

Pengembangan Liposom Intranasal untuk Meningkatkan Bioavailabilitas Asam Valproat di Otak = Development of Intranasal Liposomes to Increase Valproic Acid Bioavailability in the Brain

Alhara Yuwanda, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=9999920550627&lokasi=lokal>

Abstrak

Pengobatan epilepsi melalui rute oral seringkali tidak efektif, karena obat-obat tersebut menghadapi tantangan metabolisme lintas pertama, degradasi enzim, dan penetrasi yang rendah ke dalam otak akibat adanya sawar darah otak. Masalah tersebut dapat diatasi melalui pengembangan sistem intranasal yang dibantu dengan liposom. Tujuan penelitian ini melakukan formulasi liposom asam valproat sebagai obat epilepsi untuk meningkatkan bioavailabilitas di otak melalui rute intranasal. Liposom asam valproat dibuat dengan teknik hidrasi lapis tipis menggunakan fosfatidilkolin kedelai dan kolesterol. Selanjutnya dikarakterisasi berdasarkan ukuran, indeks poli dispersitas (IPD), potensial zeta, morfologi obat, persentase kadar obat, dan pelepasan obat *ex vivo*. Formulasi liposom juga diuji stabilitasnya pada suhu berbeda. Uji *in vivo* dilakukan pada tikus albino Wistar untuk menentukan profil farmakokinetik dan biodistribusi obat. Sampel uji masing-masing diberikan secara oral, intraperitoneal (IP) pada tikus (n=5) dengan menganalisis perbandingan kadar asam valproat pada plasma dengan otak. Hasil karakterisasi fisik terbaik adalah pada formula 4 pada ukuran partikel, IPD, potensial zeta, dan efisiensi penyerapan pada formulasi teroptimasi berturut-turut adalah $92,01 \pm 1,87$ nm, $0,21 \pm 0,01$, $-46,33 \pm 6,47$ mV, dan $82,19 \pm 4,72\%$. Hasil uji TEM dengan perbesaran 40.000x menunjukkan bahwa liposom asam valproat memiliki bentuk molekul bulat (sferis) dan ukuran partikel di bawah 250 nm. Hasil uji stabilitas menunjukkan bahwa formulasi tidak mengalami perubahan ketika disimpan pada suhu 4 ± 2 °C dan 25 ± 2 °C selama enam bulan. Hasil uji *ex vivo* menggunakan lapisan mukosa hidung domba menunjukkan liposom dapat meningkatkan penetrasi asam valproat sebesar $200,24 \pm 5,25$ $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{jam}^{-1}$. Berdasarkan uji *in vivo*, nilai konsentrasi asam valproat yang dienkapsulasi dengan liposom yang diberikan dengan rute intranasal meningkat dibandingkan dengan kelompok asam valproat non liposom, intraperitoneal dan oral. Uji biodistribusi menunjukkan liposom asam valproat berhasil meningkatkan efisiensi penargetan obat di otak dibandingkan plasma sebesar 1,15 kali. Hasil yang diperoleh menunjukkan keberhasilan formulasi liposom asam valproat yang sesuai untuk rute intranasal dengan potensi penargetan otak.

.....The treatment of epilepsy via oral route often faces challenges such as first-pass metabolism, enzymatic degradation, and low brain penetration due to the blood-brain barrier. These issues can be addressed through the development of intranasal systems assisted by liposomes. The aim of this study was to formulate liposomes containing valproic acid as an epilepsy drug to enhance brain bioavailability through intranasal administration. Liposomes containing valproic acid were prepared using the thin-film hydration technique with soy phosphatidylcholine and cholesterol. Subsequently, they were characterized based on size, polydispersity index (PDI), zeta potential, drug morphology, drug content percentage, and *ex vivo* drug release. The stability of the liposome formulation was also tested at different temperatures. *In vivo* testing was conducted on Wistar albino rats to determine the pharmacokinetic profile and drug biodistribution. Samples were administered orally and intraperitoneally (IP) to the rats (n=5), analyzing the comparison of valproic acid levels in plasma and the brain. The best physical characterization results were obtained from

formula 4 with particle size, PDI, zeta potential, and encapsulation efficiency in the optimized formulation being 92.01 ± 1.87 nm, 0.21 ± 0.01 , -46.33 ± 6.47 mV, and $82.19 \pm 4.72\%$, respectively. Transmission electron microscopy (TEM) analysis at a magnification of 40,000x showed that valproic acid-loaded liposomes had spherical molecular shapes and particle sizes below 250 nm. Stability testing indicated that the formulation remained unchanged when stored at 4 ± 2 °C and 25 ± 2 °C for six months. Ex vivo testing using sheep nasal mucosa demonstrated that the liposomes increased valproic acid penetration by 200.24 ± 5.25 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{hour}^{-1}$. Based on in vivo testing, the concentration of valproic acid encapsulated in liposomes administered intranasally increased compared to non-liposomal valproic acid, intraperitoneal, and oral groups. Biodistribution testing indicated that valproic acid-loaded liposomes successfully enhanced drug targeting efficiency in the brain compared to plasma by 1.15 times. The results obtained indicate the successful formulation of valproic acid-loaded liposomes suitable for intranasal administration with potential brain targeting capability.