

## ABSTRAK

# DESAIN MUKOADHESIF FILM BUKAL NATRIUM VALPROAT SEBAGAI ANTI EPILEPSI

Oleh

Iwan Setiawan

NPM : 260130190504

Sediaan bukal pada beberapa tahun ini menarik perhatian para peneliti yang mengkaji topik pengembangan obat dan sistem penghantaran obat. Sediaan bukal memiliki kemampuan untuk melekat pada permukaan mukosa dan selanjutnya menghidrasi untuk melepaskan dan menghantarkan obat melintasi membran bukal. Berdasarkan *Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS)*, senyawa obat natrium valproat termasuk ke dalam kelas 1 yang memiliki kelarutan dan permeabilitas sangat baik. Sehingga dengan dibuat sediaan bukal akan diperoleh aksi onset lebih cepat, bioavailabilitas meningkat dan memudahkan dalam penggunaan. Natrium valproat adalah pilihan lini pertama sebagai antikonvulsan untuk epilepsi parsial, gangguan bipolar (gangguan psikotik) dan terapi migrain. Penelitian yang telah dilakukan ini bertujuan untuk melakukan pembuatan natrium valproat ke dalam bentuk sediaan film bukal mukoadhesif dengan menggunakan metode *solvent casting*. Formula sediaan dengan variasi kitosan dan natrium karboksimetilselulosa (NaCMC) dengan jumlah proporsi yang konstan dioptimasi menggunakan pendekatan *simplex lattice design* pada program *Design expert 10*. Hasil sediaan optimum film bukal mukoadhesif natrium valproat yang sudah diperoleh kemudian dilakukan pengujian disolusi secara *in vitro* dan *in vivo* untuk mengamati aktivitas anti epilepsi dan analisis farmakokinetika pada hewan uji yang sebelumnya diinduksi dengan senyawa pentilenetetrazol dengan desain *Post Randomized Controlled Group Design*. Hasil penelitian ini diketahui bahwa natrium valproat dapat dikembangkan ke dalam bentuk sediaan film bukal mukoadhesif. Parameter kualitas kritis seperti ketebalan, indeks pembengkakan dan waktu tinggal mukoadhesif dipengaruhi secara nyata oleh polimer. Analisis *simplex lattice design oleh software design expert 10.0* menunjukkan bahwa formula dengan komposisi kitosan dan NaCMC berdasarkan hasil respons parameter kritis seperti pH permukaan, indeks pembengkakan, pengukuran daya tahan lipat, waktu tinggal mukoadhesif paling optimum didapatkan pada perbandingan kitosan : NaCMC (0,64:0,36). Uji disolusi dan pengolahan menggunakan perangkat lunak Kinet DS 3.0 dilakukan untuk mendapatkan profil pelepasan formula optimum film bukal mukoadhesif yakni mendekati model kinetika Michaelis-Menten. Hasil pengujian *in vivo* aktivitas anti epilepsi dan farmakokinetika diperoleh sediaan ini memiliki aktivitas anti epilepsi dengan lama onset lebih pendek, durasi kejang yang lebih pendek, dan frekuensi kejang yang lebih rendah jika dibandingkan dengan kelompok hewan uji dengan pemberian tablet natrium valproat. Film bukal mukoadhesif natrium valproat memiliki profil farmakokinetika dengan nilai parameter absorpsi  $K_a$  0,0033/jam,  $T_{max}$  3,93/jam,  $C_{max}$  4,55 mg/L,  $V_d$  3,03 L,  $T_{1/2}$  el 21,8 menit dan  $Kel$  0,0053/menit. Maka dapat disimpulkan bahwa sediaan film bukal mukoadhesif natrium valproat dapat dikembangkan menjadi sediaan anti epilepsi yang memiliki profil pelepasan tertunda, namun memiliki onset yang cukup cepat sehingga terapi untuk antiepilepsi dapat didapatkan serta mencegah kejadian epileptikus yaitu kematian yang disebabkan oleh penyakit epilepsi

**Kata Kunci:** Mukoadhesif Bukal Film, Natrium valproat, NaCMC, *Simplex lattice design*, Pentilenetetrazol, Anti Epilepsi, Profil farmakokinetika

**ABSTRACT**  
**DESIGN OF FILM BUCCAL MUCOADHESIVE SODIUM VALPROIC**  
**AS ANTI-EPILEPSY**

**Oleh**  
**Iwan Setiawan**  
**NPM : 260130190504**

Buccal preparations are currently gaining interest in the study of drug delivery systems. These preparations can adhere to mucosal surfaces, hydrate, and deliver the drug across the buccal membrane. Based on the Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS), the drug compound Sodium valproate belongs to class 1 which has excellent solubility and permeability. therefore, by developing into a mucoadhesive buccal dosage form, a faster onset of action will be obtained, increased bioavailability and ease of use. In partial epilepsy, bipolar disorder (psychosis), and migraine therapy, sodium valproate is the first-line anticonvulsant. Therefore, this study aims to develop sodium valproate into a mucoadhesive buccal film dosage form using the solvent casting method. The dosage formula with variations of chitosan and sodium carboxymethylcellulose (NaCMC) with constant proportions was optimized using the simplex lattice design approach in the Design Expert 10 program. The optimum results for the buccal mucoadhesive sodium valproate film that had been obtained were then subjected to in vitro and in vivo dissolution tests to observed anti-epileptic activity and pharmacokinetic analysis in test animals previously induced with pentilenetetrazole compounds with a Post Randomized Controlled Group Design. The results of this study revealed that sodium valproate could be developed into a mucoadhesive buccal film dosage form. Critical quality parameters such as thickness, swelling index and mucoadhesive residence time are significantly affected by the polymer. Analysis of the simplex lattice design by software design expert 10.0 showed that the formula with the composition of chitosan and NaCMC based on the results of the response of critical parameters such as surface pH, swelling index, folding endurance measurement, mucoadhesive residence time, the most optimum was found in the comparison of chitosan : NaCMC (0.64: 0.36). Dissolution and processing tests using Kinet DS 3.0 software were carried out to obtain the optimum formula release profile. Mucoadhesive buccal films were close to the Michaelis-Menten kinetics model. The results of in vivo testing of anti-epileptic activity and pharmacokinetics showed that this preparation had anti-epileptic activity with a longer duration of onset, shorter duration of seizures, and lower seizure frequency when compared to the experimental animal group administered with sodium valproate tablets. Sodium valproate mucoadhesive buccal film had a pharmacokinetic profile with absorption parameter values  $K_a$  0.0033 Hr<sup>-1</sup>,  $T_{max}$  3.93 Hr<sup>-1</sup>,  $C_{max}$  4.55 mg/L,  $V_d$  3.03 L,  $T_{1/2}$  el 21.8 minutes and  $K_{el}$  0.0053/minute, respectively. Based on the results, sodium valproate mucoadhesive buccal film preparation can be developed into an anti-epileptic preparation with a delayed release profile, and a relatively fast onset, making it a breakthrough for antiepileptic therapy and prevent the occurrence of epilepticus, death caused by epilepsy

**Keywords: Mucoadhesive Buccal Film, Sodium valproate, SCMC, Simplex lattice design, Pentilenetetrazole, Anti Epilepsy, Pharmacokinetics profile**