

**SKRIPSI**

**PENGARUH KOMBINASI GEL TRANSDERMAL  
BERBASIS KARBOPOL DENGAN *SOLID  
MICRONEEDLE* TERHADAP PERMEASI  
VALSARTAN**

**THE EFFECT OF COMBINATION OF CARBOPOL-  
BASED TRANSDERMAL GEL AND SOLID  
MICRONEEDLE ON PERMEATION OF VALSARTAN**

Disusun dan diajukan oleh

**MEGA TRI SATRIA**

**N011 17 1301**



**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**PENGARUH KOMBINASI GEL TRANSDERMAL BERBASIS  
KARBOPOL DENGAN *SOLID MICRONEEDLE* TERHADAP PERMEASI  
VALSARTAN**

**THE EFFECT OF COMBINATION OF CARBOPOL-BASED  
TRANSDERMAL GEL AND SOLID MICRONEEDLE ON PERMEATION  
OF VALSARTAN**

SKRIPSI

untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi  
syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana

**MEGA TRI SATRIA**

**N011 17 1301**

**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

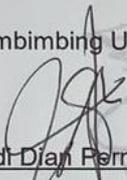
**PENGARUH KOMBINASI GEL TRANSDERMAL BERBASIS  
KARBOPOL DENGAN *SOLID MICRONEEDLE* TERHADAP PERMEASI  
VALSARTAN**

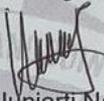
**MEGA TRI SATRIA  
N011 17 1301**

Disetujui oleh:

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

  
Andi Dian Permana, M.Si., Ph.D., Apt.

  
Nana Juniarti Natsir Djide, S.Si., M.Si., Apt.

NIP. 19890205 201212 1 002

NIP. 19900602 201504 1 002

Pada Tanggal, 21 Januari 2022

**LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI  
PENGARUH KOMBINASI GEL TRANSDERMAL BERBASIS  
KARBOPOL DENGAN SOLID MICRONEEDLE TERHADAP PERMEASI  
VALSARTAN**

**THE EFFECT OF COMBINATION OF CARBOPOL-BASED  
TRANSDERMAL GEL AND SOLID MICRONEEDLE ON PERMEATION  
OF VALSARTAN**

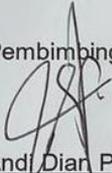
Disusun dan diajukan oleh:

**MEGA TRI SATRIA  
N011 17 1301**

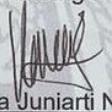
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam  
rangka Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi  
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin  
pada tanggal 7 februari 2022  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

  
Andi Dian Permana, M.Si., Ph.D., Apt.  
NIP. 19890205 201212 1 002

Pembimbing Pendamping,

  
Nana Juniarti Natsir Djide, S.Si., M.Si., Apt.  
NIP. 19900602 201504 1 002

  
Pit. Ketua Program Studi S1 Farmasi,  
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin

  
Firzan Nainu, S.Si., M.Biomed.Sc., Ph.D., Apt.  
NIP. 19820610 200801 1 012

## PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini ;

Nama : Mega Tri Satria  
Nim : N011 17 1301  
Program Studi : Farmasi  
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

Pengaruh Kombinasi Gel Transdermal Berbasis Karbopol dengan *Solid Microneedle* Terhadap Permeasi Valsartan

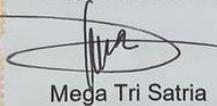
Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambil alihan tulisan orang lain bahwa skripsi yang saya tulis benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 2 Februari 2022

Yang menyatakan,



  
Mega Tri Satria

## UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah, segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas limpahan berkat, rahmat, dan petunjuk-Nya maka skripsi ini dapat terselesaikan. Serta, dengan bantuan berbagai pihak penulis dapat melewati berbagai masalah dan menyelesaikan skripsi ini. Untuk itu, penulis ingin mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Andi Dian Permana S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. selaku pembimbing utama dan Ibu Nana Juniarti Natsir Djide S.Si., M.Si., Apt. selaku pembimbing pendamping yang telah membimbing dan mengarahkan serta memberikan saran kepada penulis selama melakukan penelitian hingga selesainya skripsi ini.
2. Prof. Dr. Latifah Rahman, DESS, Apt. dan Ibu Nurhasni Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm.,Ph.D.,Apt. selaku penguji yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan masukan dan saran kepada penulis terkait penelitian ini dan dalam proses menyelesaikan skripsi ini
3. Prof. Dr. rer. nat. Marianti A. Manggau, Apt. selaku pembimbing akademik yang telah membimbing, memberikan nasehat serta saran kepada penulis selama menjalankan masa studi S1 di fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.
4. Bapak/ Ibu dosen Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah memberikan ilmunya kepada penulis selama menjalankan masa studi S1, laboran laboratorium Farmasetika ibu Sumiati serta kak

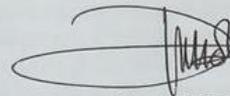
Rangga yang telah mengarahkan dan membantu penulis dalam melakukan penelitian di laboratorium Farmasetika.

5. Kedua Orang Tua penulis, saudara penulis, Witria, Taqwa Nurul Awal S.E, Mutahir Laode atas segala do'a, dukungan moril, serta selalu memberikan semangat kepada penulis.
6. Sri Resky Handayani selaku teman dekat penulis yang telah membantu, memberikan doa, dukungan, serta semangat kepada penulis
7. Teman Teman *DDS Research Group*, Rahmatillah Tamrin, Julika Fajrika Nur, Nirmayanti, Sulistiawati, Jessica Theodor Usman, Cindy Christina Enggi, dan Hansel Triadmojo Isa untuk setiap dukungan serta bantuan yang diberikan kepada penulis.
8. Teman-teman Komplotan dan sate, yang telah memberikan semangat kepada penulis dalam masa-masa sulit yang dialami penulis.
9. Usmanengsih, Arfian Junior Amir, Achmad Luthfi, Suci Ananda Putri, Zulfadly, Hardiana Lestari, Anisah, Uswati Niswah, dan Risa Aulia yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan permasalahan selama melakukan penelitian.
10. Melfan Elshaday Sule dan Wahyu Aryo yang telah menemani serta memberi dukungan kepada penulis dalam menyusun skripsi.
11. Anak Basket yang telah memberikan kebersamaan, canda, dan tawa selama proses perkuliahan.

12. Kak Ananta Agung S.Si, Apt. yang mau mendengarkan keluh kesah serta memberikan arahan dan semangat kepada penulis selama melakukan penelitian
13. Teman-teman angkatan "CLOSTRIDIUM" atas kebersamaan yang diberikan kepada penulis sejak penulis memulai masa studi di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.
14. Semua pihak yang telah membantu yang tidak sempat disebutkan satu persatu.

Penulis berharap agar skripsi ini dapat memberikan manfaat dalam sumbangsih ilmu pengetahuan khususnya dalam bidang Farmasi dan dapat dijadikan acuan untuk mengembangkan penelitian penelitian selanjutnya

Makassar, 2 februan 2022



Mega Tri Satria

## ABSTRAK

**MEGA TRI SATRIA.** Pengaruh Kombinasi Gel Transdermal Berbasis Karbopol dengan *Solid Microneedle* Terhadap Permeasi Valsartan Valsartan. (dibimbing oleh Andi Dian Permana dan Nana Juniarti Natsir Djide)

Hipertensi merupakan penyakit yang diakibatkan oleh peningkatan tekanan sistolik dan tekanan diastolik. Dalam pengobatan hipertensi, salah satu obat yang dapat digunakan yaitu valsartan. Namun, pemberiannya secara oral memiliki bioavailabilitas yang rendah yaitu hanya sekitar 25%. Oleh karena itu, Pemberian melalui rute transdermal dapat menjadi alternatif, salah satu bentuk sediaan yang dapat diformulasikan yaitu gel. Walaupun valsartan menjadi kandidat yang baik dalam penghantaran transdermal, valsartan memiliki koefisien partisi yang cukup besar sehingga sehingga dibutuhkan peningkat permeasi seperti *solid microneedle* (MNs). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh konsentrasi karbopol terhadap karakteristik valsartan transdermal gel serta pengaruh panjang jarum MNs dalam meningkatkan permeasi valsartan transdermal gel. Formula gel transdermal dibuat dengan menggunakan karbopol sebagai basis dalam berbagai konsentrasi yaitu F1 (0,75%), F2 (1%), F3 (1,25%), dan F4 (1,5%). Evaluasi sediaan yang dilakukan meliputi organoleptis, pH, daya sebar, viskositas, kandungan obat, uji pelepasan obat menggunakan metode dialisis membran serta uji permeasi menggunakan sel difusi franz. Berdasarkan hasil evaluasi didapatkan bahwa variasi konsentrasi karbopol dapat mempengaruhi karakteristik fisik serta pelepasan obat. Hingga jam ke-8 obat yang terlepas yaitu sebesar 107% (F1), 96% (F2), 90% (F3), dan 84% (F4). Serta, berdasarkan hasil uji permeasi gel yang dikombinasikan dengan MNs didapatkan bahwa konsentrasi obat yang terpermeasi tertinggi berada pada kombinasi gel dengan MNs dengan panjang jarum 1,5 mm yaitu sebanyak 1,69 mg/ml (F1), 1,56 mg/ml (F2), 1,47 mg/ml (F3), dan 1,29 mg/ml (F4). Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi karbopol, laju pelepasan obat akan semakin berkurang serta semakin panjang jarum MNs yang digunakan maka permeasi valsartan akan semakin meningkat.

Kata Kunci : valsartan, gel transdermal, karbopol, *solid microneedle*

## ABSTRACT

**MEGA TRI Satria.** The Effect of Combination of Carbopol-Based Transdermal Gel and Solid Microneedle on Permeation of Valsartan. (guided by Andi Dian Permana and Nana Juniarti Natsir Djide)

Hypertension is a disease caused by an increase in systolic diastolic pressure. In the hypertension treatment, one of the drugs that can be used is valsartan. However, when administered orally, valsartan has a low bioavailability of only about 25%. Administration *via* the transdermal route can be an alternative, one of the dosage forms that can be formulated is gel. Although valsartan is a good candidate for transdermal delivery, it has a large enough partition coefficient to limit its penetration through the skin, thus requiring permeation enhancers such as *solid microneedles* (MNs). This study aimed to determine the effect of carbopol concentration on the characteristics of valsartan transdermal gel and the effect of MNs needle length in increasing the permeation of valsartan formulated in the form of a transdermal gel dosage form. The transdermal gel formula was made using carbopol as a base in various concentrations, namely F1 (0.75%), F2 (1%), F3 (1.25%), and F4 (1.5%). Evaluation of the preparations carried out included organoleptic, pH, spreadability, viscosity, drug release test using membrane dialysis method and permeation test using Franz diffusion cell. Based on the evaluation results, it was found that variations in the concentration of carbopol could affect the physical characteristics and drug release. Based on the evaluation results, it was found that variations in the concentration of carbopol could affect the physical characteristics and drug release. Until the 8th hour the drug released was 107% (F1), 96% (F2), 90% (F3), and 84% (F4). Also, based on the results of the gel permeation test combined with MNs, it was found that the highest permeated drug concentration was in the combination of gel with MNs with a needle length of 1.5 mm, namely 1.69 mg/ml (F1), 1.56 mg/ml (F2), 1.47 mg/ml (F3), and 1.29 mg/ml (F4). This indicates that the higher the concentration of carbopol, the lower the rate of drug release and the longer the MNs needle used, the higher the valsartan permeation.

Keywords: valsartan, transdermal gel, carbopol, solid microneedle

## DAFTAR ISI

	Halaman
UCAPAN TERIMAKASIH	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	4
I.3 Tujuan Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
II.1 Hipertensi	5
II.1.1 Gejala dan Faktor Risiko	5
II.2 Penghantaran Transdermal	6
II.3 Kulit	6
II.3.1 Epidermis	7
II.3.2 Dermis	7
II.3.3 Hipodermis	7

II.4 Valsartan	8
II.5 Gel	9
II.6 <i>Microneedle</i>	9
II.6.1 <i>Solid Microneedle</i>	10
II.6.2 <i>Coated Microneedle</i>	10
II.6.3 <i>Dissolving Microneedle</i>	11
II.6.4 <i>Hollow Microneedle</i>	11
II.7 Karbopol	11
BAB III METODE PENELITIAN	14
III.1 Alat dan Bahan	14
III.2 Metode Kerja	14
III.2.1 Metode Analisis Valsartan Dengan Spektrofotometer	14
III.2.1.1 Pembuatan <i>Phosphat Buffer Saline</i> (PBS) pH 7,4	14
III.2.1.2 Pembuatan Larutan Stok Valsartan	15
III.2.1.3 Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum	15
III.2.1.4 Pembuatan Kurva Baku Valsartan	15
III.2.2 Rancangan Formulasi Gel	16
III.2.3 Penyiapan Gel	16
III.2.4 Karakterisasi Formulasi Gel	17
III.2.4.1 Uji Organoleptis	17
III.2.4.2 Pengukuran Ph	17
III.2.4.3 Uji Daya Sebar	17
III.2.4.4 Uji Viskositas	18

III.2.5 Uji Kandungan Obat	18
III.2.6 Pengujian Pelepasan Obat Secara In-Vitro	18
III.2.7 Uji Permeasi Secara Ex-Vivo	19
III.2.8 Pengumpulan Data dan Analisis Data	20
III.2.9 Pembahasan Hasil dan Kesimpulan	20
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	21
IV.1 Hasil Uji Organoleptis Gel Valsartan	21
IV.2 Pengukuran pH	22
IV.3 Daya Sebar	23
IV.4 Viskositas	25
IV.5 Pengukuran kadar valsartan	27
IV.6 Pelepasan Obat Secara In-Vitro	28
IV.7 Uji Permeasi secara Ex-Vivo	30
BAB V PENUTUP	36
V.1 Kesimpulan	36
V.2 Saran	36
DAFTAR PUSTAKA	38
LAMPIRAN	40

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
Tabel 1.Kategori hipertensi (Olin & Pharm, 2018)	5
Tabel 2.Formula gel	16
Tabel 3.Hasil pengamatan organoleptis	22
Tabel 4.Hasil pengukuran pH valsartan transdermal gel	22
Tabel 5.Hasil pengukuran viskositas valsartan transdermal gel	26

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Anatomi Kulit (Kang et al., 2019)	6
2. Lapisan Epidermis Kulit (Mescher, 2010)	7
3. Rumus struktur valsartan (Siddiqui et al., 2011)	8
4. Rumus struktur karbopol (Rowe, Sheskey, et al., 2009)	12
5. Alat Difusi Franz	19
6. Sediaan Gel Transdermal Valsartan Dengan Variasi Konsentrasi Karbopol	21
7. Histogram pH Sediaan Valsartan Transdermal Gel	23
8. Histogram Hasil Pengukuran Daya Sebar Valsartan- Transdermal Gel	24
9. Histogram Viskositas Sediaan Valsartan Transdermal Gel	26
10. Histogram Kadar Valsartan Dalam Sediaan Gel	27
11. Histogram Pelepasan Obat Valsartan Transdermal Gel	29
12. Histogram Uji Permeasi Gel Tanpa Kombinasi MNs	30
13. Histogram Uji Permeasi Gel Kombinasi MNs 0,5 mm	31
14. Histogram Uji Permeasi Gel Kombinasi MNs 1 mm	32
15. Histogram Uji Permeasi Gel Kombinasi MNs 1,5 mm	32
16. Histogram Perbandingan Hasil Uji <i>Ex-Vivo</i>	33
17. Perlakuan Pada Kulit Tikus	46
18. Uji Pelepasan Secara <i>In-Vitro</i>	46
19. Uji Permeasi secara <i>Ex-Vivo</i>	46

## DAFTAR SINGKATAN

VALS	= Valsartan
ARB	= <i>Angiotensin II Receptor Blockers</i>
SC	= <i>Stratum corneum</i>
MNs	= <i>Microneedles</i>
µm	= mikrometer
nm	= nanometer
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	= Disodium fosfat
NaCl	= Natrium klorida
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	= Monopotasium fosfat
PBS	= <i>Phosphate Buffer Saline</i>
mm	= millimeter
UV	= Ultra Violet
Vis	= Visibel

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Skema Kerja Penelitian	42
2. Panjang Gelombang Maksimum dan Kurva Baku	44
3. Gambar Penelitian	46
4. Perhitungan	47
5. Tabel Hasil Evaluasi	49
6. Data Hasil Analisis	74

# BAB I

## PENDAHULUAN

### I.1 Latar Belakang

Hipertensi merupakan salah satu penyakit yang disebabkan karena peningkatan tekanan sistolik meningkat hingga lebih dari 140 mmHg dan tekanan diastolik yang meningkat hingga lebih dari 90 mmHg (Delacroix & Chokka, 2014). Pada tahun 2015, telah dilaporkan bahwa angka kematian yang disebabkan akibat hipertensi adalah 14% dari total kematian yang terjadi di dunia (Fisher & Curfman, 2018). Obat-obat golongan angiotensin reseptor bloker (ARB) merupakan terapi yang dapat digunakan dalam pengobatan hipertensi, salah satunya yaitu valsartan.

Dalam pengobatan hipertensi, valsartan dapat diberikan secara oral. Namun, menurut penelitian yang dilaporkan oleh Ahad *et al.* (2014), terdapat beberapa kekurangan yang ditemui dalam penggunaan valsartan dengan rute pemberian oral yaitu bioavailabilitasnya yang sangat rendah hanya sekitar 25%. Selain itu, menurut penelitian yang dilaporkan (Bhosale & Avachat, 2013), makanan juga mempengaruhi profil farmakokinetik dari valsartan yaitu dapat menurunkan  $C_{max}$  sebesar 50% dan AUC sebesar 40%, sehingga penghantaran valsartan melalui rute lain dapat menjadi alternatif. Valsartan merupakan kandidat yang baik untuk penghantaran dengan rute transdermal karena memiliki bobot molekul yang rendah (435,5 Dalton), suhu lebur sebesar 116-117°C, waktu paruh sebesar 7,5 jam (Ahad

et al., 2014). Selain itu, valsartan telah dilaporkan tidak menyebabkan iritasi kulit (Ahad *et al.*, 2014).

Gel dapat memberikan keuntungan dalam penghantaran valsartan melalui rute transdermal karena gel cenderung lebih lembut, tidak berminyak, memberikan efek dingin dan memberikan efek pelepasan obat yang lebih baik dibandingkan bentuk sediaan semipadat lainnya (Suryakumari *et al.*, 2019). Konsentrasi *gelling agent* akan sangat mempengaruhi sifat fisika, hasil akhir, serta dapat mempengaruhi absorpsi obat sehingga diperlukan penentuan konsentrasi yang optimal. Karbopol merupakan salah satu polimer yang dapat digunakan sebagai basis gel karena dapat meningkatkan viskositas dari sediaan dengan konsentrasi yang rendah dan dapat dikombinasikan dengan banyak zat aktif (Magbool *et al.*, 2018; Vasudevan *et al.*, 2011).

Walaupun valsartan dapat menjadi kandidat yang baik untuk penghantaran melalui rute transdermal, namun, koefisien partisi dari valsartan yang besar (4,5) membatasi kemampuan penetrasi valsartan ke dalam kulit. Karena semakin besar nilai koefisien partisi suatu obat, maka obat tersebut akan tertahan didalam membran lebih lama (Liu *et al.*, 2011). Selain itu, adanya mekanisme penghalang oleh stratum korneum menghambat pemasukan obat ke sirkulasi sistemik (Ahad *et al.*, 2011). Sehingga, untuk membantu valsartan yang dihantarkan melalui rute transdermal lebih mudah masuk ke sirkulasi sistemik diperlukan peningkat

permeasi seperti *solid microneedle* sebagai metode aktif peningkatan permeabilitas secara eksternal.

*Solid microneedle* (MNs) bekerja dengan cara merusak stratum korneum agar obat dapat dengan mudah melintasi kulit dan masuk ke sirkulasi sistemik, salah satu jenis MNs yang sering digunakan saat ini yaitu Dermaroller® (Alkilani *et al.*, 2015). MNs menghantarkan obat secara difusi pasif dengan cara membuat *aqueous micropores* di epidermis sehingga obat yang diaplikasikan dapat masuk melalui *micropores* tersebut menuju sirkulasi sistemik dengan lebih mudah (Ita, 2015; Tobin *et al.*, 2021). Sediaan yang diaplikasikan secara topikal namun menginginkan efek sistemik sangat cocok jika dikombinasikan dengan MNs karena penggunaan MNs akan menyebabkan sediaan akan langsung terserap melintasi *micropore* dan segera memberikan efek (Tobin *et al.*, 2021). Kelebihan MNs dari sudut pandang keamanan yaitu *micropores* yang dihasilkan akan segera menutup setelah MNs dilepas untuk mencegah terjadinya infeksi oleh mikroorganisme patogen serta tidak menimbulkan rasa sakit karena MNs hanya menembus lapisan epidermis namun tidak menyentuh saraf yang terdapat di lapisan dermis kulit (Ita, 2015).

Saat ini, Dermaroller® tersedia dalam berbagai jenis panjang jarum. Menurut Tobin *et al.*, (2021), panjang jarum serta jumlah *micropore* yang dihasilkan akan mempengaruhi permeasi obat yang dikombinasikan dengan MNs. Hal ini menjadikan pemilihan *microneedle* yang tepat sebagai hal krusial dalam meningkatkan efektivitas terapi. Oleh karena itu,

penelitian ini berfokus pada pengaruh konsentrasi karbopol terhadap karakteristik fisik dari sediaan gel transdermal valsartan dan pengaruh kombinasi *solid microneedle* dalam meningkatkan permeasi transdermal gel valsartan yang diuji secara *ex-vivo*.

## **I.2 Rumusan masalah**

Berdasarkan uraian latar belakang diatas maka rumusan masalah yang timbul dari penelitian ini adalah:

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi karbopol terhadap karakteristik valsartan transdermal gel?
2. Bagaimana pengaruh panjang jarum *solid microneedle* dalam meningkatkan permeasi valsartan yang diformulasi dalam sediaan gel transdermal?

## **I.3 Tujuan Penelitian**

Berdasarkan rumusan masalah diatas maka tujuan penelitian yang timbul adalah:

1. Untuk mengetahui pengaruh konsentrasi karbopol terhadap karakteristik valsartan transdermal gel
2. Untuk mengetahui pengaruh panjang jarum *solid microneedle* dalam meningkatkan permeasi valsartan yang diformulasi dalam sediaan gel transdermal

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### II.1 Hipertensi

Hipertensi merupakan keadaan tanpa gejala, di mana tekanan darah arteri meningkat secara terus menerus. Peningkatan tekanan darah dapat merusak pembuluh darah pada ginjal, jantung dan otak yang dapat berakibat pada gagal ginjal, penyakit jantung koroner, gagal jantung, stroke, dan dimensia. JNC 8 mengklasifikasikan hipertensi sebagai berikut (Olin & Pharm, 2018):

**Tabel 1. Kategori hipertensi (Olin & Pharm, 2018)**

Kategori	Sistolik (mmHg)	Diastolik (mmHg)
Normal	90-119	60-79
Pre-hipertensi	120-139	80-89
Hipertensi tahap 1	140-159	90-99
Hipertensi tahap 2	>160	>100
Hipertensi isolasi sistolik	≥140	<90

##### II.1.1 Gejala dan Faktor Risiko

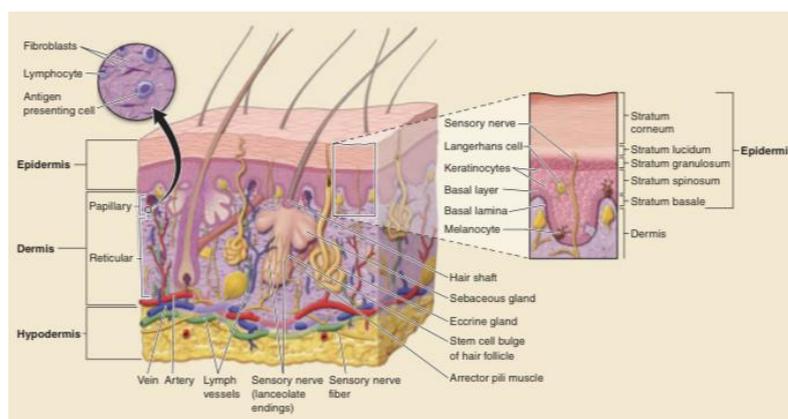
Hipertensi dapat ditandai dengan gejala seperti sakit kepala, keringat berlebih, jantung berdebar-debar, hipokalemia, kram otot, kelelahan, peningkatan bobot badan, poliuria, edema, dan menstruasi tidak teratur (Wells *et al.*, 2017).

Faktor risiko hipertensi antara lain penyakit ginjal (dengan LFG <60 mL/menit), obesitas (IMT  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), lanjut usia, kebiasaan merokok, diabetes mellitus, dyslipidemia, riwayat keluarga dengan penyakit aterosklerosis, dan kurangnya aktifitas fisik (Wells *et al.*, 2017).

## II.2 Penghantaran Transdermal

Penghantaran obat secara transdermal atau *Transdermal Drug Delivery System* (TDDS) merupakan salah satu jalur penghantaran obat yang dapat menjadi alternatif bagi obat-obat yang mengalami *First pass metabolism* karena penghantaran obat melalui transdermal tidak melewati saluran pencernaan. Selain itu, penghantaran melalui rute transdermal memiliki keuntungan dapat bekerja secara lokal maupun sistemik. Hingga saat ini, beberapa sediaan yang populer untuk dihantarkan melalui rute transdermal yaitu transdermal gel dan transdermal patch (Rastogi & Yadav, 2012).

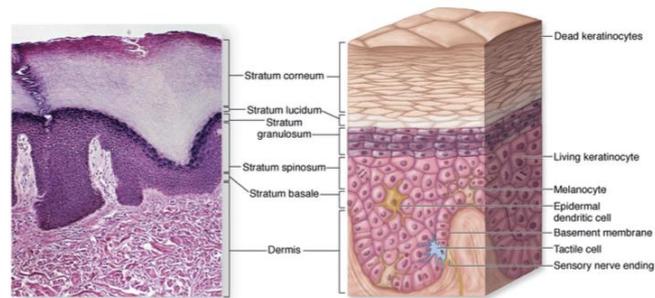
## II.3 Kulit



**Gambar 1. Anatomi Kulit (Kang et al., 2019)**

Kulit merupakan salah satu jaringan pada tubuh manusia yang menyumbang sekitar 15% dari total berat tubuh manusia. Selain memiliki fungsi sebagai pelindung, kulit juga dapat berfungsi untuk mempertahankan homeostasis. Kulit terdiri dari tiga lapisan yaitu epidermis, dermis dan hipodermis (subkutan) (Benítez & Montáns, 2017).

### II.3.1 Epidermis



**Gambar 2.Lapisan Epidermis Kulit (Mescher, 2010)**

Epidermis merupakan lapisan kulit terluar yang sebagian besar tersusun atas keratinosit. Pada epidermis terdapat lapisan stratum korneum yang berfungsi sebagai penghalang dari masuknya mikroorganisme serta melindungi organ internal seperti otot, pembuluh darah, serta saraf (Yagi & Yonei, 2018).

### II.3.2 Dermis

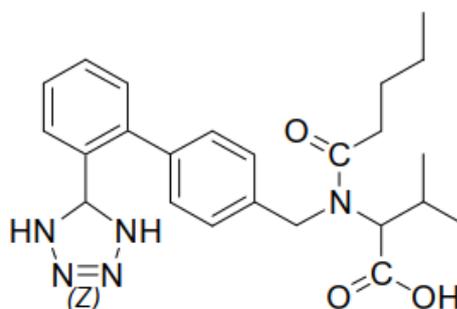
Dermis merupakan lapisan yang memiliki tebal sekitar 2-3 mm yang terletak dibawah lapisan epidermis. Dermis tersusun dari kolagen dan memiliki fungsi untuk memberikan elastisitas, kekuatan, serta kekencangan pada kulit. Dalam dermis, terdapat ujung saraf sensorik sehingga peka terhadap rangsangan. Dermis juga berperan dalam mengendalikan suhu tubuh, memberikan kelembaban, serta mensekresi keringat (Yagi & Yonei, 2018).

### II.3.3 Hipodermis

Lapisan hipodermis (subkutan) merupakan lapisan paling dalam dari kulit. Lapisan hipodermis tersusun atas sel adiposit (sel lemak), sehingga, fungsi utama dari lapisan adalah sebagai tempat penyimpanan energi serta

mengisolasi dan mempertahankan suhu tubuh. Dalam hipodermis terdapat pembuluh darah yang menuju ke dermis yang dapat digunakan sebagai jalur penghantaran obat (Benítez & Montáns, 2017).

#### II.4 Valsartan



**Gambar 3. Rumus struktur valsartan (Siddiqui et al., 2011)**

Valsartan atau 3-metil-2-pentanoil-[[4-[2-(2*H*-tetrazol-5-yl)fenil] enil] metil]amino]-asam butanoat merupakan terapi antihipertensi lini pertama dari golongan angiotensin reseptor bloker. Valsartan adalah senyawa turunan tetrazole non-peptida yang dapat menghambat secara selektif reseptor angiotensin II tipe 1 (AT1) yang dapat menyebabkan penurunan tekanan darah sehingga valsartan digunakan sebagai pengobatan atau terapi hipertensi (Ahad *et al.*, 2014). Valsartan dengan rumus kimia  $C_{24}H_{29}N_5O_3$  (BM: 435.519 g/mol) merupakan senyawa lipofilik dengan log koefisien partisi sebesar 4,5 (Ahad *et al.*, 2014) diklasifikasikan ke dalam BCS kelas III dengan permeabilitas rendah serta kelarutan yang baik pada rentan pH netral. Senyawa ini memiliki absorpsi oral yang cepat namun bioavailabilitas yang rendah sebesar 25 % dengan volume distribusi yang terbatas serta terikat oleh protein plasma untuk terdistribusi. Valsartan

secara umum tidak dimetabolisme di hati lalu dieksresikan melalui rute non-renal dan memiliki rata-rata waktu paruh 7,5 jam (Siddiqui *et al.*, 2011).

## **II.5 Gel**

Gel merupakan sediaan semipadat yang mengandung molekul zat anorganik berukuran kecil atau molekul zat organik berukuran besar yang terdispersi dalam pembawa berair (Aulton, 2002). Gel dapat berupa sistem yang jernih namun dapat juga keruh dikarenakan bahan-bahan yang tidak terdispersi secara molekuler (tidak larut). Jika dibandingkan dengan sediaan topikal lain seperti *lotion*, krim, salep dan *patch*, gel lebih disukai karena lebih stabil (Sharma & Singh, 2018). Kelebihan sediaan yang diformulasikan dalam bentuk gel yaitu dapat menghindari sulitnya obat terabsorpsi pada saluran pencernaan akibat adanya interaksi obat dengan makanan atau interaksi dengan obat lain. Selain itu, jika dibandingkan dengan bentuk sediaan topikal lain, gel tidak berminyak dan dapat dengan mudah dibersihkan dari kulit (Verma *et al.*, 2013).

## **II.6 Microneedle**

*Microneedle* merupakan salah satu metode peningkat permeasi secara mekanik yang akan membuat obat yang dihantarkan secara transdermal dapat lebih mudah menembus lapisan stratum korneum yang merupakan penghalang terbesar obat-obat yang dihantarkan secara transdermal. Saat ini terdapat beberapa jenis *microneedle* yaitu *solid microneedle*, *coated microneedle*, *dissolving microneedle*, dan *hollow microneedle*.

*Microneedle* merupakan jarum mikro tipis dan pendek berukuran 150-1500  $\mu\text{m}$  yang terbuat dari silikon, logam, polimer, kaca, keramik atau bahan lainnya (Bariya *et al.*, 2012). *Microneedle* merupakan salah satu *mechanical enhancer* yang sangat efektif karena dapat merusak lapisan stratum korneum pada kulit yang menjadi penghalang terbesar dalam penghantaran obat secara transdermal sehingga dapat mencapai bioavailabilitas obat yang tinggi (Iliescu *et al.*, 2014). *Microneedle* sebagai peningkat permeasi memiliki kelebihan dapat mengabaikan *first pass metabolism*, tidak memberikan rasa sakit karena hanya menembus lapisan stratum korneum dan tidak menyentuh saraf, serta jika dibandingkan dengan *chemical enhancer* obat dapat mencapai onset yang lebih cepat (Jung & Jin, 2021).

### **II.6.1 Solid Microneedle**

*Solid microneedle* (MNs) merupakan *microneedle* yang terbuat dari logam dan silikon tanpa ada bahan tambahan lain serta tidak mengandung obat. Penggunaan MNs ditujukan pada obat yang diformulasikan dalam bentuk *patch* atau gel transdermal (Jung & Jin, 2021). Salah satu MNs yang sering digunakan saat ini yaitu Dermaroller<sup>®</sup>. Dermaroller<sup>®</sup> tersedia dengan berbagai macam panjang jarum dan menurut Tobin *et al.*, (2021) panjang jarum dari Dermaroller<sup>®</sup> akan mempengaruhi permeasi dari obat.

### **II.6.2 Coated microneedle**

*Coated microneedle* merupakan *microneedle* yang pada permukaannya dilapisi oleh matriks yang larut dalam air sehingga obat yang

diaplikasikan dapat dengan mudah terlarut dan menembus kulit setelah pengaplikasian (Jung & Jin, 2021). Obat yang diformulasikan dalam *coated microneedle* akan dengan cepat dan mudah larut dalam kulit sehingga memiliki onset yang cepat. Namun, penggunaan *coated microneedle* tidak cocok untuk obat dengan konsentrasi yang besar (Jung & Jin, 2021).

### **II.6.3 Dissolving Microneedle**

*Dissolving microneedle* merupakan *microneedle* yang terbuat dari bahan-bahan yang *biodegradable* sehingga dapat dengan mudah larut dalam air. Jarum dari *dissolving microneedle* dibuat mudah larut dalam air sehingga obat dan jarum akan terlarut segera setelah *microneedle* diaplikasikan (Jung & Jin, 2021).

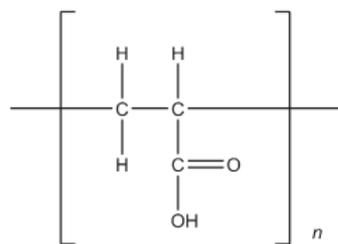
### **II.6.4 Hollow Microneedle**

Berbeda dengan MNs, *hollow microneedle* memiliki rongga di tengah jarum yang memungkinkan obat dapat terhantarkan melalui mekanisme difusi pasif atau dengan bantuan tekanan sehingga obat dapat terhantarkan menembus lapisan kulit (Tucak *et al.*, 2020). Beberapa bentuk sediaan yang cocok dalam penggunaan *hollow microneedle* yaitu sediaan cair seperti insulin dan vaksin (Tucak *et al.*, 2020).

## **II.7 Karbopol**

Karbopol merupakan salah satu jenis polimer akrilik sintetis dengan berat molekul tinggi yang saling terikat silang dengan alil sukrosa atau alil eter dari pentaeritritol dan mengandung sekitar 52% sampai 68% gugus asam karboksilat (COOH) (Rowe, Sheskey, *et al.*, 2009). Karbopol

digunakan dalam berbagai formulasi sediaan farmasi seperti gel, krim, losion, dan salep. Pada umumnya, karbopol dengan ikatan silang yang rendah (viskositas yang rendah) lebih efisien dalam mengontrol pelepasan obat dibanding karbopol dengan ikatan silang yang lebih berat (viskositas tinggi) (Rowe, Sheskey, *et al.*, 2009). Karbopol dapat mengembang dalam air, gliserin dan setelah ternetralisasi dapat mengembang dalam etanol (95%). Karbopol tidak dapat larut namun hanya mengembang karena karbopol merupakan *microgel crosslinked* tiga dimensi (Rowe, Sheskey, *et al.*, 2009).



**Gambar 4. Rumus struktur karbopol (Rowe, Sheskey, *et al.*, 2009)**

Karbopol didalam air akan terdispersi dan membentuk dispersi koloid yang bersifat asam, ketika dispersi ini dinetralkan maka akan menghasilkan gel yang sangat kental. Dalam pembentukan gel, karbopol perlu didispersikan dalam air dan diaduk dengan kuat serta hati-hati untuk menghindari terbentuknya aglomerat yang tidak dapat terdispersi kemudian dinetralkan dengan penambahan basa seperti natrium bikarbonat, kalium karbonat, natrium hidroksida, serta amina organik seperti trietanolamin (TEA) (Rowe, Sheskey, *et al.*, 2009).

Keasaman dari karbopol dapat dinetralkan menggunakan TEA, netralisasi yang terjadi dapat memperluas panjang rantai karbopol dengan

tolakan muatan karena tolakan elektrostatik memiliki peran penting dalam pembentukan gel, viskositas, dan kekuatan gel (Swarbrick, 2007).