

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 subtype 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 μm) 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 μm) 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 (≥ 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 μm , lebar 50-250 μm dan ketebalan ujung 1-25 μm 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

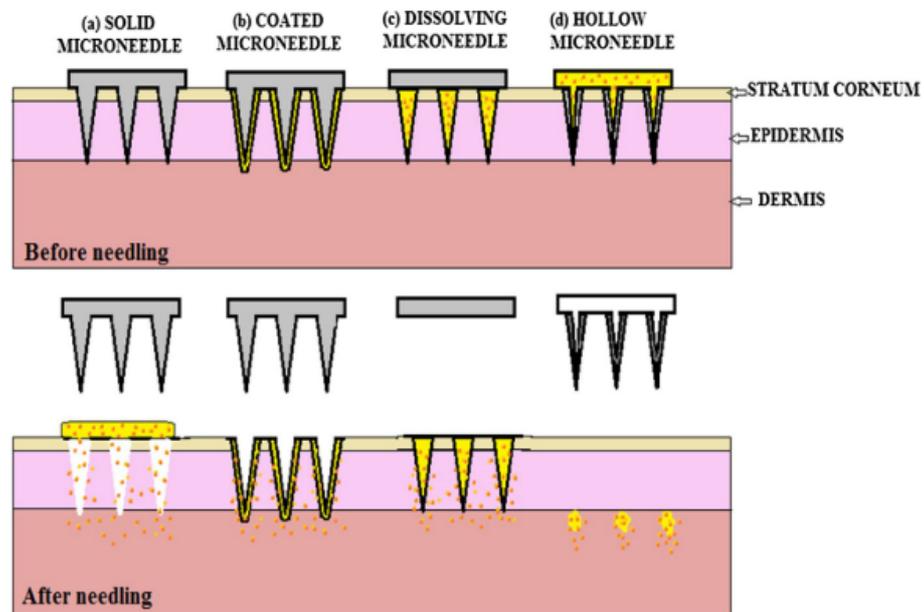
Seperti namanya, *coated microneedle* merupakan jenis *microneedles* yang dikelilingi dengan larutan obat atau lapisan dispersi obat. Jumlah obat yang dapat diberikan tergantung pada ketebalan lapisan pelapis dan ukuran jarum yang digunakan (Waghule *et al.*, 2019).

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).

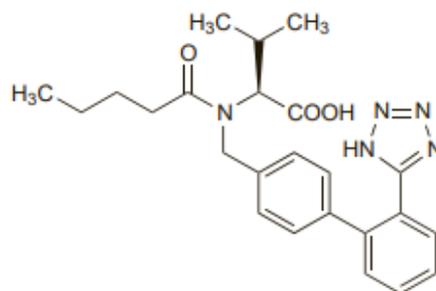
II.4.4 Hollow Microneedle

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

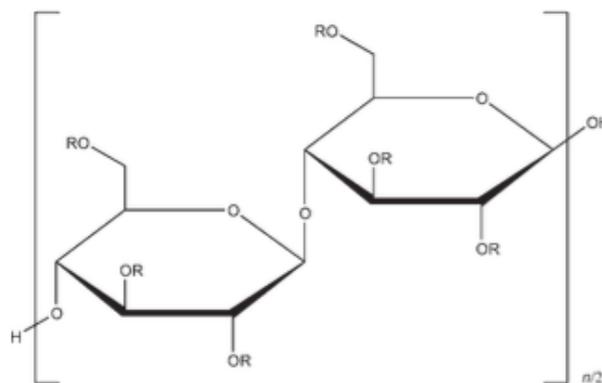


Gambar 2. Rumus Struktur Valsartan (Sweetman, 2009)

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, CH₃, or CH₃CH(OH)CH₂

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 Na₂HPO₄ dan 0,19 g KH₂PO₄ dimasukkan ke dalam gelas piala 1000 mL, dilarutkan dengan air bebas CO₂ hingga ± 800 mL, kemudian dicek pHnya dengan pH meter hingga mencapai pH 7,4 dan dicukupkan volumenya dengan air bebas CO₂ 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