

## 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).

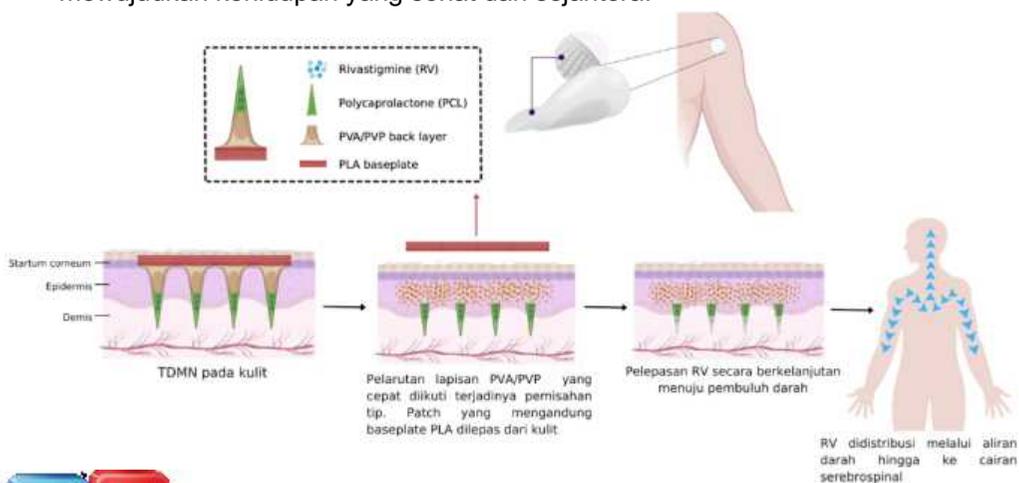
Saat ini, RV tersedia dalam bentuk kapsul dan transdermal patch. Namun, penggunaan oral RV dapat menyebabkan efek samping berupa gangguan pada saluran pencernaan serta bioavailabilitas yang rendah akibat efek lintas pertama (first pass effect). Di sisi lain, pemakaian transdermal patch dalam jangka panjang berpotensi menimbulkan iritasi kulit (Guimaraes et al., 2022). Untuk mengatasi kendala tersebut, metode penghantaran transdermal menggunakan microneedle (MN) menjadi alternatif yang menjanjikan (Vora et al., 2021). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa RV berhasil diformulasikan dalam bentuk hydrogel MN yang memungkinkan penghantaran obat melalui kulit dengan cara yang sederhana, ekonomis, efisien, dan aman (Guimaraes et al., 2022). Namun demikian, hydrogel MN masih memiliki keterbatasan dalam memberikan penghantaran obat yang berkelanjutan (long acting), sehingga efektivitasnya dalam pengobatan jangka panjang untuk penyakit kronis seperti ALZ masih perlu ditingkatkan (Eum et al., 2021; Vora et al., 2020).

Kelemahan dari microneedle (MN) konvensional yang menghasilkan residu jarum tajam serta hydrogel MN dengan profil pelepasan obat yang cepat menjadikan sistem ini kurang efisien untuk terapi penyakit Alzheimer (ALZ). Untuk mengatasi permasalahan ini, diperlukan penelitian yang bertujuan meningkatkan efektivitas terapi ALZ, salah satunya melalui penggunaan *dissolving microneedle* (DMN). DMN dibuat dari biopolimer yang dapat terdegradasi oleh cairan interstisial kulit, sehingga memungkinkan pelepasan obat dan masuk ke dalam sistem tubuh secara sistemik (Paredes et al., 2021; Vora et al., 2020). Ketika diaplikasikan pada kulit, DMN mampu menembus kulit dengan aman tanpa menimbulkan rasa sakit maupun pendarahan, tidak meninggalkan residu jarum tajam, serta dapat digunakan secara mandiri, yang berkontribusi dalam meningkatkan kepatuhan pasien (Vora et al., 2020).



Pengembangan DMN telah dilakukan untuk mengatasi berbagai keterbatasan pada DMN konvensional, seperti dengan menerapkan sistem bilayer dan trilayer DMN (Zhuang et al., 2020). Pada DMN konvensional, distribusi obat terjadi di seluruh bagian MN, sementara hanya bagian ujung (tip) yang dapat menembus kulit, sehingga obat yang terdapat di *baseplate* tidak terserap dan terbuang sia-sia (Tekko et al., 2021; Li et al., 2022). Sistem bilayer DMN telah dirancang untuk mengurangi pemborosan obat, tetapi masih menggunakan polimer yang mudah terdegradasi, seperti HA dan PVP. Oleh karena itu, penelitian ini merupakan yang pertama dalam merancang formulasi rivastigmin (RV) menggunakan *Trilayer Dissolving Microneedle* (TDMN) yang bertujuan untuk mengurangi pemborosan obat dengan meningkatkan penetrasi tip MN serta memberikan efek pelepasan obat yang terkontrol, sehingga dapat meningkatkan efektivitas terapi ALZ dibandingkan DMN konvensional dan bilayer DMN (Li et al., 2022).

Dalam sistem TDMN, RV dienkapsulasi dalam biopolimer *polycaprolactone* (PCL) yang memiliki laju biodegradasi yang lambat. Hal ini memungkinkan tip yang mengandung RV untuk terimplantasi di kulit dan melepaskan obat secara bertahap. Setelah aplikasi, patch pada TDMN dapat dilepas setelah lapisan PVA/PVP larut, meninggalkan PCL-RV yang tertanam di kulit, sehingga dapat meminimalisir risiko iritasi dan memungkinkan penghantaran obat secara berkelanjutan (Li et al., 2022). Mekanisme kerja dari sistem TDMN dijelaskan lebih lanjut pada Gambar 1.1. Diharapkan inovasi TDMN RV dalam penelitian ini dapat meningkatkan efektivitas terapi ALZ dan mendukung pencapaian tujuan ketiga dari Sustainable Development Goals (SDGs), yaitu mewujudkan kehidupan yang sehat dan sejahtera.



Gambar 1.1. Ilustrasi mekanisme kerja sistem TDMN (dirancang dengan Biorender.com)

Salah satu cara mengembangkan formulasi RV yang dibuat dalam sediaan

- 1.2.2 Bagaimana profil pelepasan obat dari formulasi RV yang dibuat dalam sediaan TDMN?
- 1.2.3 Bagaimana menghubungkan profil pelepasan dan profil farmakokinetika pada formulasi RV dalam sediaan TDMN dengan potensi sebagai peningkat efektivitas terapi penyakit ALZ?
- 1.3 Tujuan Penelitian
  - 1.3.1 Untuk mengembangkan formulasi RV yang dibuat dalam sediaan TDMN
  - 1.3.2 Untuk mengetahui profil pelepasan obat dari formulasi RV yang dibuat dalam sediaan TDMN
  - 1.3.3 Untuk menghubungkan profil pelepasan dan profil farmakokinetika pada formulasi RV dalam sediaan TDMN dengan potensi sebagai peningkat efektivitas terapi penyakit ALZ
- 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 RV yaitu TDMN sehingga dapat digunakan sebagai pilihan terapi ALZ yang lebih baik dari terapi RV yang telah ada sebelumnya.
  - 1.4.2 Manfaat Akademis
    - 1.4.2.1 Menambah pengetahuan mengenai sediaan transdermal RV 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)

ALZ adalah penyakit neurodegeneratif yang terjadi akibat akumulasi protein beta-amyloid di jaringan otak. Penumpukan ini menyebabkan pembentukan plak yang mengganggu fungsi saraf otak, berujung pada kematian sel-sel saraf. Kondisi ini ditandai dengan penurunan fungsi kognitif, seperti gangguan memori, bahasa, serta fungsi mental lainnya (Sianturi, 2021).

#### 2.2 Rivastigmin (RV)

RV merupakan senyawa turunan karbamat yang digunakan sebagai terapi farmakologis untuk ALZ dengan mekanisme kerja menghambat enzim *acetylcholinesterase* (AChE) dan *butyrylcholinesterase* (BuChE). RV tersedia dalam bentuk tartrat, berupa bubuk kristal halus berwarna putih hingga putih pucat, dengan berat molekul 400,43 Da. Obat ini dipasarkan dalam bentuk sediaan kapsul dan patch transdermal (Ezzat et al., 2021).

#### 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)

Dissolving microneedle (DMN) adalah jenis microneedle berbahan biopolimer yang larut saat bersentuhan dengan cairan interstisial kulit (Permana et al., 2020). Penggunaan DMN tidak meninggalkan residu jarum tajam dan dapat diaplikasikan secara mandiri, sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien (Vora et al., 2021; Permana et al., 2020). Untuk meningkatkan efektivitas penghantaran obat, DMN dikembangkan dalam bentuk trilayer. Sistem ini memungkinkan penghantaran obat secara transdermal dan intradermal dengan mempercepat waktu aplikasi dan implantasi ujung jarum yang mengandung obat, sehingga dapat memberikan pelepasan obat yang berkelanjutan serta meningkatkan efisiensi terapi. Struktur TDMN terdiri dari tiga bagian utama, yaitu ujung jarum (*tip*) yang mengandung obat, bagian dasar jarum tanpa obat yang dapat larut, serta *baseplate* yang berfungsi sebagai penopang mekanis untuk menjaga stabilitas TDMN (Li et al., 2022).

