

**PENGARUH VARIASI KONSENTRASI MENTOL DAN  
ASAM LAURAT DALAM DEEP EUTECTIC SYSTEM  
TERHADAP PERMEASI TELMISARTAN DALAM  
SEDIAAN KRIM TRANSDERMAL**

**EFFECT OF VARIATION IN THE CONCENTRATION  
OF MENTHOL AND LAURIC ACID IN THE DEEP  
EUTECTIC SYSTEM ON TELMISARTAN  
PERMEATION IN TRANSDERMAL CREAM  
PREPARATION**

**VERIEL CHRISTIAN YUNUS  
N011181509**



**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

**PENGARUH VARIASI KONSENTRASI MENTOL DAN  
ASAM LAURAT DALAM DEEP EUTECTIC SYSTEM  
TERHADAP PERMEASI TELMISARTAN DALAM  
SEDIAAN KRIM TRANSDERMAL**

**EFFECT OF VARIATION IN THE CONCENTRATION  
OF MENTHOL AND LAURIC ACID IN THE DEEP  
EUTECTIC SYSTEM ON TELMISARTAN  
PERMEATION IN TRANSDERMAL CREAM  
PREPARATION**

**VERIEL CHRISTIAN YUNUS  
N011181509**



**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

**PENGARUH VARIASI KONSENTRASI MENTOL DAN ASAM LAURAT  
DALAM *DEEP EUTECTIC SYSTEM* TERHADAP PERMEASI  
TELMISARTAN DALAM SEDIAAN KRIM TRANSDERMAL**

**EFFECT OF VARIATION IN THE CONCENTRATION OF MENTHOL  
AND LAURIC ACID IN THE DEEP EUTECTIC SYSTEM ON  
TELMISARTAN PERMEATION IN TRANSDERMAL CREAM  
PREPARATION**

**SKRIPSI**

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

**VERIEL CHRISTIAN YUNUS  
N011181509**

**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

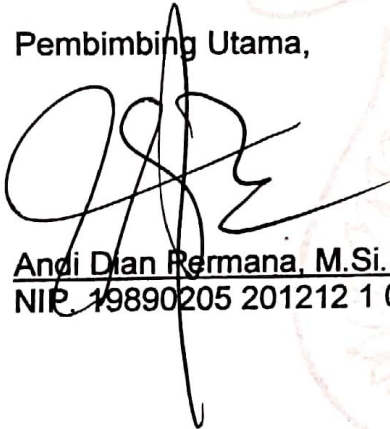
**PENGARUH VARIASI KONSENTRASI MENTOL DAN ASAM LAURAT  
DALAM *DEEP EUTECTIC SYSTEM* TERHADAP PERMEASI  
TELMISARTAN DALAM SEDIAAN KRIM TRANSDERMAL**

**VERIEL CHRISTIAN YUNUS**

**N011181509**

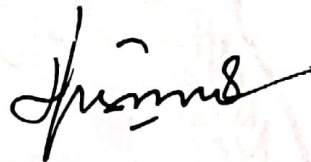
Disetujui oleh

Pembimbing Utama,



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

Pembimbing Pertama,



Nurhasni Hasan, M.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.  
NIP. 19860116 201012 2009

Pada tanggal, 23 Februari 2023

**SKRIPSI**  
**PENGARUH VARIASI KONSENTRASI MENTOL DAN ASAM LAURAT**  
**DALAM DEEP EUTECTIC SYSTEM TERHADAP PERMEASI**  
**TELMISARTAN DALAM SEDIAAN KRIM TRANSDERMAL**

**EFFECT OF VARIATION IN THE CONCENTRATION OF MENTHOL**  
**AND LAURIC ACID IN THE DEEP EUTECTIC SYSTEM ON**  
**TELMISARTAN PERMEATION IN TRANSDERMAL CREAM**  
**PREPARATION**

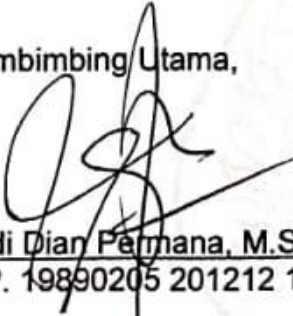
Disusun dan diajukan oleh :

**VERIEL CHRISTIAN YUNUS**  
**N011181509**

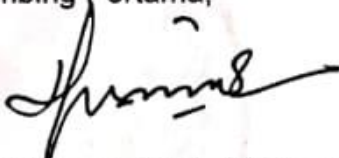
telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Skripsi  
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin  
pada tanggal 2 Februari 2023  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

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

Pembimbing Pertama,

  
Nurhasni Hasan, M.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.  
NIP. 19860116 201012 2009

Ketua Program Studi S1 Farmasi,  
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.  
  
  
Nurhasni Hasan, M.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.  
NIP. 19860116 201012 2009

## PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini;

Nama : Veriel Christian Yunus  
Nim : N011 18 1509  
Program Studi : Farmasi  
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa Skripsi dengan judul "Pengaruh Variasi Konsentrasi Mentol dan Asam Laurat dalam *Deep Eutectic System* terhadap Permeasi Telmisartan dalam Sediaan Krim Transdermal" adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari skripsi karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya gunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 23 Februari 2023

Yang menyatakan,



Veriel Christian Yunus

## UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Tuhan yang Maha Esa atas penyertaan dan berkat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini sebagai persyaratan untuk menyelesaikan studi dan memperoleh gelar sarjana di Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini banyak kesulitan yang dihadapi, dalam penyusunan skripsi ini tidak terlepas dukungan dari berbagai pihak. Peneliti banyak menerima bimbingan, petunjuk dan bantuan serta dorongan dari berbagai pihak baik yang bersifat moral maupun material. Rasa syukur, ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. Bapak Andi Dian Permana S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. selaku pembimbing utama dan Ibu Nurhasni Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt. selaku pembimbing pendamping yang telah meluangkan waktu dan tenaganya untuk memberikan bimbingan, arahan, saran, serta bantuan bagi penulis dalam melaksanakan penelitian dan senantiasa mengingatkan penulis untuk selalu berhati-hati dan bekerja secara efisien selama penelitian dan melatih penulis untuk berpikir kritis dan logis dalam menyelesaikan suatu permasalahan.
2. Bapak Usmar S.Si., M.Si., Apt. dan Ibu Dr. Aliyah, MS., Apt. selaku penguji yang telah meluangkan waktunya dan memberikan masukan serta saran terkait penelitian dan proses penyelesaian skripsi ini.

3. Ibu Nana Juniarti Natsir Djide, S.Si., M.Si., Apt. selaku pembimbing akademik yang telah membimbing selama proses menyelesaikan studi di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.
4. Seluruh Bapak/ Ibu dosen Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin atas ilmu dan bimbingan yang telah diberikan kepada penulis selama masa studi S1, juga seluruh staf akademik atas segala fasilitas dan pelayanan yang telah diberikan kepada penulis selama menempuh studi.
5. Kedua orang tua, Ir. Virgilius Budi Yunus dan Meike Veronica Yapianto, SE., nenek penulis Evelynne Maria Gomulya Yapianto serta kakak penulis, dr. Velica Kressentia Yunus yang senantiasa memberikan dukungan, kasih sayang, motivasi, dan doa yang menyertai langkah penulis.
6. Varel Hazael Giopascal Kendek dan Yehuda Ethelbert Christian selaku teman dekat penulis yang telah memberikan dukungan, semangat, perhatian, dan doa selama menyelesaikan skripsi.
7. Teman-teman Chimichanga, Dito, Ficky, Navrianta, Abraham, Gerald, William dan Mitora untuk setiap dukungan dan semangat yang diberikan kepada penulis.
8. Sahabat-sahabat penulis, Tryadi, Fiqri, Marina, Farhana, Fitrah, Nurul Khafifah, Akbar, Syafrial, Rifdah, Alm. Azman, Indra, Dheanna, Fahrul, Usri, Zaldy, Awal, Delly, Jumasna, Yazid, Ikhsan dan Nirta untuk setiap dukungan, doa, dan semangat yang diberikan kepada penulis.



9. Teman terdekat sekaligus pembimbing ketiga, Cindy Kristina Enggi, S.Si., atas bantuan, dukungan, semangat dan dorongan yang tiada henti diberikan kepada penulis.
10. Hansel Tridatmojo Isa, Sulistiawati, Nirmayanti, Julika Fajrika Nur, Jessica Theodor Usman dan Alhidayah atas bantuan, dukungan, ilmu dan semangat yang diberikan pada penulis.
11. Rekan-rekan Korps. Asisten Farmasetika yang senantiasa membantu dan memberikan dukungan kepada penulis.
12. Teman-teman *DDS Research Group 2022*, khususnya Kak Handy, Aisha, Elvyna, Hilman, Komang, Putri, Tiara, Ummu, Ulfah, dan Wahdaniyah yang selalu memberikan ilmu dan bantuan kepada penulis dalam menyusun skripsi.
13. Teman-teman UKM PHD&Co FF-UH untuk setiap dukungan, doa serta semangat yang diberikan kepada penulis.
14. Teman-teman UKM Pharco FF-UH untuk setiap dukungan, doa serta semangat yang diberikan kepada penulis.
15. Teman-teman angkatan “GEMF18ROZIL” atas kebersamaan yang kalian berikan selama penulis berada di bangku perkuliahan, melewati suka dan duka dalam perkuliahan dan berjuang untuk meraih mimpi masing-masing.
16. Semua pihak yang telah membantu yang tidak sempat disebutkan namanya 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, 23 Februari 2023



Veriel Christian Yunus

## ABSTRAK

**VERIEL CHRISTIAN YUNUS.** *Pengaruh Variasi Konsentrasi Mentol dan Asam Laurat Dalam Deep Eutectic System Terhadap Permeasi Telmisartan dalam Sediaan Krim Transdermal* (dibimbing oleh Andi Dian Permana dan Nurhasni Hasan).

Hipertensi merupakan salah satu penyakit yang memiliki tingkat prevalensi dan faktor risiko yang tinggi. Telmisartan yang tergolong ke dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II, merupakan obat antihipertensi yang tersedia dalam bentuk sediaan oral. Bioavailabilitas sediaan oral telmisartan yang rendah menyebabkan berkembangnya sistem penghantaran obat transdermal. Namun, stratum korneum yang sulit ditembus menjadi penghambat dalam penghantaran telmisartan secara transdermal. Bentuk krim transdermal yang dirancang dengan *Deep eutectic system* (DES) yang mengandung mentol dan asam laurat dapat menjadi salah satu pilihan dalam meningkatkan permeasi dan bioavailabilitas telmisartan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi mentol dan asam laurat dalam DES terhadap karakteristik fisikokimia dan permeasi telmisartan dalam sediaan krim transdermal. Terdapat 5 formula yang dikembangkan yaitu basis krim dengan rasio mentol: asam laurat 1:1 (F1), 1:0,5 (F2), 1:0,25 (F3), tanpa DES (F4), dan tanpa telmisartan dan DES (F5). Krim kemudian dievaluasi berdasarkan organoleptis, pH, viskositas, daya sebar, dan uji permeasi secara *ex vivo*. Dalam penelitian ini, peningkatan konsentrasi DES menurunkan viskositas krim transdermal ( $p < 0.05$ ) dengan nilai viskositas masing-masing, yaitu  $31.100 \pm 721,11$  Cps (F1),  $34.766,667 \pm 1.493,59$  Cps (F2),  $38.566,667 \pm 1.588,50$  Cps (F3),  $49.483,333 \pm 617,11$  Cps (F4), dan  $49.100 \pm 409,26$  Cps (F5). Selain itu, seiring menurunnya viskositas, daya sebar dari krim transdermal semakin meningkat ( $p < 0.05$ ) dengan nilai luas sebar dari F1 hingga F5, yaitu  $24,135 \pm 88,50$  cm<sup>2</sup>,  $23,577 \pm 111,50$  cm<sup>2</sup>,  $23,183 \pm 36,85$  cm<sup>2</sup>,  $20,143 \pm 118,66$  cm<sup>2</sup>, dan  $21,449 \pm 43,56$  cm<sup>2</sup>. Namun pH sediaan memberikan hasil yang tidak berbeda signifikan ( $p > 0.05$ ) dari kelima formula dengan rata-rata  $5,63 \pm 0,08$ . Selanjutnya, variasi konsentrasi DES juga mempengaruhi permeasi telmisartan dengan nilai fluks masing-masing yaitu  $23,074$  µg/cm<sup>2</sup>.jam (F1),  $22,678$  µg/cm<sup>2</sup>.jam (F2),  $21,414$  µg/cm<sup>2</sup>.jam (F3), dan  $15,067$  µg/cm<sup>2</sup>.jam (F4). Oleh karena itu, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa konsentrasi DES mempengaruhi karakteristik fisikokimia dan permeasi telmisartan.

Kata Kunci: Telmisartan, *deep eutectic system*, krim transdermal, mentol, asam laurat

## ABSTRACT

**VERIEL CHRISTIAN YUNUS.** Effect of Menthol and Lauric Acid Variations of Concentration in Deep Eutectic System on Permeation of Telmisartan In Transdermal Cream Preparation. (Supervised by Andi Dian Permana and Nurhasni Hasan).

Hypertension is a disease that has a high prevalence rate and many risk factors. Telmisartan, which belongs to the Class II Biopharmaceutical Classification System (BCS), is an antihypertensive drug available in oral dosage forms. The low bioavailability of telmisartan oral preparations has led to the development of transdermal drug delivery systems. However, the stratum corneum, which is difficult to penetrate, becomes an obstacle to transdermal telmisartan delivery. The form of transdermal cream designed with the deep eutectic system (DES), which contains menthol and lauric acid, can be an option for increasing the permeation and bioavailability of telmisartan. This study aimed to determine the effect of varying concentrations of menthol and lauric acid in DES on the physicochemical characteristics and permeation of telmisartan in transdermal cream preparations. There are 5 formulas developed, namely a cream base with a ratio of menthol: lauric acid 1:1 (F1), 1:0.5 (F2), 1:0.25 (F3), without DES (F4), and without telmisartan and DES (F5). The cream was then evaluated based on organoleptics, pH, viscosity, spreadability, and an ex vivo permeation test. In this study, increasing the concentration of DES decreased the viscosity of the transdermal cream ( $p < 0.05$ ) with respective viscosity values of  $31,100 \pm 721.11$  Cps (F1),  $34,766.667 \pm 1,493.59$  Cps (F2),  $38,566.667 \pm 1,588.50$  Cps (F3),  $49,483.333 \pm 617.11$  Cps (F4), and  $49,100 \pm 409.26$  Cps (F5). In addition, as the viscosity decreased, the spreadability of the transdermal cream increased ( $p < 0.05$ ) with the value of the spread area from F1 to F5, namely  $24.135 \pm 88.50$  cm<sup>2</sup>,  $23.577 \pm 111.50$  cm<sup>2</sup>,  $23.183 \pm 36.85$  cm<sup>2</sup>,  $20.143 \pm 118.66$  cm<sup>2</sup>, and  $21.449 \pm 43.56$  cm<sup>2</sup>. However, the pH of the preparations did not differ significantly ( $p > 0.05$ ) from the five formulas, with an average of  $5.63 \pm 0.08$ . Furthermore, variations in DES concentration also affected telmisartan permeation, with respective flux values of  $23.074$  mg/cm<sup>2</sup>.hour (F1),  $22.678$  mg/cm<sup>2</sup>.hour (F2),  $21.414$  mg/cm<sup>2</sup>.hour (F3), and  $15.067$  µg/cm<sup>2</sup>.hour (F4). Therefore, the results of this study show that DES concentration affects the physicochemical and permeation characteristics of telmisartan.

Keywords: Telmisartan, deep eutectic system, transdermal cream, menthol, lauric acid

## DAFTAR ISI

	Halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vii
ABSTRAK	xi
ABSTRACT	xii
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	5
I.3 Tujuan Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
II.1 Hipertensi	7
II.2 Kulit	9
II.3 Krim	11
II.4 <i>Deep Eutectic System</i>	13
II.5 Uraian Bahan	14
BAB III METODE PENELITIAN	21
III.1 Alat dan Bahan	21
III.2 Metode Kerja	21

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	29
IV.1 Penentuan Titik Eutektik	29
IV.2 Penyiapan Krim Transdermal	30
IV.3 Evaluasi Krim Transdermal	30
IV.3.1 Uji Organoleptis	30
IV.3.2 Uji pH	32
IV.3.3 Uji Viskositas	33
IV.3.4 Uji Daya Sebar	34
BAB V PENUTUP	39
V.1 Kesimpulan	39
V.2 Saran	39
DAFTAR PUSTAKA	40
LAMPIRAN	44

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Klasifikasi hipertensi menurut Katzung <i>et al.</i> (2017)	7
2. Rancangan formula krim transdermal telmisartan	23
3. Hasil uji karakteristik fisikokimia krim transdermal	31

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Struktur anatomi kulit	9
2. Struktur telmisartan	15
3. Struktur mentol	15
4. Struktur asam laurat	16
5. Struktur isopropil miristat	17
6. Struktur setil alkohol	17
7. Struktur alfa tokoferol	18
8. Struktur xanthan gum	19
9. Struktur propilen glikol	19
10. Struktur dmdm hidantoin	20
11. Diagram biner penentuan titik eutektik	30
12. Sediaan krim transdermal	31
13. Diagram uji pH	32
14. Diagram uji viskositas	33
15. Diagram uji daya sebar	35
16. Panjang gelombang maksimum telmisartan dalam PBS	45
17. Kurva baku telmisartan dalam PBS	45
18. Hasil identifikasi telmisartan dalam PBS pada spektrofotometer UV-Vis	61
19. Proses evaluasi pH, viskositas dan daya sebar	61
20. Penentuan titik eutektik	61



21. Alat sel difusi Franz	62
22. Spektrofotometer UV-Vis	62

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Dokumentasi Penelitian	61

# BAB I

## PENDAHULUAN

### II.2.1 Latar Belakang

Hipertensi merupakan keadaan di mana tekanan darah arteri terus meningkat hingga tekanan darah sistolik lebih dari 140 mmHg dan/atau tekanan darah diastolik lebih dari 90 mmHg setelah pemeriksaan berulang. Hipertensi dapat meningkatkan risiko terjadinya gangguan dalam tubuh seperti stroke, infark miokard, angina, gagal jantung, dan gagal ginjal (Wells *et al.*, 2017). Terdapat 8,5 juta kematian di seluruh dunia akibat penyakit yang disebabkan oleh tekanan darah tinggi (Zhou *et al.*, 2021). Pada tahun 2019, prevalensi hipertensi pada orang dewasa yang berumur 30-79 tahun adalah 32% pada wanita dan 34% pada pria di seluruh dunia. Di Indonesia sendiri terjadi peningkatan prevalensi hipertensi dari 25,8% pada tahun 2013 menjadi 34,11% pada tahun 2018 (Balitbangkes RI, 2018). Diperlukan perubahan gaya hidup dan penggunaan terapi farmakologis untuk mengatasi tekanan darah tinggi. *Angiotensin II receptor blocker* (ARB) merupakan salah satu golongan obat yang dapat digunakan untuk menurunkan tekanan darah tinggi. ARB juga memiliki tolerabilitas yang lebih baik terhadap pasien dibandingkan dengan golongan obat antihipertensi lain seperti *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* (ACEI). Salah satu obat golongan ARB yang memiliki

efek antihipertensi adalah telmisartan (Ahad *et al.*, 2016; Unger *et al.*, 2020).

Telmisartan (TEL) merupakan terapi antihipertensi yang mengikat reseptor angiotensin II tipe 1 (AT1) dengan afinitas tinggi, menghambat aksi angiotensin II pada otot polos pembuluh darah, yang pada akhirnya menurunkan tekanan darah (Ahad *et al.*, 2016). telmisartan memiliki waktu paruh rata-rata 24 jam dan *onset* kerja yang cepat sekitar 0,5-1,0 jam (Abraham *et al.*, 2015). Namun, telmisartan memiliki bioavailabilitas yang rendah pada pemberian secara oral yaitu sebesar 42% akibat kelarutan yang rendah di dalam air (Aparna *et al.*, 2015). Salah satu cara yang dapat digunakan untuk mengatasi bioavailabilitas yang rendah yaitu dengan penghantaran obat secara transdermal. Berdasarkan penelitian oleh Singh dan Singh (2016), telmisartan tidak menunjukkan tanda-tanda reaksi pada kulit dan eritema, sehingga dapat diformulasikan dalam sediaan transdermal.

*Transdermal drug delivery system* (TDDS) merupakan cara menghantarkan obat secara topikal melalui kulit yang dapat memberikan efek sistemik (Setyawan *et al.*, 2015). TDDS menawarkan beberapa keuntungan dibandingkan rute pemberian oral, seperti menghindari metabolisme lintas pertama di hati dan usus, mengurangi frekuensi dosis, meningkatkan bioavailabilitas, dan mengurangi efek samping sehingga meningkatkan kepatuhan pada pasien (Ahad *et al.*, 2016). Krim merupakan bentuk sediaan yang sering dipilih dengan tujuan

menghantarkan obat secara transdermal. Sediaan semi padat ini merupakan penghantaran obat topikal yang penting dalam dunia farmasi karena mudah untuk diaplikasikan serta mudah untuk dibersihkan (Pandey *et al.*, 2021).

Stratum korneum seringkali menjadi penghambat dalam penghantaran obat transdermal, mengakibatkan 80% permeasi obat tidak dapat melintasi bagian dermis (Amin *et al.*, 2012). Beberapa cara yang dapat dilakukan untuk meningkatkan permeasi antara lain menggunakan cairan ionik dan *deep eutectic system* (DES). Namun, cairan ionik sulit untuk dibuat dalam skala besar dan membutuhkan biaya yang lebih banyak (Płotka-Wasyłka *et al.*, 2020). DES merupakan campuran eutektik yang dicirikan oleh penurunan besar suhu leleh campuran pada titik eutektik relatif terhadap suhu leleh komponen murni (Gamsjäger *et al.*, 2008). DES terbentuk dari ikatan hidrogen yang kompleks yang memberikan keuntungan dalam penghantaran obat transdermal, karena bagian asam atau basa dapat mempengaruhi sifat obat, seperti titik leleh, kelarutan dan lipofilisitas, sehingga mengatur permeabilitas kulit obat. Interaksi kuat melalui proton asam juga mencegah kristalisasi komponen netral individu dalam perangkat pengiriman (Berton *et al.*, 2017; Griffin *et al.*, 2014). Molekul-molekul dari DES diduga menyelip di sekitar korneosit yang membentuk stratum korneum, melalui rute interseluler dan menciptakan bukaan kecil yang dapat dilalui oleh molekul bioaktif dalam waktu yang cepat (Harada *et al.*, 2018). Untuk lebih spesifik, Boscariol *et*

*al.* (2021) meneliti *choline generate deep eutectic system* (CG-DES) di mana molekul-molekulnya dapat melalui rute interseluler, namun juga dapat melalui rute transseluler dengan membentuk selubung lipid korneosit. Selain itu, komponen dari DES yaitu mentol, memiliki kemampuan untuk meningkatkan permeasi dengan cara mengganggu lipid hingga menjadi kendur, sehingga memberikan peningkatan penetrasi molekul lain melalui lipid (Wang dan Meng, 2017).

Dengan karakteristik bau yang khas serta memberikan rasa yang dingin jika diaplikasikan pada tubuh, mentol juga dapat digunakan untuk anestesi lokal, pereda nyeri, antifatulen, dan antimikroba (Kamatou *et al.*, 2013; Tuntarawongsa dan Phaechamud, 2012). Disisi lain, asam laurat banyak digunakan dalam kosmetik dan produk makanan. Asam laurat digunakan sebagai peningkat permeasi pada sediaan topikal dan meningkatkan absorpsi sediaan transdermal (Rowe *et al.*, 2009).

Sebagai bagian dari DES, mentol dan asam laurat digunakan dalam formulasi krim transdermal. Dibandingkan dengan campuran asam lemak yang berbeda dengan titik leleh eutektik 33°C-54°C, gabungan mentol dan asam laurat mencapai titik leleh eutektik pada suhu ruang. Menurut (Al-Akayleh *et al.*, 2019), sistem asam lemak dan mentol adalah cairan yang lebih kuat untuk dijadikan sebagai pembawa obat dibandingkan dengan sistem pembawa lainnya seperti polietilenglikol dan propilen glikol.

Hingga saat ini, belum ada penelitian mengenai formulasi telmisartan dalam sediaan transdermal dengan DES. Oleh karena itu, penelitian ini akan memformulasikan telmisartan dalam bentuk sediaan krim transdermal menggunakan mentol dan asam laurat sebagai DES, yang kemudian akan meningkatkan permeasi terhadap kulit. Secara spesifik, penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh kombinasi krim transdermal dan DES terhadap tingkat permeasi telmisartan.

### **I.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah yang diperoleh adalah sebagai berikut.

1. Bagaimana pengaruh pencampuran mentol dan asam laurat terhadap titik eutektik?
2. Bagaimana rasio mentol : asam laurat sebagai DES?
3. Bagaimana pengaruh DES terhadap karakteristik fisikokimia krim transdermal telmisartan?
4. Bagaimana pengaruh DES terhadap permeasi obat telmisartan dalam bentuk sediaan krim transdermal?

### **I.3 Tujuan Penelitian**

Berdasarkan rumusan masalah di atas, tujuan penelitian yang diperoleh adalah untuk:

1. Mengetahui pengaruh pencampuran mentol dan asam laurat terhadap titik eutektik.

2. Mengetahui rasio mentol : asam laurat sebagai DES.
3. Mengetahui pengaruh DES terhadap karakteristik fisikokimia krim transdermal telmisartan.
4. Mengetahui pengaruh DES terhadap permeasi obat telmisartan dalam bentuk sediaan krim transdermal.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### II.1 Hipertensi

##### II.1.1 Definisi

Hipertensi merupakan penyakit kardiovaskular berupa peningkatan tekanan darah pada arteri secara terus-menerus. Hipertensi yang berkelanjutan dapat merusak pembuluh darah pada ginjal, jantung dan otak yang menyebabkan peningkatan terjadinya penyakit gagal ginjal, penyakit koroner, gagal jantung, stroke dan demensia (Wells *et al.*, 2017). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Mills *et al.* (2020) dan Balitbangkes RI (2018), hipertensi ditandai dengan hasil pengukuran tekanan darah yang menunjukkan tekanan sistolik sebesar >140 mmHg dan/atau tekanan diastolik sebesar >90 mmHg.

##### II.1.2 Klasifikasi Hipertensi

Klasifikasi hipertensi berdasarkan besarnya tekanan darah, antara lain:

**Tabel 1.** Klasifikasi hipertensi menurut Katzung *et al.* (2017)

Tekanan sistolik/diastolik (mmHg)	Kategori
<120/80	Normal
120-135/80-89	Pre-Hipertensi
>140/90	Hipertensi
140-159/90-99	Hipertensi Tingkat 1
>160/100	Hipertensi Tingkat 2

Klasifikasi hipertensi berdasarkan penyebabnya, antara lain (Wells *et al.*, 2017):

a. Hipertensi primer

Hipertensi primer merupakan jenis hipertensi yang bersifat mendasar pada seseorang. Hipertensi primer dapat disebabkan oleh faktor genetik yang dapat mempengaruhi keseimbangan natrium, pelepasan oksida nitrat serta ekskresi aldosteron, steroid adrenal lainnya dan angiotensin.

b. Hipertensi sekunder

Hipertensi sekunder disebabkan oleh penyakit komorbid atau obat-obat yang meningkatkan tekanan darah dan terjadi pada kurang dari 10% pasien. Penyakit ginjal kronis atau penyakit renovaskular yang disebabkan oleh disfungsi ginjal menjadi penyebab yang paling banyak ditemui pada penyakit hipertensi sekunder. Hipertensi dapat diperburuk oleh penggunaan obat-obatan tertentu dengan cara meningkatkan tekanan darah baik secara langsung ataupun tidak langsung.

### **II.1.3 Prevalensi Hipertensi di Dunia dan Indonesia**

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Zhou *et al.* (2021), sebanyak 8,5 juta kematian di seluruh dunia yang disebabkan oleh stroke, penyakit jantung iskemik, penyakit pembuluh darah lain dan penyakit ginjal dipengaruhi oleh hipertensi. Kemudian, sekitar 31,1% orang dewasa (1,38 miliar) mengalami hipertensi pada tahun 2020 (Mills *et al.*, 2020). Di

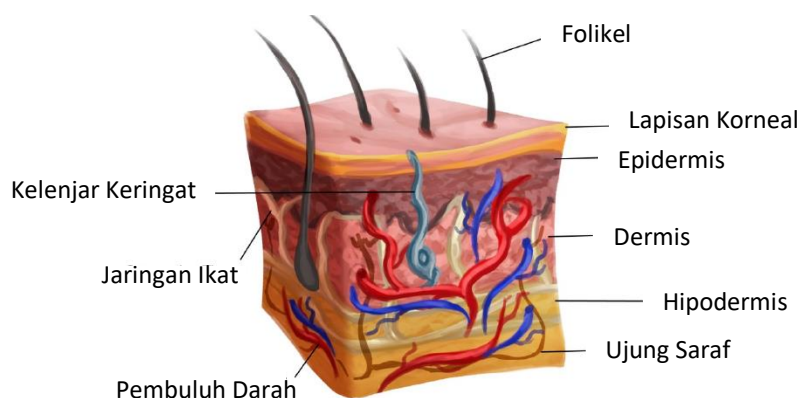
Indonesia sendiri, prevalensi hipertensi meningkat dari 25,8% pada tahun 2013 menjadi 34,11% pada tahun 2018 (Balitbangkes RI, 2018).

## II.2 Kulit

Kulit merupakan organ tubuh dengan cakupan area permukaan tubuh paling luas yaitu 1,8-2 m<sup>2</sup>. Kulit memiliki banyak fungsi antara lain mengatur suhu tubuh, melindungi tubuh dari patogen, dapat merasakan sensasi kondisi eksternal tubuh, menyerap dan mengekskresi beberapa molekul, serta dapat membentuk vitamin D.

### II.2.1 Anatomi dan Fisiologi Kulit

Kulit terdiri atas 3 lapisan utama, yaitu epidermis, dermis dan hipodermis. Masing-masing lapisan memiliki bagian-bagian yang penting.



**Gambar 1. Struktur anatomi kulit (Vig et al., 2017)**

#### II.2.1.1 Epidermis

Epidermis merupakan lapisan kulit paling luar dan paling tipis di antara lapisan lainnya. Lapisan ini berupa epitel *squamosa* dengan kandungan keratin yang tinggi di atas lapisan basal. Lapisan basal mengandung melanosit yang menghasilkan melanin yang berfungsi untuk melindungi kulit dari radiasi UV. Secara berurutan dari luar ke dalam,

epidermis terdiri atas *stratum corneum* (lapisan terluar, mengandung keratin yang banyak dan tahan air), *stratum lucidum*, *stratum granulosum*, *stratum spinosum* dan *stratum basal* (Yousef dan Sharma, 2017).

### **II.2.1.2 Dermis**

Dermis merupakan lapisan yang paling tebal dan berada tepat di bawah epidermis. Lapisan ini berupa jaringan ikat yang terdiri dari matriks ekstraseluler, fibroblast, sel endotel vaskular, folikel rambut, kelenjar keringat, kelenjar sebaceous, pembuluh darah dan ujung saraf. Fibroblast sendiri menjadi komponen yang mendominasi pada lapisan ini. Fibroblast menghasilkan kolagen dan elastin, sehingga memberikan kekuatan mekanik dan elastisitas pada kulit (Vig *et al.*, 2017).

### **II.2.1.3 Hipodermis**

Hipodermis merupakan lapisan yang terbentuk dari jaringan adiposa dan terletak tepat di bawah dermis. Lapisan hipodermis berfungsi sebagai tempat penyimpanan energi serta bantalan atau pembatas antara kulit dan struktur rangka (seperti tulang dan otot) (Vig *et al.*, 2017).

## **II.2.2 Penyerapan Obat Melalui Kulit**

### **II.2.2.1 Difusi Pasif**

Molekul obat melintasi lapisan lipid interseluler melalui jalur kompleks di sekitar korneosit. Molekul hidrofilik akan berpindah melalui daerah kutub atau bagian kepala dari lipid sementara molekul lipofilik melintasi rantai non-polar atau bagian ekor lipid. Proses difusi pasif bergantung pada beberapa faktor, seperti skala waktu permeasi, sifat

fisikokimia, integritas dan ketebalan stratum korneum, kepadatan kelenjar dan folikel keringat, hidrasi kulit dan sifat pembawa (Vig *et al.*, 2017).

### **II.2.2.2 Difusi Aktif**

Difusi aktif melibatkan penggunaan energi untuk menggerakkan molekul besar dan hidrofilik melintasi stratum korneum dengan cara mengurangi sifat *barrier* dengan berbagai mekanisme. Salah satunya adalah dengan memberikan *chemical enhancer* yang dapat meningkatkan kelarutan obat dan/atau mempartisi di stratum korneum atau mengganggu struktur lipid dari stratum korneum (Vig *et al.*, 2017).

### **II.3 Krim**

Krim adalah bentuk sediaan semi padat mengandung satu atau lebih bahan obat terlarut atau terdispersi dalam bahan dasar yang sesuai. Istilah ini digunakan untuk sediaan setengah padat yang mempunyai konsistensi relatif cair diformulasikan sebagai emulsi air dalam minyak atau minyak dalam air. Produk krim lebih disarankan terdiri dari emulsi minyak dalam air yang dapat dicuci dengan air dan lebih ditujukan untuk penggunaan kosmetika dan estetika (Ditjen Farmalkes, 2020).

Umumnya krim memiliki konsistensi yang lebih ringan dan kurang kental daripada salep. Krim mudah menyebar di kulit sehingga mudah digunakan, mudah dibersihkan karena sifatnya tidak berminyak, krim lebih cepat berpenetrasi ke dalam kulit (Allen dan Ansel, 2014). Bahan-bahan dasar yang digunakan dalam pembuatan sediaan krim harus memiliki sifat

yang baik agar sediaan krim yang dihasilkan sesuai dengan kriteria sediaan krim yang baik.

Menurut Widodo (2013), kriteria- kriteria sediaan krim yang baik yaitu:

- 1) Stabil pada suhu kamar dan bebas dari inkompatibilitas selama pemakaian.
- 2) Lunak dan homogen.
- 3) Mudah dipakai.
- 4) Terdistribusi secara merata pada saat penggunaan.

Menurut Widodo (2013), sediaan krim memiliki 2 tipe, yaitu:

- a. Tipe A/M yaitu air terdispersi dalam minyak atau W/O (*Water in Oil*). Contohnya *cold cream* yang merupakan sediaan kosmetika digunakan untuk memberi rasa dingin dan nyaman pada kulit.
- b. Tipe M/A yaitu minyak terdispersi dalam air atau O/W (*Oil in Water*). Contohnya, *vanishing cream* yang merupakan sediaan kosmetik digunakan untuk membersihkan, melembabkan dan sebagai alas bedak.

### **II.3.1 Krim Transdermal**

Penghantaran obat secara transdermal merupakan rute administrasi obat tanpa rasa sakit melalui kulit untuk mencapai efek sistemik. Dalam sediaan krim, sistem penghantaran transdermal memberikan keuntungan antara lain pemberian obat yang nyaman, dapat mengurangi frekuensi dosis obat dan cocok untuk pasien yang mengandalkan pemberian

sendiri, tidak sadar, atau muntah, sehingga meningkatkan kepatuhan pasien dalam penggunaan terapi. Selain itu, sistem ini juga dapat menghindari *first pass effect* di hati sehingga meningkatkan bioavailabilitas obat. Kelemahan dari sistem ini yaitu keterbatasan permeabilitas karena adanya stratum korneum sebagai penghalang besar untuk transportasi molekul obat yang diberikan secara transdermal (Alkilani *et al.*, 2015).

#### **II.4 Deep Eutectic System**

*Deep eutectic system* (DES) adalah campuran eutektik yang ditandai dengan penurunan besar suhu leleh campuran pada titik eutektik relatif terhadap suhu leleh komponen murni. DES serupa dengan cairan ionik yang juga dapat digunakan sebagai pelarut dan memiliki tekanan uap yang rendah. Hanya saja DES tidak beracun, lebih mudah disiapkan, dan lebih murah daripada cairan ionik. DES memberikan banyak keuntungan dalam pengaplikasiannya, misalnya sebagai pelarut dalam berbagai metode pemisahan, media untuk kimia, elektrokimia, dan reaksi biologis, dalam kimia polimer, dan untuk meningkatkan kelarutan bahan aktif farmasi.

Meskipun persiapannya lebih mudah daripada cairan ionik, DES lebih sulit untuk dirancang. Rasio dalam cairan ionik ditentukan oleh keelektronetralan larutan. Sedangkan rasio komponen DES tidak tetap dan dapat bernilai berapa pun. Sejauh ini, desain DES telah dilakukan terutama dengan menggunakan *trial and error*. Kemudian, campuran dengan rasio tertentu yang tetap cair pada suhu kamar dipilih untuk

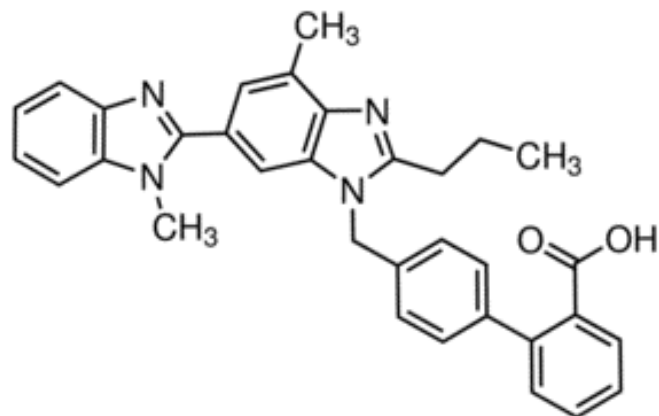
pengujian selanjutnya. Penentuan eksperimental DES juga memiliki kesulitan dan keterbatasan. Misalnya, sifat higroskopis dari beberapa komponen DES, viskositas tinggi, konsistensi dari beberapa DES mendekati suhu lelehnya, dekomposisi konstituen DES sebelum meleleh, dan reaksi kimia antara konstituen DES setelah penyimpanan (Alhadid *et al.*, 2020).

## **II.5 Uraian Bahan**

### **II.5.1 Telmisartan**

Telmisartan ( $C_{33}H_{30}N_4O_2$ ) memiliki bobot molekul 514,6 g/mol dan berbentuk seperti bubuk berwarna putih. Telmisartan praktis tidak larut dalam air, agak sukar larut dalam diklorometan, dan sukar larut dalam metanol (Ditjen Farmalkes, 2020). Telmisartan merupakan terapi antihipertensi yang mengikat reseptor angiotensin II tipe 1 (AT1) dengan afinitas tinggi, menghambat aksi angiotensin II pada otot polos pembuluh darah, yang pada akhirnya menurunkan tekanan darah (Ahad *et al.*, 2016). telmisartan memiliki waktu paruh rata-rata 24 jam dan *onset* kerja yang cepat sekitar 0,5-1,0 jam (Abraham *et al.*, 2015). Telmisartan termasuk kelas II berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) karena memiliki kelarutan yang rendah di dalam air dan permeabilitas yang tinggi (Park *et al.*, 2013).

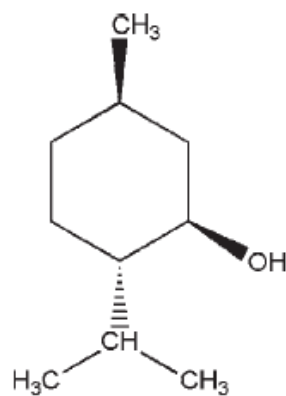




**Gambar 2. Struktur telmisartan (Ditjen Farmalkes, 2020)**

Telmisartan saat ini tersedia dalam bentuk sediaan yang melalui rute oral. Sediaan oral tersedia dalam bentuk tablet 40 mg dan 80 mg. Konsentrasi telmisartan yang terhantarkan ke saluran sistemik apabila diberikan melalui rute oral cukup rendah. Hal ini kemungkinan disebabkan rendahnya kelarutan telmisartan dalam air (Aparna *et al.*, 2015).

### II.5.2 Mentol



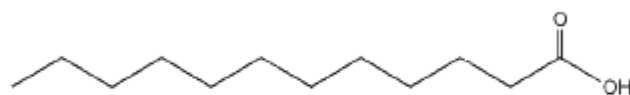
**Gambar 3. Struktur mentol (Rowe *et al.*, 2009)**

Mentol merupakan alkohol monoterpen siklik ditemukan dalam minyak esensial *Mentha canadensis* L. dan *Mentha x piperita* L. Mentol memiliki karakteristik bau yang khas serta memberikan rasa yang dingin

jika diaplikasikan pada tubuh (Kamatou *et al.*, 2013). Pada sediaan krim, mentol dapat digunakan dengan konsentrasi 0,05-10% (Rowe *et al.*, 2009). Mentol dapat digunakan untuk anestesi lokal, pereda nyeri, antifatulen, dan antimikroba. Mentol juga mampu meningkatkan permeabilitas obat melalui stratum korneum, khususnya pada aplikasi topikal dan penghantaran obat secara transdermal (Al-Akayleh *et al.*, 2019; Tuntarawongsa dan Phaechamud, 2012).

### II.5.3 Asam Laurat

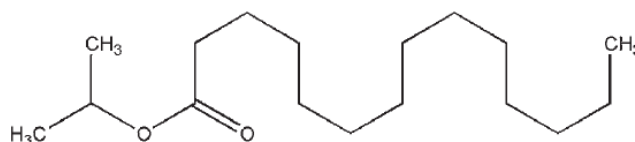
Asam laurat merupakan bubuk kristal berwarna putih yang banyak digunakan dalam kosmetik, produk makanan, dan sediaan farmasi. Asam laurat digunakan untuk meningkatkan penetrasi pada sediaan topikal, absorpsi sediaan transdermal, absorpsi sediaan rektal, penghantaran bukal, dan absorpsi pada usus. Dalam penelitian ini, asam laurat digunakan dengan variasi konsentrasi 2%, 1%, dan 0,5% dan dikombinasikan dengan mentol sebagai DES. Asam laurat juga dapat digunakan untuk meningkatkan kestabilan dari emulsi minyak dalam air (Rowe *et al.*, 2009).



**Gambar 4. Struktur asam laurat (Rowe *et al.*, 2009)**

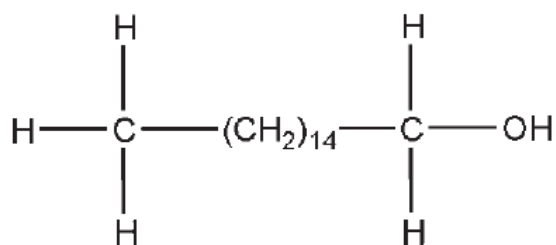
### II.5.4 Isopropil Miristat

Isopropil miristat merupakan cairan jernih, tidak berwarna, dan tidak berbau dengan viskositas rendah. Isopropil miristat dapat digunakan sebagai emolien dan pelarut dalam sediaan krim. Isopropil miristat merupakan emolien yang tidak menimbulkan rasa berminyak dan dapat diserap dengan cepat oleh kulit. Isopropil miristat dapat digunakan dengan konsentrasi 1-10% pada sediaan krim (Rowe *et al.*, 2009).



Gambar 5. Struktur isopropil miristat (Rowe *et al.*, 2009)

### II.5.5 Setil Alkohol



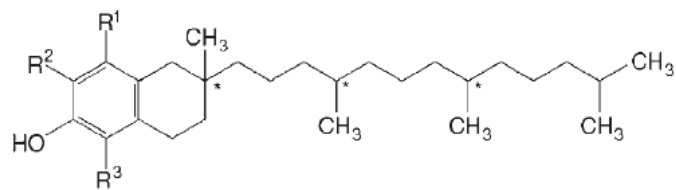
Gambar 6. Struktur setil alkohol (Rowe *et al.*, 2009)

Setil alkohol berupa granul putih yang memiliki bau khas. Setil alkohol dapat meningkatkan stabilitas dan tekstur dari sediaan krim. Setil alkohol juga dapat menjadi emolien karena kemampuan absorpsi dan retensinya pada epidermis kulit serta memberikan kesan lembut pada sediaan krim saat diaplikasikan. Setil alkohol dapat digunakan dengan konsentrasi 2-10% sebagai peningkat viskositas pada sediaan krim (Rowe *et al.*, 2009).

### II.5.6 Phytocream®

Phytocream® merupakan produk emulgator anionik yang digunakan untuk pembuatan krim dengan tipe emulsi minyak dalam air. Phytocream® mengandung *potassium palmitoyl hydrolyzed wheat protein*, gliseril stearat dan setostearil alkohol. Phytocream® memiliki beberapa keuntungan, di antaranya mudah diformulasi, tidak mengandung etilen oksida, dapat melembabkan kulit dan dapat meningkatkan elastisitas kulit. Phytocream® memiliki pH 5,5-6,5 dan menghasilkan viskositas setara dengan 8500 Cps (Aisyah *et al.*, 2017).

### II.5.7 Alfa Tokoferol



**Gambar 7. Struktur alfa tokoferol (Rowe *et al.*, 2009)**

Alfa tokoferol adalah cairan berminyak yang jernih, kental dan berwarna kekuningan yang digunakan sebagai antioksidan. Alfa tokoferol lebih dikenal dengan vitamin E yang bersifat lipofilik dan digunakan dengan rentang konsentrasi 0,001-0,05% v/v (Rowe *et al.*, 2009).

### II.5.8 Xanthan Gum

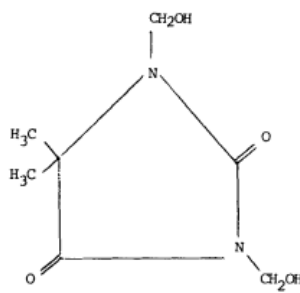
Xanthan gum berupa serbuk berwarna krem atau putih dan tidak berbau yang digunakan sebagai emulgator dengan konsentrasi 0,1-1%. Xanthan gum secara luas digunakan sebagai agen penstabil dan peningkat viskositas yang tidak bersifat toksik, kompatibel hampir dengan



glikol inkompatibel dengan kalium permanganat dan secara kimiawi stabil ketika dicampurkan dengan air (Rowe *et al.*, 2009).

Propilen glikol sebagai humektan bekerja dengan cara menarik air dari udara sehingga meningkatkan hidrasi kulit. Penambahan humektan dalam formulasi krim tidak menimbulkan sensasi lengket dan berminyak ketika diaplikasikan (Jones, 2008).

#### II.5.10 Dimetilol-Dimetil Hidantoin



**Gambar 10. Struktur dmdm hidantoin (Liebert, 1988)**

Dimetilol-Dimetil Hidantoin (DMDM hydantoin) merupakan pengawet yang biasa digunakan dalam produk farmasi. DMDM hidantoin memiliki wujud berupa cairan tidak berwarna dan agak berbau. Konsentrasi efektif DMDM hidantoin yang digunakan sebagai pengawet yakni pada konsentrasi 0,1-1%. DMDM hidantoin memiliki aktivitas antimikroba spektrum luas, baik bakteri Gram positif maupun Gram negatif, serta terhadap kapang dan khamir. Pengawet ini stabil pada berbagai kondisi pH dan suhu (Liebert, 1988).