

**SKRIPSI**

**PENGARUH KOMBINASI *PATCH* TRANSDERMAL  
BERBASIS HPMC DAN *SOLID MICRONEEDLE*  
TERHADAP PERMEASI VALSARTAN PADA KULIT  
TIKUS SECARA *EX VIVO***

**THE EFFECT OF COMBINATION OF HPMC-BASED  
TRANSDERMAL PATCH AND SOLID  
MICRONEEDLE ON PERMEATION OF VALSARTAN  
IN *EX VIVO* RAT SKIN**

Disusun dan diajukan oleh

**JESSICA THEODOR USMAN**

**N011 18 1016**



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

**PENGARUH KOMBINASI *PATCH* TRANSDERMAL BERBASIS HPMC  
DAN *SOLID MICRONEEDLE* TERHADAP PERMEASI VALSARTAN  
PADA KULIT TIKUS SECARA *EX VIVO***

**THE EFFECT OF COMBINATION OF HPMC-BASED TRANSDERMAL  
PATCH AND SOLID MICRONEEDLE ON PERMEATION OF VALSARTAN  
IN *EX VIVO* RAT SKIN**

SKRIPSI

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

**JESSICA THEODOR USMAN**

**N011 18 1016**

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


**PENGARUH KOMBINASI PATCH TRANSDERMAL BERBASIS HPMC  
DAN SOLID MICRONEEDLE TERHADAP PERMEASI VALSARTAN  
PADA KULIT TIKUS SECARA EX VIVO**

**JESSICA THEODOR USMAN  
N011 18 1016**

Disetujui oleh:

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

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

  
Dr. apt. Aliyah, M.S.

NIP. 19890205 201212 1 002

NIP. 19570704 198603 2 001

Pada Tanggal, 22 Agustus 2022

**LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI**  
**PENGARUH KOMBINASI PATCH TRANSDERMAL BERBASIS HPMC**  
**DAN SOLID MICRONEEDLE TERHADAP PERMEASI VALSARTAN**  
**PADA KULIT TIKUS SECARA EX VIVO**  
**THE EFFECT OF COMBINATION OF HPMC-BASED TRANSDERMAL**  
**PATCH AND SOLID MICRONEEDLE ON PERMEATION OF VALSARTAN**  
**IN EX VIVO RAT SKIN**

Disusun dan diajukan oleh:

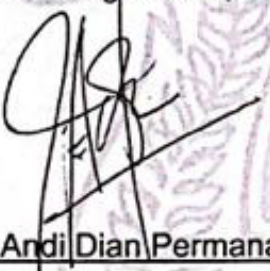
**JESSICA THEODOR USMAN**  
**N011 18 1016**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam  
rangka Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi  
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin  
pada tanggal 18 Agustus 2022  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

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

  
Dr. apt. Aliyah, M.S.

NIP. 19890205 201212 1 002

NIP. 19570704 198603 2 001

Ketua Program Studi S1 Farmasi,  
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin

  
apt. Nurhasni Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D.

NIP. 19860116 201012 2 009

## PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Jessica Theodor Usman  
Nim : N011 18 1016  
Program Studi : Farmasi  
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

Pengaruh Kombinasi *Patch* Transdermal Berbasis HPMC dan *Solid Microneedle* Terhadap Permeasi Valsartan Pada Kulit Tikus Secara *Ex Vivo*

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain, dan 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, 21 Agustus 2022

Yang menyatakan,  
  
Jessica Theodor Usman



## UCAPAN TERIMA KASIH

*Alhamdulillah Rabiil 'alamiin*, segala puji bagi Allah *swt* yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis memperoleh kesempatan untuk dapat menyelesaikan skripsi ini sebagai persyaratan untuk menyelesaikan studi dan memperoleh gelar sarjana pada Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini banyak hambatan yang dihadapi. Namun berkat dukungan dari berbagai pihak, akhirnya skripsi ini dapat terselesaikan. Oleh karena itu, penulis ingin menghaturkan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. Bapak apt. Andi Dian Permana S.Si., M.Si., Ph.D. selaku pembimbing utama dan Ibu Dr. apt. Aliyah, M.S. selaku pembimbing pendamping yang telah meluangkan banyak waktu, tenaga serta usahanya untuk memberikan bimbingan, arahan, saran, serta bantuan bagi penulis untuk berpikir kritis dan logis dalam melaksanakan penelitian dan menyelesaikan skripsi ini.
2. Ibu Dr. apt. Herlina Rante, S.Si., M.Si. dan Ibu apt. Yuyu Mulsiani Evary, S.Si., M.Pharm.Sc. selaku penguji yang telah meluangkan waktunya dan memberikan masukan serta saran terkait penelitian ini dan dalam proses menyelesaikan skripsi ini.
3. Dekan dan para Wakil Dekan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin atas segala ilmu, bantuan dan fasilitas yang telah

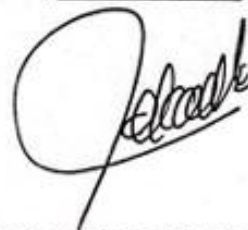
diberikan kepada penulis selama menempuh studi sehingga menyelesaikan penelitian ini.

4. Prof. Dr. apt. Sartini, M.Si. selaku pembimbing akademik yang telah membimbing dan memberikan nasihat selama proses menyelesaikan studi di fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.
5. Seluruh Bapak/ Ibu dosen Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah memberikan ilmunya dan membimbing penulis selama masa studi S1 juga seluruh staf akademik dan segala fasilitas dan pelayanan yang telah diberikan kepada penulis selama menempuh studi sehingga menyelesaikan penelitian ini.
6. Ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya khususnya kepada orang tua, adik-adik penulis serta keluarga penulis yang tanpa henti memberikan dukungan, motivasi, kasih sayang, serta doa yang tulus yang selalu mengiringi langkah penulis.
7. Al Hamid Nur Dai selaku pribadi yang selalu memberikan semangat, dukungan, doa dan membantu tanpa henti disetiap saat penulis membutuhkan.
8. Sahabat-sahabat penulis, Pelangi, A2POT, The Gimbalz dan NK untuk setiap dukungan, doa, semangat dan motivasi yang diberikan kepada penulis.
9. Rekan-rekan Korps. Asisten Mikrobiologi Farmasi dan Korps. Asisten Farmasetika dan yang senantiasa membantu dan memberikan dukungan kepada penulis.

10. Teman Teman *DDS Research Group*, Nirmayanti, Julika Fajrika Nur, Sulistiawati, Cindy Christina Enggi, Hansel Tridatmojo Isa dan Kak Mega Tri Satria untuk setiap dukungan, doa serta bantuan yang diberikan kepada penulis.
11. Teman-teman angkatan "GEMF18ROZIL" atas kebersamaan yang diberikan selama penulis berada di bangku perkuliahan, melewati suka dan duka dalam perkuliahan dan selama penyelesaian skripsi.
12. Semua pihak yang telah membantu yang tidak sempat disebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, diharapkan saran dan masukan yang membangun dari berbagai pihak. Penulis berharap agar skripsi ini dapat memberikan manfaat dalam ilmu pengetahuan khususnya dalam bidang Farmasi dan dapat dijadikan sumber referensi untuk mengembangkan penelitian penelitian selanjutnya.

Makassar, 22 Agustus 2022



Jessica Theodor Usman



## ABSTRAK

**JESSICA THEODOR USMAN.** Pengaruh Kombinasi *Patch* Transdermal Berbasis HPMC dan *Solid Microneedle* Terhadap Permeasi Valsartan pada Kulit Tikus Secara *Ex Vivo*.

Valsartan (VALS) merupakan terapi lini pertama untuk hipertensi yang termasuk golongan *Angiotensin II receptor blocker* (ARB). VALS umumnya digunakan secara oral, tapi dikaitkan dengan bioavailabilitasnya yang rendah sekitar 25%. Rute transdermal dapat menjadi alternatif untuk mengatasi masalah ini. Namun, rute ini memiliki permeasi yang rendah karena adanya *stratum corneum* pada kulit. Diperlukan penggunaan peningkat permeasi, seperti *solid microneedle* dan PEG 400. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh konsentrasi PEG 400 terhadap karakteristik fisik dan pelepasan VALS dari sediaan *patch* transdermal serta mengetahui pengaruh *solid microneedle* terhadap permeasi VALS. Formula *patch* transdermal dibuat menggunakan HPMC sebagai basis dan PEG 400 sebagai peningkat permeasi dengan variasi konsentrasi 0,5% (F1), 1% (F2), dan 1,5% (F3). *Patch* kemudian dievaluasi organoleptis, keseragaman bobot, ketebalan, kandungan lembap, ketahanan lipat, kandungan obat, pelepasan serta uji permeasi obat. Hasil penelitian menunjukkan bahwa konsentrasi PEG 400 meningkatkan permeasi VALS. F3 merupakan formula optimal dan dievaluasi lebih lanjut menggunakan kombinasi *solid microneedle* (MNs) dengan panjang jarum yang bervariasi (0,5 mm, 1,0 mm, 1,5 mm). MNs dengan panjang 1,5 mm menunjukkan permeasi VALS terbaik sebesar  $1,728 \pm 0,001$  mg.

Kata Kunci: valsartan, *patch* transdermal, *solid microneedle*

## ABSTRACT

**JESSICA THEODOR USMAN. The Effect of Combination of HPMC-Based Transdermal Patch and Solid Microneedle on Permeation of Valsartan in Ex Vivo Rat Skin.**

Valsartan (VALS) is a first-line therapy for hypertension which belong to Angiotensin II Receptor Blockers (ARB) class. VALS is commonly used orally, but it is associated with its low bioavailability approximately 25%. Transdermal route can be an alternative to overcome this problem. However, this route has low permeation caused by the presence of stratum corneum on the skin. Used of permeation enhancers are needed, such as solid microneedle and PEG 400. This study aims to determine the effect of PEG 400 concentration on physical characteristics and release of VALS from transdermal patch preparations and determine the effect of solid microneedle on VALS permeation. The transdermal patch formula was made using HPMC as a base and PEG 400 as a permeation enhancer with various concentrations, namely 0.5% (F1), 1% (F2), and 1.5% (F3). The patches were then evaluated for organoleptic, weight uniformity, thickness, moisture content, folding endurance, drug content, release, and permeation test. The result showed that the concentration of PEG 400 increased permeation of VALS. F3 was the optimum formula and was further evaluated using combination of *solid microneedle* (MNs) with various needle length (0.5 mm, 1.0 mm, 1.5 mm). Needle length of 1.5 mm showed the best VALS permeation by  $1.728 \pm 0.001$  mg.

Keywords: valsartan, transdermal patch, solid microneedle

## DAFTAR ISI

	Halaman
LEMBAR PENGESAHAN	iv
PERNYATAAN KEASLIAN	v
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	5
I.3 Tujuan Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
II.1 Hipertensi	6
II.2 Penghantaran Transdermal	8
II.3 <i>Patch</i> Transdermal	8
II.4 <i>Microneedle</i>	9
II.5 Valsartan	11
II.6 Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC)	12

BAB III METODE PENELITIAN	13
III.1 Alat dan Bahan	13
III.2 Metode Kerja	13
III.2.1 Pembuatan <i>Phosphate Buffer Saline</i> pH 7,4	13
III.2.2 Pembuatan Larutan Stok Valsartan	13
III.2.3 Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum Valsartan	14
III.2.4 Pembuatan Kurva Baku Valsartan	14
III.2.5 Rancangan Formula <i>Patch</i> Transdermal	15
III.2.6 Pembuatan <i>Patch</i> Transdermal	15
III.2.7 Karakterisasi <i>Patch</i> Transdermal	16
III.2.8 Uji Pelepasan Valsartan dari <i>Patch</i> secara <i>In Vitro</i>	17
III.2.9 Uji Permeasi secara <i>In Vitro</i>	18
III.2.10 Uji Permeasi pada Kulit Tikus secara <i>Ex Vivo</i>	19
III.3 Analisis Hasil Pengujian	20
III.3.1 Uji Permeasi Kombinasi <i>Patch</i> Transdermal dan MNs	20
III.4 Pengumpulan dan Analisis Data	21
III.5 Pembahasan Hasil dan Kesimpulan	22
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	23
IV.1 Karakterisasi <i>Patch</i> Transdermal VALS	23
IV.1.1 Organoleptis	23
IV.1.2 Keseragaman Bobot <i>Patch</i>	24
IV.1.3 Ketebalan <i>Patch</i>	25
IV.1.4 Kandungan Lembab <i>Patch</i>	27

IV.1.5 Ketahanan Lipat <i>Patch</i>	28
IV.1.6 Kandungan Obat VALS Dalam <i>Patch</i>	30
IV.2 Pelepasan Obat <i>Patch</i> Transdermal Secara <i>In Vitro</i>	31
IV.3 Permeasi VALS dari <i>Patch</i> Transdermal secara <i>In Vitro</i> & <i>Ex Vivo</i>	33
IV.4 Permeasi Kombinasi <i>Patch</i> Transdermal dan MNs	36
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	40
V.1 Kesimpulan	40
V.2 Saran	40
DAFTAR PUSTAKA	42
LAMPIRAN	46

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Klasifikasi hipertensi	7
2. Rancangan formula <i>patch</i> VALS	15
3. Hasil pengujian rata-rata keseragaman bobot <i>patch</i>	24
4. Hasil pengujian rata-rata ketebalan <i>patch</i>	26
5. Hasil pengujian rata-rata ketahanan lipat <i>patch</i>	28
6. Hasil pengujian pelepasan VALS dari <i>patch</i> secara <i>in vitro</i>	32
7. Hasil pengujian permeasi VALS dari <i>patch</i> secara <i>in vitro</i>	34
8. Hasil pengujian permeasi VALS dari <i>patch</i> secara <i>ex vivo</i>	35
9. Hasil pengujian permeasi <i>ex vivo patch</i> + MNs	37

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Jenis-jenis <i>microneedle</i>	11
2. Rumus struktur Valsartan	11
3. Rumus struktur HPMC	12
4. Titik pengukuran ketebalan <i>patch</i>	16
5. Aparatus sel difusi Franz	21
6. Sediaan <i>patch</i> transdermal VALS	23
7. Histogram keseragaman bobot <i>patch</i> VALS	24
8. Histogram ketebalan <i>patch</i> VALS	26
9. Histogram kandungan lembab <i>patch</i> VALS	27
10. Histogram ketahanan lipat <i>patch</i> VALS	29
11. Histogram kandungan obat <i>patch</i> VALS	30
12. Grafik pelepasan obat VALS dari <i>patch</i>	32
13. Grafik permeasi VALS dari <i>patch</i> secara <i>in vitro</i>	34
14. Grafik permeasi VALS dari <i>patch</i> secara <i>ex vivo</i>	35
15. Grafik permeasi kombinasi <i>patch</i> dan MNs	37
16. Panjang gelombang maksimum VALS dalam etanol 96%	47
17. Kurva baku VALS dalam etanol 96%	47
18. Panjang gelombang maksimum VALS dalam PBS pH 7,4	48
19. Kurva baku VALS dalam PBS pH 7,4	48
20. Kulit tikus	77

21. Uji permeasi menggunakan sel difusi Franz

77



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Skema kerja penelitian	46
2. Panjang gelombang maksimum dan kurva baku	47
3. Contoh-contoh perhitungan	49
4. Tabel hasil evaluasi	51
5. Data hasil analisis statistika	65
6. Dokumentasi penelitian	77

# BAB I

## PENDAHULUAN

### I.1 Latar Belakang

Penyakit hipertensi merupakan penyakit kardiovaskular paling umum terjadi dengan prevalensi yang meningkat seiring bertambahnya usia (Michel and Hoffman, 2011). Sekitar 50% orang yang berusia di antara 60-69 tahun berisiko menderita hipertensi dan risiko ini semakin meningkat setelah usia 70 tahun (Michel and Hoffman, 2011).

Hipertensi didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah melebihi sistolik 140 mmHg dan diastolik 90 mmHg yang menyebabkan perubahan patologis pada pembuluh darah dan menjadi penyebab utama stroke dan penyakit lainnya (Michel and Hoffman, 2011).

Salah satu obat yang dapat digunakan untuk mengobati hipertensi adalah valsartan. Valsartan merupakan obat golongan penghambat reseptor angiotensin II spesifik yang bekerja pada sub tipe reseptor AT1. Obat ini aktif digunakan secara oral, bersifat lipofilik, bioavailabilitas oral rendah sekitar 25% serta waktu paro biologis rata-rata 7,5 jam. Pada pemberian secara oral, valsartan cepat diserap, menunjukkan *first pass effect* dan penyerapannya rendah melalui saluran gastrointestinal. Selain itu, valsartan memiliki konsentrasi plasma maksimum 2-4 jam yang dapat berkurang dengan adanya asupan makanan yang dapat menurunkan efek farmakologisnya (Bhosale and Avachat, 2013).

Untuk mengatasi permasalahan ini, sistem penghantaran obat secara transdermal dapat menjadi alternatif. Pemberian obat melalui rute transdermal memiliki beberapa keuntungan seperti pemberian tanpa rasa sakit, menghindari *first pass effect*, tidak terganggu oleh cairan saluran gastrointestinal, mudah digunakan pada pengobatan mandiri dan meningkatkan kepatuhan pasien (Ahmed *et al.*, 2019; Khan *et al.*, 2019). Sejauh ini, tidak ada laporan terkait iritasi kulit setelah penggunaan valsartan (Ahad *et al.*, 2014).

Bentuk sediaan transdermal dapat berupa krim, gel, dan *patch*. *Patch* diketahui merupakan bentuk sediaan yang paling nyaman dalam hal produktivitas, biaya produksi serta praktis penggunaannya. Salah satu jenis *patch* adalah *patch* matriks polimer (Nishida *et al.*, 2010).

*Patch* transdermal matriks polimer dapat diformulasikan menggunakan polimer seperti HPMC (*Hydroxypropyl Methylcellulose*) (Prajapati *et al.*, 2011). HPMC merupakan polimer semi-sintetik, biokompatibel dan viskoelastik yang digunakan sebagai bahan tambahan dan komponen penghantaran terkontrol dalam sistem penghantaran obat transdermal. Menurut (Sarkar *et al.*, 2014), HPMC merupakan polimer hidrofilik *swellable* yang banyak digunakan sebagai pembentuk matriks dalam desain *patch* transdermal serta telah terbukti menghasilkan *patch* yang tidak buram karena kelarutan obat yang memadai dalam polimer.

Meskipun pemberian obat melalui rute transdermal menawarkan begitu banyak keuntungan, namun pemberian cara ini memiliki kekurangan,

seperti permeabilitas yang rendah. Permeabilitas yang rendah ini terjadi karena adanya lapisan *stratum korneum* kulit yang berupa lapisan kulit lipofilik terluar (sekitar 10 - 15  $\mu\text{m}$ ) yang terdiri atas keratinosit mati yang menumpuk. *Stratum korneum* sangat efektif dalam menghalangi permeasi molekul obat ke dalam tubuh sehingga hanya sedikit jumlah obat yang dapat mencapai targetnya (Ahmed *et al.*, 2019; Khan *et al.*, 2019). Selain itu, suatu obat dapat dihantarkan secara transdermal apabila obat tersebut memiliki bobot molekul kurang dari 500 Dalton, nilai log P sebesar 1 - 3, titik lebur kurang dari 200°C (Iqbal *et al.*, 2018). Berdasarkan semua persyaratan di atas, valsartan diketahui memiliki bobot molekul 435,5 Dalton, nilai log P sebesar 4,5 dan titik lebur 116 - 117°C (Ahad *et al.*, 2014). Sehingga, valsartan tidak memenuhi seluruh persyaratan yang baik untuk penghantaran obat secara transdermal.

Untuk meningkatkan permeasi molekul obat atau penghantaran obat melalui rute transdermal, dapat digunakan agen peningkat permeasi (Atipairin *et al.*, 2020). Contoh agen peningkat permeasi yang biasa digunakan dalam sediaan *patch* transdermal adalah *polyethylene glycol* (PEG) 400. Menurut penelitian (Nair *et al.*, 2011), dalam sediaan transdermal berbasis HPMC, PEG 400 dapat meningkatkan permeasi molekul obat melalui kulit. Semakin banyak jumlah PEG yang digunakan maka semakin meningkat jumlah obat yang dilepaskan (Nair *et al.*, 2013). Selain itu, untuk lebih meningkatkan permeasi molekul obat dapat ditambahkan *solid microneedle*. *Solid microneedles* (MNs) merupakan

komponen yang berukuran mikron (15 - 2000  $\mu\text{m}$ ) yang telah digunakan dan dikembangkan sejak satu dekade yang lalu. MNs terbuat dari bahan seperti baja tahan karat atau polimer keras. Saat diaplikasikan pada kulit, MNs akan membuat mikropori hidrofilik yang dapat menembus *stratum korneum* namun tidak menembus ujung saraf yang ada pada lapisan dermis. Obat topikal seperti dalam sediaan *patch*, dapat terserap secara sistemik melalui mikropori tersebut sehingga akan meningkatkan efek terapi. Durasi lamanya obat dapat menyerap melalui kulit tergantung dari berapa lama mikropori tetap terbuka di permukaan kulit. Berdasarkan proses penyembuhan alami kulit manusia dan hewan, mikropori dapat menutup sampai dengan 48 jam (Khan *et al.*, 2019; Tobin *et al.*, 2021).

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka telah dilakukan penelitian formulasi *patch* transdermal berbasis HPMC dan PEG 400 sebagai *permeation enhancer* yang dikombinasikan dengan *solid microneedle* untuk melihat pengaruhnya terhadap permeasi valsartan.

## **I.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian di atas, maka rumusan masalah dari penelitian ini yaitu:

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi PEG 400 terhadap karakteristik fisik dan pelepasan valsartan dari sediaan *patch* transdermal.
2. Bagaimana pengaruh kombinasi *patch* transdermal berbasis HPMC dan *solid microneedles* terhadap permeasi valsartan.

## **I.3 Tujuan Penelitian**

Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk:

1. Mengetahui pengaruh variasi konsentrasi PEG 400 terhadap karakteristik fisik dan pelepasan valsartan dari sediaan *patch* transdermal.
2. Mengetahui pengaruh kombinasi *patch* transdermal berbasis HPMC dan *solid microneedles* terhadap permeasi valsartan.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **II.1 Hipertensi**

##### **II.1.1 Definisi Hipertensi**

Hipertensi merupakan salah satu penyakit umum yang didefinisikan sebagai tekanan darah arteri yang terus meningkat. Saat ini, hipertensi diidentifikasi sebagai salah satu faktor risiko paling signifikan untuk penyakit kardiovaskular (Dipiro *et al.*, 2008). Prevalensi hipertensi meningkat seiring bertambahnya usia, sekitar 50% orang yang berusia di antara 60-69 tahun dan semakin meningkat setelah usia 70 tahun. Hipertensi pula diketahui sebagai peningkatan tekanan darah  $\geq 140/90$  mmHg yang menyebabkan perubahan patologis pada pembuluh darah dan menjadi penyebab utama stroke dan penyakit lainnya (Michel and Hoffman, 2011).

##### **II.1.2 Klasifikasi Hipertensi**

Hipertensi dapat diklasifikasikan menjadi 4 kategori berdasarkan tekanan darah pada orang dewasa ( $\geq 18$  tahun), seperti pada tabel di bawah ini (Dipiro *et al.*, 2008) :

**Tabel 1. Klasifikasi hipertensi**

Kategori	Tekanan darah sistolik/diastolik (mmHg)
Normal	<120/80
Pre-Hipertensi	120-139/80-89
Hipertensi	140/90
Hipertensi tingkat 1	140-159/90-99
Hipertensi tingkat 2	>160/100

Klasifikasi hipertensi berdasarkan penyebabnya, antara lain (Dipiro *et al.*, 2008):

**a. Hipertensi primer**

Hipertensi primer merupakan hipertensi yang bersifat esensial pada seseorang. Penyebab utamanya yakni faktor genetik yang dapat mempengaruhi keseimbangan natrium, ekskresi kalikrein urin, pelepasan oksida nitrat serta ekskresi aldosterone, steroid adrenal lainnya dan angiotensin.

**b. Hipertensi sekunder**

Hipertensi sekunder disebabkan oleh penyakit komorbid (penyakit ginjal kronis atau penyakit renovaskular yang disebabkan oleh disfungsi ginjal) atau obat-obat yang meningkatkan tekanan darah baik secara langsung ataupun tidak langsung. Hipertensi jenis ini terjadi pada <10% pasien.

### II.1.3 Prevalensi Hipertensi

Menurut penelitian oleh (Mills *et al.*, 2020), prevalensi penyakit hipertensi meningkat secara global setiap tahunnya. Sebanyak 1,39 miliar orang (31,1% dari total populasi dewasa dunia) menderita hipertensi. Selain



itu, hipertensi (pre-hipertensi dan tekanan darah tinggi berbahaya lainnya) diketahui merupakan penyebab kematian 8,5 juta jiwa, yang disebabkan oleh stroke, penyakit jantung iskemik, penyakit pembuluh darah lain dan penyakit ginjal di seluruh dunia (Zhou *et al.*, 2021).

## **II.2 Penghantaran Transdermal**

Sistem penghantaran secara transdermal merupakan salah metode pemberian obat non-invasif secara sistemik tanpa rasa sakit melalui kulit. Metode ini dapat menjadi alternatif untuk injeksi hipodermik yang menyakitkan, menghasilkan limbah medis yang berbahaya atau menimbulkan risiko penularan penyakit melalui penggunaan kembali jarum dan dapat mengatasi masalah seperti fobia jarum (Furuishi *et al.*, 2019).

Penghantaran melalui rute transdermal menawarkan beberapa keuntungan seperti pemberian tanpa rasa sakit, menghindari *first pass effect*, tidak terganggu oleh cairan saluran gastrointestinal, mudah digunakan pada pengobatan mandiri dan meningkatkan kepatuhan pasien (Ahmed *et al.*, 2019; Khan *et al.*, 2019). Salah satu bentuk sediaan penghantaran obat secara transdermal adalah *patch* (Furuishi *et al.*, 2019)

## **II.3 Patch Transdermal**

*Patch* transdermal merupakan sistem penghantaran obat yang dirancang dengan pengaplikasian pada kulit untuk mengontrol pelepasan obat ke dalam sirkulasi darah sistemik selama periode waktu tertentu (Furuishi *et al.*, 2019). Beberapa kelebihan dari *patch* transdermal seperti

pemberian nyaman serta tidak memberikan rasa sakit, menghindari pemberian dosis berulang, konsentrasi obat dalam plasma konstan, meningkatkan kepatuhan pasien, meningkatkan bioavailabilitas obat oral yang buruk, dan pemberian dosis yang sesuai (Iqbal *et al.*, 2018).

Selain itu, *patch* diketahui merupakan bentuk sediaan yang paling nyaman dalam hal produktivitas, biaya produksi serta praktis penggunaannya. Sediaan *patch* dapat diklasifikasikan menjadi 3 tipe antara lain *monolithic or multilaminate drug-in-adhesive*, *liquid reservoir* dan matriks polimer (Nishida *et al.*, 2010).

## **II.4 Microneedle**

*Microneedles* (MNs) adalah jarum yang sebagian besar berukuran panjang 150-1500 $\mu$ m, lebar 50-250 $\mu$ m dan ketebalan ujung 1-25 $\mu$ m yang dapat meningkatkan permease obat melalui kulit. *Microneedles* terbagi menjadi beberapa jenis yakni *solid microneedles*, *coated microneedles*, *dissolving microneedles* dan *hollow microneedles* (Waghule *et al.*, 2019).

### **II.4.1 Solid Microneedle**

*Solid Microneedle* umumnya digunakan sebagai *pretreatment* dengan cara menembus kulit dan membentuk pori-pori berukuran mikron sehingga obat langsung memasuki lapisan kulit dan akan meningkatkan permeasinya. *Microneedles* jenis ini mengantarkan obat dengan metode difusi pasif ke dalam lapisan kulit (Waghule *et al.*, 2019).

#### **II.4.2 Coated Microneedle**

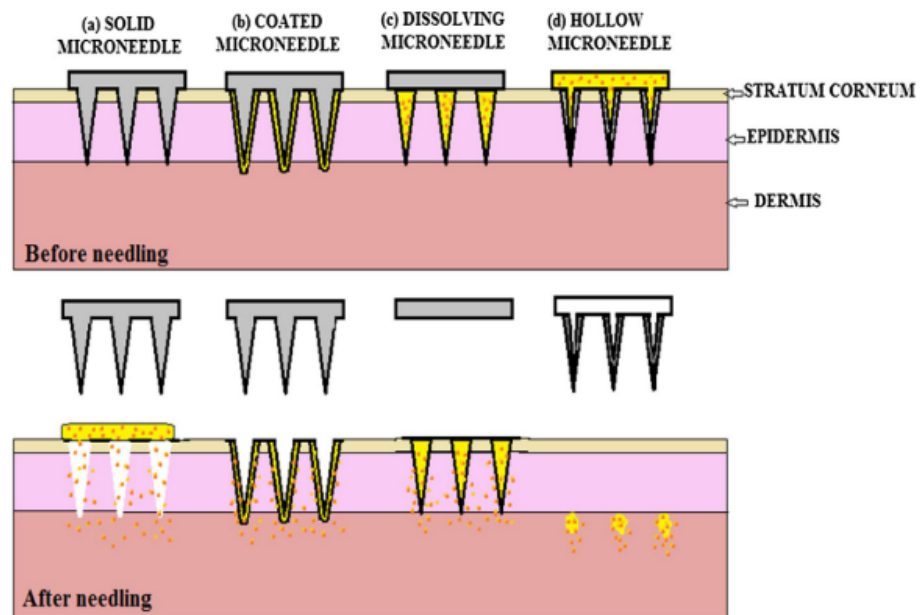
Seperti namanya, *coated microneedle* merupakan jenis *microneedles* yang dikelilingi dengan larutan obat atau lapisan dispersi obat. Jumlah obat yang dapat diberikan tergantung pada ketebalan lapisan pelapis dan ukuran jarum yang digunakan (Waghule *et al.*, 2019).

#### **II.4.3 Dissolving Microneedle**

*Dissolving Microneedle* terbuat dari polimer biodegradasi dengan mengenkapsulasi obat ke dalam polimer yang digunakan. Polimer yang digunakan akan terdegradasi dalam kulit dan mengontrol pelepasan obat. Penggunaannya hanya meliputi satu langkah karena jenis jarum mikro ini tidak boleh dilepaskan setelah diaplikasikan seperti yang lain. Selain itu, distribusi obatnya yang kurang efektif merupakan masalah lainnya dari penggunaan *microneedles* ini (Waghule *et al.*, 2019).

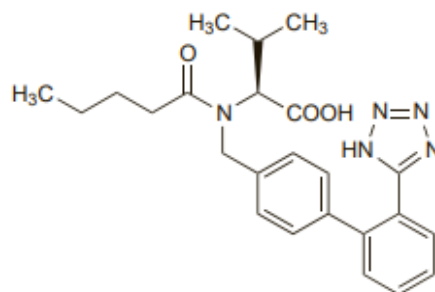
#### **II.4.4 Hollow Microneedle**

*Hollow Microneedle* dapat menghantarkan obat melalui rongga bagian dalam jarum yang telah diisi dengan obat (Prausnitz, 2004). *Hollow Microneedles* biasanya digunakan untuk senyawa dengan bobot molekul yang tinggi dan dapat memberikan obat dalam dosis besar karena obat dapat ditampung lebih banyak di dalam ruang kosong pada jarum. Saat diaplikasikan pada kulit, obat langsung disimpan ke dalam epidermis atau lapisan dermis atas (Waghule *et al.*, 2019).



Gambar 1. Jenis-jenis *microneedle* (Waghule et al., 2019)

## II.5 Valsartan

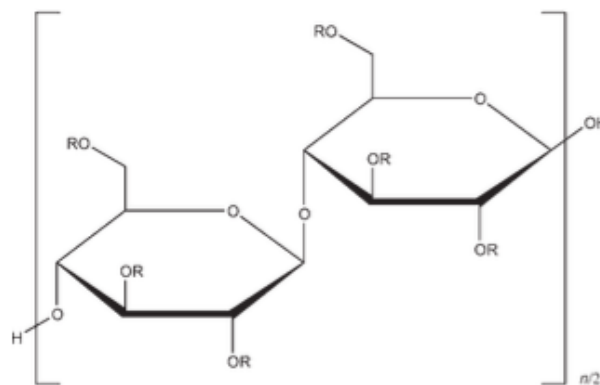


Gambar 2. Rumus Struktur Valsartan (Sweetman, 2009)

Valsartan merupakan merupakan salah satu obat antihipertensi golongan antagonis reseptor angiotensin II yang memiliki mekanisme menghambat reseptor  $AT_1$  secara selektif sehingga mengakibatkan tekanan darah menurun. Obat ini dapat digunakan untuk mengurangi kematian kardiovaskular pada pasien dengan disfungsi ventrikel kiri setelah infark miokard dan dalam pengelolaan gagal jantung (Sweetman, 2009).

Menurut penelitian yang dilakukan oleh (Nixon *et al.*, 2009), valsartan merupakan salah satu terapi lini pertama golongan *Angiotensin receptor blocker* (ARB) yang lebih efektif menurunkan tekanan darah daripada losartan serta banyak digunakan dalam pengendalian hipertensi untuk kontrol jangka panjang hipertensi pada orang dewasa.

## II.6 Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC)



where R is H, CH<sub>3</sub>, or CH<sub>3</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>

**Gambar 3. Rumus Struktur HPMC (Rowe *et al.*, 2009)**

Hypromellose atau HPMC sangat umum digunakan dalam formulasi sediaan topikal farmasi seperti agen pengental, pendispersi, dan lain-lain. HPMC berbentuk serbuk granul berwarna putih atau putih krem, tidak berbau, tidak berasa, dalam air dingin akan larut dan membentuk larutan koloidal (Rowe *et al.*, 2009). Menurut (Sarkar *et al.*, 2014), HPMC merupakan polimer (semi-sintetik) hidrofilik *swellable* yang banyak digunakan sebagai pembentuk matriks dalam desain *patch* transdermal, biokompatibel, viskkoelastik serta telah terbukti menghasilkan *patch* yang tidak buram karena kelarutan obat yang memadai dalam polimer.

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **III.1 Alat dan Bahan**

Alat-alat yang digunakan antara lain timbangan analitik (Sartorius®), *homogenizer*, *centrifuge*, *falcon tube*, jangka sorong digital, *moisture analyzer* (Mettler Toledo®) *shaker*, *magnetic stirrer*, *franz cell*, spektrofotometer UV-Vis Single Beam (Dynamica®), mikropipet (Mettler®), *dermaroller*, dan alat-alat gelas (Pyrex®).

Bahan-bahan yang digunakan antara lain valsartan, hidroksi propil metil selulosa (HPMC) K-100, air suling, etanol 96%, gliserin, polietilen glikol (PEG) 400 dan kulit tikus putih jenis Wistar.

#### **III.2 Metode Kerja**

##### **III.2.1 Pembuatan Larutan *Posphate Buffer Saline* (PBS) pH 7,4**

Ditimbang 8 g NaCl; 2,38 g Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> dan 0,19 g KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> dimasukkan ke dalam gelas piala 1000 mL, dilarutkan dengan air bebas CO<sub>2</sub> hingga ± 800 mL, kemudian dicek pHnya dengan pH meter hingga mencapai pH 7,4 dan dicukupkan volumenya dengan air bebas CO<sub>2</sub> hingga 1000 mL (Singh and Bali, 2016).

##### **III.2.2 Pembuatan Larutan Stok Valsartan**

Larutan stok valsartan dibuat dengan ditimbang saksama 10 mg valsartan, dimasukkan ke dalam labu tentukur 10 mL, kemudian dilarutkan