

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Osteoporosis merupakan penyakit yang ditandai dengan terganggunya mikroarsitektur tulang, kerusakan jaringan tulang, dan penurunan massa tulang yang dapat menyebabkan peningkatan risiko patah tulang. Seiring bertambahnya usia proses penurunan kepadatan tulang akan semakin menurun (Charder *et al.*, 2023). Prevalensi osteoporosis pada wanita di Indonesia mencapai 23% pada usia 50-70 tahun dan meningkat menjadi 53% pada usia di atas 70 tahun (Kemenkes RI, 2022). Hal ini didukung oleh data *Internasional Osteoporosis Foundation*, lebih dari 30% wanita di seluruh dunia berisiko mengalami patah tulang akibat osteoporosis. Secara global, jumlah kasus patah tulang akibat osteoporosis mencapai sekitar 1,7 juta kasus pertahunnya dan diperkirakan akan terus meningkat hingga mencapai 6,3 juta kasus pada tahun 2050 (Kemenkes RI, 2022).

Osteoporosis pascamenopause terjadi akibat adanya ketidakseimbangan dalam proses *remodeling* tulang. Penurunan kadar hormon estrogen menjadi faktor utama yang memicu peningkatan jumlah dan aktivitas osteoklas menyebabkan proses resorpsi tulang semakin meningkat, dan pembentukan tulang menurun, sehingga massa tulang berkurang (Adejuyigbe *et al.*, 2023). Oleh karena itu diperlukan obat yang mampu meniru efek estrogen pada jaringan tulang yang terindikasi osteoporosis. Salah satu obat yang digunakan adalah raloxifen hidroklorida (RH) hadir sebagai obat yang relevan, terbukti efektif, dan bekerja secara selektif pada jaringan tulang dalam terapi osteoporosis pascamenopause pada wanita (Nagi *et al.*, 2018).

Raloxifen hidroklorida (RH) merupakan golongan *Selective Estrogen Receptor Modulator* (SERM) yang mampu meniru efek estrogen pada jaringan tulang dengan meningkatkan pembentukan tulang dan menghambat resorpsi tulang (Chen *et al.*, 2010). RH termasuk dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II, yaitu memiliki kelarutan yang sangat rendah didalam air, namun permeabilitasnya tinggi. Hingga saat ini, RH hanya tersedia dalam bentuk sediaan tablet oral, yang memiliki bioavailabilitas sangat rendah, yakni sekitar 2% dan melalui metabolisme pertama di hati (Chen *et al.*, 2010; Supriya *et al.*, 2024). Oleh karena itu, diperlukan sistem penghantaran RH yang lebih efektif dalam meningkatkan bioavailabilitasnya.

Berdasarkan permasalahan tersebut, berhasil dikembangkan RH dalam bentuk *smart nanoparticle* (SN-RH) digunakan kombinasi polimer hidroksiapatit (HA) membantu mengarahkan obat agar berikatan dengan matriks tulang, serta polihidroksi etilen glikol-polikaprolakton (PEG-PCL) mendukung pelepasan obat pada kondisi mikro asam akibat aktivitas osteoklas (Szukowska *et al.*, 2021; Dethe *et al.*, 2022). Hasil uji menunjukkan bahwa nilai efesiensi penyerapan (%) formula SN-RH sebesar $79,56 \pm 1,24\%$, berada $>50\%$ sehingga dikategorikan

memiliki efisiensi penyerapan yang baik. Sementara itu, nilai pemuatan obat (%) sebesar $13,53 \pm 1,24\%$, menunjukkan bahwa formula SN-RH memiliki nilai pemuatan obat yang baik yakni $>10\%$ (Permana *et al.*, 2021). Hasil pengukuran partikel SN-RH menunjukkan ukuran sebesar 178,29 nm, ukuran tersebut memenuhi persyaratan optimal untuk partikel dapat menembus membran biologis yakni 100-400 nm (Nowak *et al.*, 2019). Formula SN-RH terbaik diperoleh nilai PDI sebesar 0,202 dan telah memenuhi persyaratan yakni $<0,3$ (Zhang *et al.*, 2025). Hasil SEM SN-RH menunjukkan partikel dengan bentuk bulat dan seragam (Song *et al.*, 2021). Selain itu, profil pelepasan SN-RH setelah 5 jam menunjukkan pelepasan formula SN-RH dengan polimer PEG-PCL yang bersifat pH-responsif melepaskan obat hanya pada kondisi asam (PBS pH 5,0) mencapai 98,6% dan pada kondisi netral (PBS pH 7,4) tidak terjadi pelepasan obat secara signifikan. Hal ini membuktikan bahwa formula SN-RH mampu menghantarkan RH lebih selektif dan terkontrol sesuai kondisi target (Febrianti *et al.*, 2020).

Untuk memaksimalkan sistem penghantaran SN-RH dikembangkan sistem *Dissolving Microstructured* (DMS). Sistem ini terdiri dari jarum mikroskopis bersifat biokompatibel dan *biodegradable*, serta tidak meninggalkan residu pada kulit setelah diaplikasikan karena mampu larut dalam cairan interstisial kulit dan melepaskan obat yang terenkapsulasi di dalamnya (Samma *et al.*, 2024). Riset sebelumnya telah menggunakan sistem *microstructured* (MS) dalam penghantaran RH, namun masih menunjukkan pelepasan obat yang tidak terkontrol dan kurang spesifik pada jaringan tulang, sehingga dapat menyebabkan efek samping tromboemboli (Supriya *et al.*, 2024).

Dalam formulasi DMS, digunakan polimer Polivinil Alkohol (PVA) merupakan polimer bersifat hidrofilik seperti dengan Polivinil Piroolidon (PVP) serta fleksibel. Kombinasi PVA dan PVP memberikan efek sinergis dalam menghasilkan MN yang cukup kuat dalam menembus kulit namun cepat larut dan melepaskan obat secara efektif (Jin *et al.*, 2025). Diharapkan pengembangan sistem ini dapat meningkatkan efektivitas terapi raloxifen hidroklorida (RH) melalui penghantaran *smart targeted* ke jaringan tulang dan pelepasan obat yang optimal pada lingkungan asam akibat osteoporosis serta mengurangi efek samping.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi dari kombinasi PVA dan PVP terhadap karakteristik fisik SN-DMS-RH?
2. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi dari kombinasi PVA dan PVP yang menghasilkan formula SN-DMS-RH optimal?

1.3 Tujuan

1. Untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi dari kombinasi PVA dan PVP terhadap karakteristik fisik SN-DMS-RH
2. Untuk memperoleh konsentrasi dari kombinasi PVA dan PVP yang menghasilkan formula SN-DMS-RH optimal

BAB II METODE PENELITIAN

2.1 Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat-alat gelas (Pyrex®), *centrifuge* (Oregon® LC-04S) , cetakan *microneedle*, mikroskop (Olympus CX23, Japan), oven, sonikator, dan *Scenning Electron Microscopy* (SEM) (SU3900, Hitachi High-Tech's, UK), dan Spektrofotometri UV-Vis (Dynamica® HALO XB-10).

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini agar, *aluminium foil*, metanol, *Smart Nanoparticle* Raloxifene Hydrochloride (SN-RH), Parafilm®, *polyvinyl alcohol* (PVA) dibeli dari Sigma-Aldrich®, *polyvinyl pyrrolidone* (PVP) diperoleh dari Ashland (Kidderminster, Inggris), tablet phosphate-buffered saline (PBS) (Dulbecco A Oxoid®), dan *Water one*.

2.2 Metode Kerja

2.2.1 Formulasi SN-DMS-RH

Formulasi SN-DMS-RH dilakukan dengan metode cetak tuang menggunakan komposisi seperti pada **Table 1**. PVA-PVP terlebih dahulu dilarutkan dalam *water one* kemudian dipanaskan didalam oven hingga seluruh komponen larut sempurna. Setelah itu SN-RH ditambahkan kedalam campuran dan diaduk hingga homogen. Larutan yang dihasilkan kemudian disentrifugasi selama 15 menit dengan kecepatan 3000 rpm untuk memperoleh larutan yang jernih dan bebas gelembung udara. Selanjutnya, larutan tersebut dituang ke dalam cetakan *microneedle* (MS), kemudian divakum dan dikeringkan di dalam desikator selama 48 jam (Aziz *et al.*, 2024).

Tabel 1. Formula SN-DMS-RH

Komposisi	Formula (%b/b)		
	SN-DMS-RH 1	SN-DMS-RH 2	SN-DMS-RH 3
SN-RH	10	10	10
PVA	5	10	15
PVP	25	25	25
Aquadest	60	55	50

2.2.2 Karakterisasi SN-DMS-RH

3.1.1.1 Uji Morfologi

Karakterisasi morfologi SN-DMS-RH dilakukan untuk melihat bentuk, ukuran, dan stuktur jarum secara keseluruhan. Sebagian besar *microneedle* memiliki dimensi yang dirancang secara presisi untuk menembus lapisan startum korneum tanpa menimbulkan rasa sakit atau kerusakan jaringan. Panjang *microneedle* umumnya berkisar 150-1500 μm dan lebar antara 50-250 μm (Wanghule *et al.*, 2019). Pengamatan morfologi dilakukan melalui analisis

mikroskopis menggunakan (Olympus CX23, Japan) dan *Scenning Electron Microscopy* (SEM) (Febrianti *et al.*, 2024).

3.1.1.1 Uji Kekuatan Mekanik dan Penetrasi

Penentuan tinggi *needle* dan jumlah lubang yang terbentuk pada lapisan Parafilm® dilakukan untuk mengevaluasi kekuatan mekanik dan kemampuan penetrasinya pada kulit. Pengujian dilakukan menggunakan Parafilm® (≈ 1 mm; $126\mu\text{m}$ /lapis) dengan memberikan tekanan sebesar 32 N selama 30 detik menggunakan teknik kompresi manual (Samma *et al.*, 2024 ; Febrianti *et al.*, 2024). Hasil yang diperoleh kemudian dihitung menggunakan persamaan (1) dan (2).

$$\% \text{Kekuatan mekanik} = \frac{(\text{Tinggi sebelum uji} - \text{Tinggi sesudah uji})}{\text{Tinggi sebelum uji}} \times 100\% \quad (1)$$

$$\% \text{Kemampuan penetrasi} = \frac{\text{Jumlah lubang yang teramati}}{\text{Jumlah lubang keseluruhan}} \times 100\% \quad (2)$$

3.1.1.1 Uji Permeasi secara *Ex Vivo*

Uji permeasi dilakukan dengan menggunakan sel difusi Franz dengan menggunakan kulit tikus yang ditempatkan di atas kompartemen donor. Pengujian dilakukan dengan menggunakan media PBS pH 7,4 yang meniru kondisi normal manusia dan pH 5 yang meniru kondisi osteoporosis. Sebelum pengujian dimulai, kulit tikus dibersihkan dan direndam dalam media pelepasan selama 30 menit. Kulit tikus dikeringkan dan dipasang antara kompartemen donor dan reseptor menggunakan *adhesive tape*. DMS kemudian diletakkan di atas kulit tikus dan diberi beban 5 g agar posisi DMS tidak bergeser dari tempat pengaplikasiannya. Percobaan dijalankan pada kecepatan 100 rpm dengan suhu 37°C . Medium dicuplik dalam interval waktu (0,5; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 12; dan 24 jam) diambil 1 mL dari sampel kompartemen reseptor, lalu digantikan dengan media baru dan dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis (Febrianti *et al.*, 2024).

2.2.3 Analisis dan Pengolahan Data

Data hasil penelitian terlebih dahulu dikumpulkan dan ditabulasi menggunakan Microsoft Excel® 2021 (Microsoft Corporation, Redmond, USA). Setelah data siap, dilakukan uji statistik menggunakan metode *One Way ANOVA* untuk menilai perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan. Hasil eksperimen diolah dan disajikan dalam bentuk tabel serta grafik menggunakan perangkat lunak GraphPad Prism® versi 5.0 (GraphPad Software, California, USA). Nilai signifikansi $p < 0,05$ yang disimbolkan (*), $p < 0,01$ yang disimbolkan (**), dan $p < 0,001$ yang disimbolkan (***)