan

endocytosis atau pinocytosis. Setelah masuk ke dalam sel, obat dapat diangkut ke arah sistem saraf pusat (SSP) untuk melibatkan transportasi aktif dalam sel, yang memerlukan energi. Jalur perineural merupakan transportasi sepanjang saraf olfaktori atau sepanjang hidung ke SSP, memungkinkan pengiriman langsung ke SSP



1.2.4 Faktor-faktor Penyerapan Obat dari Mukosa Hidung

Terdapat beberapa faktor yang dapat mempengaruhi penyerapan obat dari mukosa hidung, antara lain adalah fisikokimia obat, formulasi, dan fungsi biologis (Brar & Kaur, 2014).

Fisikokimia obat dipengaruhi oleh berat molekul dan ukuran obat, kelarutan dan laju disolusi obat, pKa dan koefisien partisi obat, dan lipofilitas obat. Semakin tinggi berat molekul, maka penyerapan obat akan semakin menurun. Kelarutan obat yang buruk akan mempengaruhi penyerapan melalui mukosa hidung. Konstanta disosiasi asam (pKa) mempengaruhi bentuk ionisasi obat pada pH tertentu. Obat dapat memiliki bentuk ion (bermuatan) atau non-ion (tidak bermuatan) tergantung pada pH lingkungannya. Untuk absorpsi melalui mukosa hidung, obat harus berada dalam bentuk non-ion (tidak bermuatan) karena bentuk ini lebih mudah menembus membran sel. Obat lipofilik dapat diserap baik pada rongga hidung dan menunjukkan profil farmakokinetik yang mirip dengan yang diperoleh setelah administrasi intravena, dan bioavailabilitas nasalnya hampir 100% (Brar & Kaur, 2014).

Formulasi mempengaruhi penyerapan obat, terutama dalam bentuk sediaan yang digunakan, viskositas, dan pemilihan eksipien dan pH dalam formulasi. Viskositas berpengaruh dalam waktu kontak antara obat dengan mukosa, sehingga berpengaruh dalam penyerapan obat. Namun, perlu dipertimbangkan juga rentang viskositas yang digunakan karena viskositas tinggi dapat mengganggu pergerakan silia normal. pH sediaan diatur diantara 4,5-6,5 untuk menghindari iritasi hidung dan juga eksipien yang digunakan perlu diperhatikan agar tidak mengiritasi mukosa hidung (Brar & Kaur, 2014).

Fungsi biologis yang mempengaruhi penyerapan adalah aliran darah, enzim pada hidung, dan kondisi mukosa hidung. Mukosa hidung memiliki suplai darah yang kaya dan menyajikan area permukaan yang besar, menjadikannya lokasi yang diinginkan untuk absorpsi obat. Tingkat aliran darah memainkan peran signifikan dalam absorpsi sistemik obat melalui hidung. Meskipun obat yang diberikan secara nasal dapat menghindari efek lintas pertama gastrointestinal dan hati, obat tersebut masih bisa dimetabolisme secara signifikan di lumen rongga hidung atau selama melewati penghalang epitel hidung karena adanya berbagai macam enzim metabolik di jaringan hidung. Kondisi penyakit mengubah sifat mukosa hidung dan juga viskositas lendir yang memainkan peran penting dalam pembersihan mukosilier (MCC) (Brar & Kaur, 2014).

1.3 Rumusan Masalah

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

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi gliseril monostearat terhadap absorpsi fisik lipid mikrosfer-kitosan?

2. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi gliseril monostearat terhadap absorpsi lipid mikrosfer-kitosan?



1.4 Tujuan Penelitian

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

1. Untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi gliseril monostearat terhadap karakteristik fisik lipid mikrosfer-kitosan.
2. Untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi gliseril monostearat terhadap profil pelepasan lipid mikrosfer-kitosan.

