

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Skizofrenia (SKZ) merupakan gangguan psikiatri kronis yang masih menjadi masalah global hingga saat ini. SKZ disebabkan karena ketidakseimbangan neurotransmitter dopamin dan serotonin di otak yang menimbulkan halusinasi, delusi, gangguan perilaku, serta gangguan kognitif yang dapat menurunkan kualitas hidup dan meningkatkan risiko mortalitas pada penderitanya (Davis et al., 2021). Menurut data World Health Organization tahun 2025, sekitar 23 juta penderita SKZ di seluruh dunia diperkirakan memiliki angka harapan hidup sembilan tahun lebih rendah dibandingkan populasi umum (WHO, 2025). Dari jumlah tersebut, sekitar 18,17 juta melakukan percobaan bunuh diri dan 3,22 juta di antaranya meninggal akibat bunuh diri (Ageeb et al., 2022; Baird et al., 2025). Indonesia menjadi salah satu negara dengan jumlah kasus SKZ tertinggi di dunia. Jumlah kasus tersebut meningkat hingga 1,9 juta pada tahun 2023 (BKPK, 2023). Tingginya prevalensi SKZ menyebabkan 99% kasus di rumah sakit jiwa didominasi oleh penderita gangguan ini. Kondisi tersebut menunjukkan perlunya pengembangan terapi yang lebih inovatif untuk mengatasi masalah tersebut (Perdana et al., 2022).

Risperidone (RIS) merupakan antipsikotik lini pertama yang banyak digunakan sebagai terapi SKZ karena bekerja secara antagonis pada reseptor dopamin (D_2) dan serotonin ($5HT_{2A}$) di otak (Abdallah et al., 2023). Secara klinis, RIS tersedia dalam bentuk tablet dan *long-acting injection* (LAI). Sediaan tablet sering digunakan sebagai terapi awal karena praktis, namun memiliki waktu paruh yang singkat yaitu sekitar tiga jam, sehingga memerlukan frekuensi penggunaan yang tinggi. Sementara itu, sediaan LAI dapat mengurangi frekuensi penggunaan. Namun, sediaan ini baru mencapai efek optimalnya sekitar tiga minggu pascainjeksi dan bersifat invasif, sehingga berpotensi menurunkan kepatuhan pasien dalam menjalani terapi (Ghanma et al., 2024). Di samping itu, kedua sediaan tersebut memiliki keterbatasan dalam efisiensi penembusan *blood brain barrier* (BBB) dan 53,8% berisiko menyebabkan sindrom metabolik akibat penghantarannya yang masih melalui sirkulasi sistemik (Alsabhan et al., 2024).

Berbagai inovasi sistem penghantaran telah dikembangkan untuk mengatasi keterbatasan sediaan konvensional tersebut dalam menembus BBB, salah satunya melalui sistem *nanocarrier*. Pengembangan RIS dalam bentuk *microneedles* (MNs) berbasis *nanocrystals* berpotensi meningkatkan penetrasi melalui kulit hingga mencapai otak. Namun, sekitar 70% RIS yang diantarkan melalui sistem ini masih terdistribusi ke sirkulasi sistemik dan memiliki pelepasan yang tidak terkontrol (Ghanma et al., 2024). Hal tersebut menyebabkan frekuensi penggunaan MNs yang tinggi dengan waktu aplikasi yang relatif lama (± 15 menit), sehingga berpotensi mengiritasi kulit (Febrianti et al., 2024). Sebagai alternatif, telah dikembangkan *glycethosomal in-situ gel* melalui rute *nose-to-brain* (Abdallah et al., 2023). Meskipun sistem ini menawarkan selektivitas yang tinggi menuju otak, keberadaan mukosa hidung sebagai *barrier* membatasi permeasi obat hanya 13% dan mudah tereliminasi oleh *mucociliary clearance* (MCC) yang terjadi setiap 12–15 menit (Bolon et al., 2025). Selain itu, sistem ini hanya mampu bertahan

selama 24 jam, sehingga belum mampu mengontrol pelepasan RIS di otak (Abdallah et al., 2023).

Sustained release nanoparticles (SR-NP) merupakan nanopartikel yang dirancang untuk mengenkapsulasi dan melepaskan RIS secara perlahan di otak untuk mengurangi frekuensi penggunaan RIS. Sistem ini diintegrasikan ke dalam *separable nasal microneedles*-RIS (SNMs-RIS) yang mampu berpenetrasi menembus mukosa hidung dan menghantarkan RIS secara selektif menuju otak melalui jalur bulbus olfaktorius, sekaligus menghindari eliminasi oleh mekanisme MCC (Ruan et al., 2024). SNMs-RIS terdiri atas dua bagian, yaitu MNs yang mengandung SR-NP dan *separable baseplate* (SB) yang mengandung komponen asam-basa. Komponen tersebut menghasilkan reaksi *effervescent* ketika berkontak dengan cairan interstisial pada mukosa hidung, memungkinkan pemisahan MNs dari SB dalam waktu kurang dari satu menit sehingga berpotensi mengurangi iritasi (Dali and Shende, 2023). SR-NP berbasis *polyethylene glycol-poly(ϵ -caprolactone)* (PEG-PCL) dapat menjadi inovasi untuk mengatasi permasalahan tersebut dengan pelepasan yang terkontrol hingga 96 jam (Jiang et al., 2025). Hal tersebut menjadikannya sebagai kandidat sistem *nanocarrier* yang menjanjikan untuk penghantaran obat ke otak. Integrasi SR-NP ke dalam sistem SNMs-RIS diharapkan dapat mengombinasikan keunggulan pelepasan berkepanjangan dan peningkatan permeasi *transmucosal*. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengkaji secara *in vitro* dan *ex vivo* sistem *separable nasal microneedles* berbasis *sustained release nanoparticles* dalam penghantaran risperidone, melalui evaluasi profil pelepasan dari sistem SR-NP dan profil permeasi dari sistem SNMs-RIS, sebagai dasar pengembangan sistem penghantaran risperidone melalui rute *nose-to-brain*.

1.2 Tujuan dan Manfaat

1.2.1 Tujuan

Adapun tujuan penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Untuk mengevaluasi profil pelepasan risperidone dari sistem *sustained release nanoparticles* (SR-NP), serta profil permeasi risperidone dari sistem *separable nasal microneedles* (SNMs-RIS).
2. Untuk menganalisis keterkaitan antara profil pelepasan risperidone dari sistem SR-NP serta profil permeasi risperidone dari sistem SNMs-RIS sebagai dasar pengembangan sistem penghantaran risperidone melalui rute *nose-to-brain*.

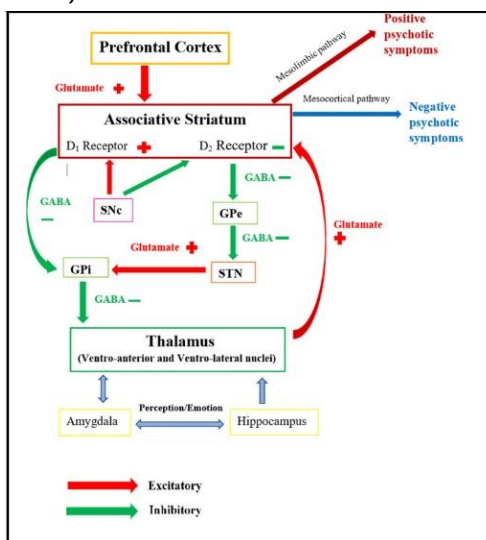
1.2.2 Manfaat

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah dalam pengembangan sistem penghantaran obat, khususnya terkait profil pelepasan RIS dari SR-NP dan profil permeasi RIS dari sistem SNMs-RIS melalui mukosa hidung. Selain itu, hasil penelitian ini diharapkan mendukung pengembangan SNMs-RIS sebagai sistem penghantaran intranasal RIS dengan pelepasan terkontrol dan permeasi tinggi melalui rute *nose-to-brain*.

1.3 Teori

1.3.1 Skizofrenia (SKZ)

SKZ merupakan gangguan kesehatan jiwa kronis dengan gejala positif (halusinasi, delusi, gangguan perilaku dan bicara tidak teratur), gejala negatif (apati, afek datar, anhedonia) selama minimal enam bulan termasuk satu bulan gejala positif. SKZ dapat disebabkan berbagai faktor, seperti genetik, lingkungan, maupun psikososial (Ageeb et al., 2022). Patofisiologi skizofrenia terutama melibatkan ketidakseimbangan dopamin, serotonin, dan GABA yang saling memengaruhi dalam jaringan otak. Kelebihan dopamin di jalur mesolimbik menimbulkan gejala positif seperti halusinasi, sedangkan kekurangan dopamin di korteks prefrontal berperan pada gejala negatif dan kognitif. Gangguan ini dapat dipicu oleh hipofungsi reseptor NMDA pada interneuron GABA, yang melemahkan inhibisi sehingga glutamat meningkat dan akhirnya mendorong pelepasan dopamin berlebih di striatum. Serotonin, terutama melalui reseptor 5-HT_{2A}, juga mengatur aktivitas dopamin, ketika reseptor ini terlalu aktif, pelepasan dopamin meningkat, sedangkan obat antipsikotik bekerja dengan menghambatnya untuk menurunkan aktivitas dopamin. Sementara itu, penurunan fungsi GABA mengacaukan keseimbangan eksitasi-inhibisi dan koordinasi aktivitas saraf, yang makin memperburuk regulasi dopamin dan serotonin. Kombinasi gangguan ketiga sistem ini menyebabkan ketidakseimbangan sirkuit otak yang mendasari munculnya gejala positif, negatif, dan kognitif pada SKZ (McCutcheon et al., 2020; Luvsannyam et al., 2022).



Gambar 1. Jalur patofisiologi skizofrenia
(Sumber: Luvsannyam et al., 2022)

1.3.2 Risperidone (RIS)

RIS merupakan antipsikotik atipikal lini pertama terapi SKZ yang pertama kali disetujui oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika Serikat pada tahun 1993 yang tersedia dalam bentuk sediaan tablet dan LAI. RIS bekerja dengan memblokir reseptor D₂ terutama pada jalur mesolimbik, sehingga menurunkan kelebihan aktivitas dopamin yang menyebabkan gejala positif. Selain itu, RIS juga menghambat reseptor 5-HT_{2A} di korteks prefrontal. Blokade 5-HT_{2A} ini meningkatkan pelepasan dopamin di

jalur mesokortikal, sehingga dapat memperbaiki gejala negatif dan kognitif tanpa menyebabkan penekanan dopamin yang berlebihan seperti pada antipsikotik generasi pertama. Kombinasi efek D_2 – $5HT_{2A}$ inilah yang menjadi dasar RIS lebih efektif dan memiliki risiko efek ekstrapiramidal yang lebih rendah pada dosis terapeutik. (Yang and Wu, 2024).

RIS bersifat simptomatik, sehingga harus dikonsumsi dalam jangka waktu yang lama untuk mengurangi gejala-gejala SKZ. Penggunaan jangka panjang tersebut dapat menyebabkan sindrom metabolik. Risiko seseorang terkena sindrom metabolik akibat pemberian RIS yaitu sekitar 53,8%. Hal tersebut disebabkan karena RIS dapat mengganggu aktivitas lipoprotein lipase yang terlibat dalam metabolisme lipid, menyebabkan ketidakseimbangan profil lipid. Apabila RIS berada dalam sistemik dalam jangka waktu yang lama, akan menyebabkan peningkatan trigliserida dan kolesterol yang meningkatkan risiko komplikasi kardiovaskular. RIS dapat memengaruhi metabolisme glukosa dengan mengganggu jalur pensinyalan insulin sehingga menyebabkan resistensi insulin melalui beberapa mekanisme, termasuk penghambatan protein substrat reseptor insulin dan gangguan penyerapan glukosa oleh jaringan perifer. Hal tersebut menyebabkan peningkatan kadar HbA1c dan peningkatan risiko terkena diabetes melitus tipe dua (Alsabhan et al., 2024).

1.3.3 ***Sustained release nanoparticles (SR-NP)***

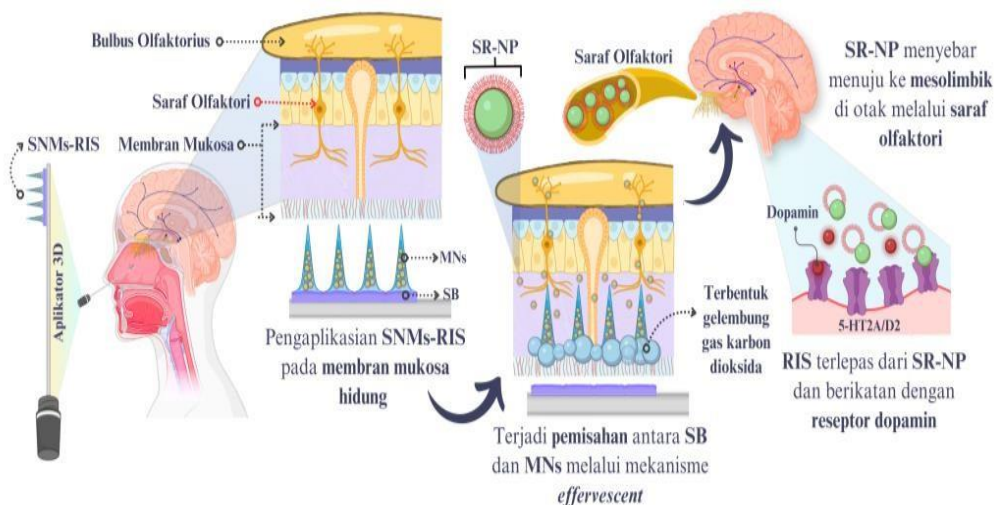
SR-NP merupakan nanopartikel yang dirancang untuk mengontrol laju pelepasan obat secara bertahap sehingga mampu mempertahankan konsentrasi terapeutik dalam jangka waktu yang lebih panjang dan meminimalkan *burst release*. Nanopartikel polimerik *biodegradable* dapat dimanfaatkan sebagai matriks yang melindungi obat dari degradasi prematur dan melepaskannya secara terkontrol melalui mekanisme difusi dan degradasi polimer. Berbagai polimer *biodegradable* telah banyak digunakan sebagai matriks nanopartikel, di antaranya poly(lactic acid) (PLA), poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA), dan poly(ϵ -caprolactone) (PCL). PLA dan PLGA dikenal memiliki biokompatibilitas dan biodegradabilitas yang baik, serta kemampuan untuk disesuaikan degradasinya melalui rasio monomer, namun sifatnya yang relatif lebih cepat terdegradasi sering menyebabkan pelepasan obat berlangsung lebih singkat dan berpotensi menimbulkan *initial burst release* yang tidak diinginkan untuk aplikasi jangka panjang (Begines et al., 2020).

Sebagai alternatif, kopolimer PEG-PCL banyak dikembangkan karena mampu mengombinasikan keunggulan masing-masing blok polimer. PCL bersifat hidrofobik dan memiliki struktur semi-kristalin yang membuat degradasinya berlangsung sangat lambat dan efektif dalam menahan difusi air serta pergerakan molekul obat, menjadikannya unggul dalam menghasilkan profil pelepasan obat yang berkepanjangan dan mengurangi laju pelepasan awal. Namun, penggunaan PCL tunggal sering dibatasi oleh rendahnya kelarutan dan kecenderungan agregasi dalam medium biologis. Oleh karena itu, penggabungan dengan polyethylene glycol (PEG), yang bersifat hidrofilik, bertujuan untuk meningkatkan stabilitas dispersi nanopartikel, dan kompatibilitas biologis, sekaligus memperpanjang waktu sirkulasi di dalam tubuh (Jiang et al., 2025). Ukuran partikel yang kecil (<200 nm) mampu menghantarkan obat melalui saraf-saraf olfaktorius di hidung menuju otak (Bolon et al., 2025).

1.3.4 Separable nasal microneedles (SNMs)

SNMs merupakan jenis *microneedles* yang dapat segera terpisah setelah berkontak dengan cairan mukosa hidung. Kontak dengan cairan mukosa hidung akan memicu reaksi *effervescent* yang menghasilkan gas CO₂, sehingga mempercepat proses pemisahan *microneedles* dari *baseplate* dalam waktu singkat. Mekanisme ini memungkinkan *microneedles* tertanam secara mandiri pada jaringan mukosa tanpa memerlukan tekanan mekanik yang berkepanjangan, sehingga meminimalkan potensi iritasi dan meningkatkan kenyamanan penggunaan. Pemisahan *microneedles* yang cepat juga berperan penting dalam meningkatkan permeasi, karena sistem SR-NP dapat segera diantarkan ke lapisan subepitel sebelum tereliminasi oleh mekanisme MCC. Pengaplikasian SNMs secara langsung pada area olfaktorius mendukung penghantaran obat menuju otak melalui jalur *nose-to-brain* karena olfaktorius memiliki epitel yang relatif lebih permeabel dan langsung berhubungan dengan sistem saraf pusat. Temuan ini sejalan dengan laporan sebelumnya yang menyatakan bahwa sistem *microneedles* dengan mekanisme pemisahan cepat berbasis reaksi *effervescent* mampu meningkatkan efisiensi permeasi intranasal dan mengurangi dampak MCC secara signifikan (Ruan et al., 2024). Untuk memastikan aplikasi yang presisi pada rongga hidung, SNMs diaplikasikan menggunakan aplikator hasil pencetakan 3D PLA, yang dirancang untuk menyesuaikan anatomi rongga hidung dan memfasilitasi deposisi *microneedles* pada area target (Dali and Shende, 2023).

1.3.5 Mekanisme pelepasan RIS dari SNMs-RIS



Gambar 2. Mekanisme pelepasan RIS dari SNMs-RIS

(Sumber : diadaptasi dari Aziz et al., 2025)

Mekanisme kerja sistem SNMs-RIS diawali dengan pengaplikasian sediaan pada membran mukosa hidung menggunakan aplikator 3D. Setelah diaplikasikan, MNs akan menembus lapisan mukosa hidung. Kemudian, SB yang mengandung komponen asam dan basa bereaksi dengan cairan interstisial pada mukosa hidung dan menghasilkan mekanisme *effervescent* yang ditandai dengan terbentuknya gelembung gas karbon dioksida (CO₂) (Aziz et al., 2025). Reaksi ini memicu pemisahan cepat

antara SB dan MNs, sehingga MNs tertinggal dan melarut di mukosa untuk melepaskan SR-NP secara lokal. Selanjutnya, SR-NP berdifusi dan diantarkan melalui jalur saraf olfaktori menuju otak, sehingga memungkinkan penghantaran obat secara langsung ke sistem saraf pusat. Di otak, RIS dilepaskan secara bertahap dari SR-NP dan berikatan dengan reseptor dopamin (D_2) serta serotonin ($5-HT_{2A}$) sehingga menghasilkan efek terapeutik yang optimal dengan potensi peningkatan bioavailabilitas dan penurunan efek samping sistemik.

BAB II

METODE PENELITIAN

2.1 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan secara eksperimental pada tanggal 8 Juli–3 November tahun 2025 di Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi, Laboratorium Kimia Terpadu Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Laboratorium Bioteknologi Pangan Fakultas Teknologi Pertanian, Universitas Hasanuddin, serta Laboratorium Mikrostruktur, Fakultas Teknik, Universitas Muslim Indonesia.

2.2 Alat dan Bahan

2.2.1 Alat

Alat yang dibutuhkan yaitu alat-alat gelas, aparatus difusi Franz (KI-2351-6C Kshitij®, Kshitij Innovation, India), *centrifuge* (Oregon® LC-04S, Cina), *fourier-transform infrared* (FTIR) (IRSpirit-T A224160, Shimadzu®, Jepang), *homogenizer* (T50 Basic, IKA, Jerman), *magnetic stirrer*, *orbital shaker* (KJ-201BD, Kangjian Medical Apparatus, Cina), pH meter (HI11310, Hanna® Instruments, Amerika Serikat), *particle size analyzer* (PSA) (NKT-N9, Static Laser, Cina), *scanning electron microscope* (SEM) (JCM-6000Plus, JEOL®, Ltd., Jepang), spektrofotometer *ultraviolet-visible* (UV-Vis) (HALO® XB-10, Dynamica, Australia).

2.2.2 Bahan

Bahan yang digunakan yaitu formula SR NP (*polyethylene glycol* (PEG) 4000, *poly(ε-caprolactone)* (PCL) 80 kDa, metanol, *dichloromethane*, *polyvinyl alcohol* (PVA) 2%, risperidone (RIS)), formula SNMs-RIS (*polyvinylpyrrolidone* (PVP) K-30, PVA 40%, akuades, asam sitrat, etanol 96%), asam klorida (HCl), kertas saring, membran dialisis, metanol, mukosa hidung babi, natrium bikarbonat, natrium hidroksida (NaOH), natrium klorida (NaCl), n-heksan, dietil eter, Parafilm®, *polylactic acid* (PLA), *sodium lauryl sulfate* (SLS), tablet *phosphate-buffered saline* (PBS).

2.3 Metode Penelitian

2.3.1 Sintesis kopolimer PEG-PCL

Sintesis kopolimer PEG-PCL dilakukan dengan metode kopolimerisasi cincin terbuka. Sebanyak 4 g PEG 4000 dilarutkan dalam 24 ml *dichloromethane*, kemudian ditambahkan 1 g PCL. Sebanyak 5 ml dietil eter dan 1 ml katalisator HCl 1 M ditambahkan ke dalam campuran dan diaduk menggunakan *magnetic stirrer* pada suhu 30 °C selama 24 jam. Campuran tersebut dinetralisasi dengan 0,5 ml NaOH 1 M dan disaring. Hasil penyaringan ditambahkan dengan n-heksan:dietil eter (1:1). Sisa pelarut kemudian diuapkan untuk memperoleh kopolimer murni (Febrianti et al., 2024).

2.3.2 Formulasi SR-NP

Formulasi SR-NP dilakukan dengan metode emulsifikasi tunggal dan penguapan pelarut menggunakan kopolimer PEG-PCL yang telah disintesis. RIS dilarutkan dalam 5 ml metanol, sedangkan kopolimer PEG-PCL dilarutkan dalam 5 ml *dichloromethane*.

Keduanya dicampurkan sebagai fase minyak, lalu ditetaskan secara perlahan ke dalam fase air dengan *stabilizer* berupa 40 ml PVA 2% (b/v) dan kecepatan homogenisasi 2500 rpm selama 20 menit. Hasil homogenisasi diuapkan menggunakan *magnetic stirrer* selama 4 jam. SR-NP kemudian disentrifugasi dan dicuci menggunakan aquades sebanyak tiga kali, kemudian dikeringkan pada suhu 25 °C (Febrianti et al., 2024).

2.3.3 Uji pelepasan SR-NP secara *in vitro*

Uji pelepasan SR-NP dilakukan dengan metode membran dialisis menggunakan media PBS pH 7,4 + SLS 1% (b/v) pada suhu 37 °C yang meniru kondisi fisiologis tubuh. SR-NP dimasukkan dalam membran dialisis dan direndam dalam 100 ml media pada *orbital shaker* dengan kecepatan 100 rpm. Pengujian dilakukan sebanyak tiga replikasi dengan kontrol berupa RIS murni. Pengukuran dilakukan dengan mencuplik media sebanyak 1 ml pada interval waktu 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 132, 144, 156, dan 168 jam dan diganti dengan media baru sebanyak 1 ml untuk mempertahankan *sink condition*. Hasil pencuplikan kemudian dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 279 nm (Febrianti et al., 2024).

2.3.4 Formulasi SNMs-RIS

SNMs-RIS dibuat melalui dua tahap, yaitu pembuatan MNs dan SB menggunakan metode cetak tuang. Pembuatan MNs dilakukan dengan menggunakan polimer PVA dan PVP K-30 yang dilarutkan dalam akuades. Lapisan SB dibuat dengan mencampurkan asam sitrat, natrium bikarbonat, dan PVP K-30 dalam etanol. Campuran MNs dimasukkan ke dalam cetakan MNs dan dibiarkan mengering, lalu ditambahkan lapisan SB (Aziz dkk., 2025). SNMs-RIS kemudian direkatkan menggunakan PVA 40% (b/v) pada aplikator 3D yang dicetak dengan mesin cetak 3D menggunakan polimer PLA (Dali and Shende, 2023).

2.3.5. Uji permeasi SNMs-RIS secara *Ex Vivo*

Uji permeasi secara *ex vivo* dilakukan menggunakan mukosa hidung babi dalam media PBS pH 7,4 + SLS 1% (b/v) pada suhu 37 °C. Formula SNMs-RIS serta gel SR-NP dan *dissolving microneedles*-RIS (DMN-RIS) sebagai kontrol masing-masing dimasukkan ke dalam kompartemen donor sel difusi Franz. Sebanyak 1 ml media dicuplik dan diganti menggunakan media baru dengan volume yang sama pada interval waktu 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, dan 24 jam untuk mempertahankan *sink condition*. Konsentrasi RIS dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 279 nm (Ruan et al., 2024).

2.4 Analisis Data

Seluruh data yang diperoleh, diolah menggunakan Microsoft Excel® 2019, dianalisis secara statistik dengan IBM SPSS Statistics® 26, dan diilustrasikan menggunakan GraphPad Prism® 10