

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hepatitis C merupakan penyebab utama penyakit hati kronis di seluruh dunia akibat infeksi virus hepatitis C (VHC) (Wang *et al.*, 2020). Penyakit ini dapat menyebabkan komplikasi jangka panjang, seperti sirosis hati, serta menjadi faktor utama *hepatocellular carcinoma* (HCC) (Llovet *et al.*, 2021). Pada tahun 2023, sekitar 58 juta orang diperkirakan hidup dengan infeksi hepatitis C kronis, dengan 1,5 juta kasus baru tiap tahun (Taha *et al.*, 2023). Di Indonesia, Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) memperkirakan terdapat sekitar 1,6 juta kasus Hepatitis C, dengan angka kematian yang diprediksi akan terus meningkat hingga tahun 2040, melampaui angka kematian akibat HIV, malaria, dan tuberkulosis (Islam *et al.*, 2024).

Sofosbuvir (SOF) merupakan obat lini pertama yang digunakan untuk terapi hepatitis C yang termasuk dalam golongan *direct-acting antivirals* dan bekerja dengan menghambat enzim nukleosida NS5B dari VHC (Mohsen *et al.*, 2022). Secara komersial, SOF hanya tersedia dalam bentuk tablet, namun memiliki kekurangan yaitu akumulasi yang rendah di hati (26,94%) akibat permeabilitas yang rendah dan bobot molekul besar (526 kDa), sehingga penyerapannya di mukosa usus terbatas. Selain itu, adanya P-glycoprotein (P-gp) di usus juga menghambat penyerapan SOF (Wang *et al.*, 2020).

Berbagai riset telah dikembangkan untuk mengatasi absorpsi dan rendahnya akumulasi SOF di hati. Pada tahun 2020, Naguib *et al.* menggunakan galaktosa untuk meningkatkan absorpsi SOF, namun terbatas pada penderita galaktosemia karena berisiko menyebabkan penumpukan metabolit di hati dan ginjal serta tidak mengatasi permasalahan P-gp di usus (Naguib *et al.*, 2020). Oleh karena itu, pada tahun 2022, Mohsen *et al.* mengombinasikan SOF dengan verapamil sebagai inhibitor P-gp untuk meningkatkan absorpsi di usus, tetapi kombinasi ini berisiko menyebabkan perlambatan detak jantung karena efek antiaritmia verapamil (Mohsen *et al.*, 2022; Yao *et al.*, 2022). Saat ini, *luminal unfolding microneedle injector* (LUMI) menjadi teknologi yang menjanjikan karena dapat menghantarkan obat langsung ke usus tanpa terhalang P-gp (Abramson *et al.*, 2019). Namun, LUMI masih menggunakan aluminium *elastomeric core* yang tidak terurai dan berpotensi berbahaya bagi tubuh. Oleh karena itu, diperlukan inovasi baru yang lebih aman dan efektif untuk meningkatkan absorpsi dan akumulasi SOF di hati.

Pada penelitian ini, dikembangkan sistem penghantaran SOF menggunakan *microneedles* (LUCAMs). Sediaan LUCAMs terdiri atas tiga yaitu kapsul, *branch*, dan *dissolving microneedle* (DMN). Kapsul ner Eudragit[®], yang memungkinkan pelepasan obat secara larut pada kondisi pH usus (Abramson *et al.*, 2019). Di dalam *branch* dan DMN yang mengandung obat, yang dirancang untuk usus dengan cepat setelah kapsul terlarut. Pengembangan



LUCAMs-SOF menggunakan bahan biokompatibel dan *biodegradable* berupa polimer PVA dan PVP, sehingga lebih aman untuk digunakan.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang rumusan masalah penelitian ini, yaitu:

1. Bagaimana mengembangkan formulasi *branch* dalam bentuk LUCAMs yang optimal?
2. Bagaimana profil pelepasan secara *in vitro* dari sediaan yang dikembangkan?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah, maka tujuan penelitian ini, yaitu:

1. Memperoleh formula *branch* dalam bentuk LUCAMs yang optimal
2. Memperoleh profil pelepasan secara *in vitro* dari sediaan LUCAMs yang dikembangkan



BAB II

METODE PENELITIAN

2.1 Alat dan Bahan

2.1.1 Alat

Alat-alat yang digunakan adalah alat-alat gelas, mesin cetak 3D (Kingroon KP3S 3.0, Shenzhen Kingroon Technology Co, Ltd), mikroskop (Olympus® CX23, Jepang), *orbital shaker* (Optima® OS 752, Japan), spektrofotometer UV-Vis (Dynamica®, HALO XB-10, Dynamica Scientific Ltd., Hongkong).

2.1.2 Bahan

Bahan-bahan yang digunakan adalah asam klorida, kalium dihidrogen fosfat, kapsul, kopolimer asam metakrilat tipe B (Eudragit® S100) dari Evonik Industries AG, Essen (Jerman), natrium 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).

2.2 Metode Penelitian

2.2.1 Pembuatan Cairan Lambung Buatan dan Cairan Usus Buatan

Cairan usus buatan (CUB) pH $6,8 \pm 0,5$ dibuat dengan melarutkan 6,8 g kalium dihidrogen fosfat dalam air suling kemudian ditambahkan 173,5 mL natrium hidroksida. Larutan tersebut selanjutnya diencerkan dengan air suling hingga volume 1 L dan disesuaikan dengan pH yang diinginkan. Media CUB kemudian digunakan sebagai media untuk meniru kondisi usus. Cairan lambung buatan (CLB) dibuat dengan mencampurkan 2 g natrium klorida ke dalam 1 L *aquadest*, kemudian ditambahkan 7 mL asam klorida pekat (36-38% b/b) lalu dihomogenkan, pH CLB kemudian diatur pada pH $2,5 \pm 0,5$ (Farmakope Eropa, 2005)

2.2.2 Formulasi *branch*

Branch dibuat menggunakan campuran polimer PVA dan PVP dengan formula yang berbeda seperti yang ditunjukkan pada **Tabel 1**. Selanjutnya, campuran formula dituang ke dalam cetakan, yang sebelumnya telah dibuat menggunakan mesin cetak 3D. Pertama, bagian 1 dicetak dan dikeringkan. Selanjutnya bagian 2 dicetak pada bagian 1 sebelumnya. Cetakan kemudian dikeringkan pada suhu ruang selama 1-2 hari.

Tabel 1. Rancangan Formula *branch*

Komposisi	Komposisi <i>branch</i> (%b/b)					
	BR1	BR2	BR3	BR4	BR5	BR6
PVA	10	15	20	25	30	35
PVP K 60	15	15	15	15	15	15
	75	70	65	60	55	50
	15	15	15	15	15	15
	85	85	85	85	85	85



2.2.3 Evaluasi *branch*

branch terdiri dari tiga cabang yang dapat terbuka setelah kapsul larut yang disebabkan oleh dua formula terpisah, dengan formula bagian pertama berfungsi untuk memfasilitasi pembukaan cabang. Formula *branch* dievaluasi untuk menentukan kombinasi konsentrasi formula PVA dan PVP yang paling baik untuk menghasilkan *branch* dengan kemampuan membuka yang paling baik. Evaluasi dilakukan dengan cara memasukkan *branch* ke dalam kapsul yang kemudian dimasukkan ke dalam CUB dan diamati. *Branch* dievaluasi dengan mulai menghitung waktu *branch* terbuka setelah kapsul larut.

2.2.4 Preparasi dan Evaluasi *Coating Capsule*

Coating capsule dibuat menggunakan larutan Eudragit® S100. Cangkang kapsul ukuran 00 kemudian dicelupkan ke dalamnya kemudian dikeringkan pada suhu ruang. Larutan Eudragit dibuat dengan mencampurkan polimer Eudragit® S100 ke dalam larutan pengencer 50% yang terdiri dari campuran aseton, isopropanol, dan air yang telah dihomogenizer dan diaduk selama 60 menit. Pada saat yang sama, larutan yang terdiri dari trietil sitrat dan *talk* disiapkan dan ditambahkan ke dalam larutan pengencer 50% dan diaduk selama 10 menit. Kedua larutan tersebut selanjutnya dicampur kemudian ditambahkan ke dalam larutan Eudragit® S100, diaduk selama 5 menit dan kemudian disaring (Abramson *et al.*, 2019). Kapsul yang telah di-*coating* dan tidak di-*coating* selanjutnya dievaluasi dengan cara dimasukkan ke dalam vial yang berisi 10 mL CUB dan CLB dan didiamkan selama 2 jam. Kapsul harus menunjukkan tidak ada tanda-tanda kerusakan atau retak dalam waktu 60-120 menit dalam media CLB tetapi harus melarut dalam waktu 60 menit dalam media CUB.

2.2.5 Uji Pelepasan secara *In Vitro*

Uji pelepasan secara *in vitro* dilakukan dengan menggunakan LUCAMs dengan dan tanpa *coating* yang dimasukkan ke dalam botol Duran® berisi 100 mL CUB dan CLB di atas orbital shaker pada suhu 37°C. Pertama LUCAMs dengan atau tanpa *coating* dimasukkan ke dalam masing-masing botol Duran® yang berisi CLB selama 2 jam kemudian media diekstraksi sebanyak 1 mL setiap 0,5, 1, dan 2 jam. LUCAMs dengan *coating* kemudian dipindahkan ke dalam botol Duran® yang berisi CUB dan diekstraksi kembali pada waktu 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, dan 24 jam. Semua media selanjutnya diukur absorbansinya menggunakan spektrofotometer UV-Vis (Nguyen *et al.*, 2021).

2.2.6 Pengolahan dan Analisis Data

Seluruh data yang telah diperoleh selanjutnya dianalisis menggunakan perangkat lunak berupa Microsoft Excel® 2019 (Microsoft Corporation) dan IBM SPSS (IBM, Armonk, New York, U.S.A). Seluruh data disajikan dalam bentuk grafik menggunakan GraphPad® Prism9 (GraphPad Software, San Diego, CA). Kemudian diuji secara statistik menggunakan *One-Way Analysis of Variance* dan disajikan sebagai rata-rata ± standar deviasi (SD) dan uji secara statistik ketika nilai $p \leq 0,05$.

