

**PENGEMBANGAN *HYDROGEL FORMING MICRONEEDLES*
TERINTEGRASI *CYCLODEXTRIN DRUG RESERVOIR*
SEBAGAI PENINGKAT PENGHANTARAN TRANSDERMAL
TELMISARTAN**

**DEVELOPMENT OF HYDROGEL FORMING
MICRONEEDLES INTEGRATED *CYCLODEXTRIN DRUG*
RESERVOIR AS TELMISARTAN TRANSDERMAL DELIVERY
ENHANCER**

CINDY KRISTINA ENGGI

N012221036



SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR

2024

**PENGEMBANGAN *HYDROGEL FORMING MICRONEEDLES*
TERINTEGRASI *CYCLODEXTRIN DRUG RESERVOIR*
SEBAGAI PENINGKAT PENGHANTARAN TRANSDERMAL
TELMISARTAN**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi
Magister Ilmu Farmasi

Disusun dan diajukan oleh

CINDY KRISTINA ENGGI
N012221036

**SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS
PENGEMBANGAN HYDROGEL FORMING MICRONEEDLES
TERINTEGRASI CYCLODEXTRIN DRUG RESERVOIR SEBAGAI
PENINGKAT PENGHANTARAN TRANSDERMAL TELMISARTAN

Disusun dan diajukan oleh:


CINDY KRISTINA ENGGI
NIM: N012221036


Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian
Studi Program Studi Magister Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 2 April 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,


Pembimbing Pendamping,


Prof. Andi Dian Permana, M.Si., Ph.D., Apt.
NIP. 198902052012121002


Muhammad Aswad, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt.
NIP. 198001012003121004

Ketua Program Studi Magister Ilmu Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin

Dekan Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin


Muhammad Aswad, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt.
NIP. 198001012003121004


Prof. Dr. rer.nat. Marianti A. Manggau, Apt.
NIP. 196703191992032002

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "Pengembangan Hydrogel Forming Microneedles Terintegrasi Cyclodextrin Drug Reservoir Sebagai Peningkat Penghantaran Transdermal Telmisartan" adalah benar karya saya dengan arahan dari tim pembimbing (Prof. Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. sebagai Pembimbing Utama dan Muhammad Aswad S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini. Sebagian dari isi tesis ini telah dikumpulkan pada Jurnal (ACS Biomaterials Science and Engineering) sebagai artikel dengan judul "*Application of Biomaterials in the Development of Hydrogel Forming Microneedles Integrated with a Cyclodextrin Drug Reservoir for Improved Pharmacokinetic Profiles of Telmisartan*". Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 6 Maret 2024



Cindy Kristina Enggi

NIM N012221036

UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena dengan rahmat dan karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan tesis ini sebagai salah satu syarat memperoleh gelar Magister Sains di Universitas Hasanuddin. Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan tesis ini banyak kesulitan yang dihadapi dan tidak terlepas dukungan serta motivasi dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan rasa syukur, ucapan terima kasih yang tulus kepada:

1. Bapak Prof. Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. selaku pembimbing utama dan dosen penasehat akademik, serta Bapak Muhammad Aswad, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. selaku pembimbing pendamping yang telah meluangkan waktu dan tenaganya untuk memberikan bimbingan, arahan, saran, serta bantuan tak ternilai bagi penulis dalam melaksanakan penelitian.
2. Ibu Dr. Risfah Yulianty, M.Si., Apt, Ibu Prof. Dr. Latifah Rahman, DESS., Apt., Ibu Prof. Dr. rer.nat. Marianti A. Manggau, Apt. selaku tim penguji yang telah meluangkan waktu untuk memberikan ulasan dan masukan yang sangat berharga bagi pengembangan penelitian dan penulisan tesis ini.
3. Dekan, Wakil Dekan, seluruh staf dosen dan pegawai Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah memberikan ilmu, fasilitas, dan berbagai bantuan kepada penulis selama menjalani studi S2 hingga menyelesaikan tesis ini.
4. Kedua orang tua penulis, Bapak Eng Felix Engswandy dan Ibu Oei Tenny Winencia, saudara dan keluarga penulis, serta Veriel Christian Yunus, S.Si yang senantiasa memberikan dukungan, motivasi, dan doa yang menyertai langkah penulis sehingga penulis mampu menyelesaikan penelitian dan tesis ini.
5. Lembaga DAAD (Deutscher Akademischer Austauschdienst) yang telah memberikan beasiswa pendidikan magister hingga penulis dapat menyelesaikan studi dengan baik.
6. Teman seperjuangan penulis, tim peneliti DDS 2022, Sulistiawati, Stephanie, Frederika Tangdilintin, Alghifari Anas Achmad, Rasma Adelia Putri, dan Habiburrahim Burhanuddin.
7. Sahabat-sahabat terdekat penulis yang telah memberikan dukungan, semangat, perhatian, dan doa selama menyelesaikan skripsi.

8. Ibu Sumiati, S.Si, selaku laboran Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin, yang senantiasa membantu dan memberikan dukungan kepada penulis.
9. Semua pihak yang terlibat, yang tidak sempat penulis sebutkan namanya satu persatu

Sebagai penutup, penulis menyadari bahwa setiap karya ilmiah memiliki ruang untuk pengembangan dan perbaikan. Oleh karena itu, dengan rendah hati, penulis mengharapkan saran dan masukan dari pembaca yang terhormat untuk menyempurnakan tesis ini. Kritik yang konstruktif dan pandangan baru akan sangat penulis hargai, sebagai upaya bersama dalam mengejar ilmu pengetahuan. Penulis berharap tesis ini dapat memberikan manfaat dalam sumbangsih ilmu pengetahuan khususnya di bidang farmasi.

Makassar, 3 Maret 2024



Cindy Kristina Enggi

ABSTRAK

CINDY KRISTINA ENGGI. **Pengembangan Hydrogel Forming Microneedles Terintegrasi Cyclodextrin Drug Reservoir Sebagai Peningkat Penghantaran Transdermal Telmisartan** (dibimbing oleh Andi Dian Permana and Muhammad Aswad)

Telmisartan (TEL) merupakan agen antihipertensi yang menjanjikan di antara obat golongan *Angiotensin Receptor Blocker* lainnya. Namun, aplikasi oral TEL terbatas oleh kelarutan air yang rendah. Penelitian ini menyajikan keberhasilan penggunaan *hydrogel forming microneedles* (HFMN) yang terintegrasi dengan reservoir tablet untuk penghantaran transdermal TEL. Kombinasi polivinil pirrolidon (PVP), polivinil alkohol (PVA), dan asam tartrat digunakan dalam formulasi HFMN. Variasi suhu dan waktu *crosslinking* digunakan untuk mengoptimalkan karakteristik HFMN. Selain itu, karakteristik kelarutan TEL yang rendah diatasi melalui formulasi kompleks inklusi dengan β -*cyclodextrin* (β CD). Reservoir tablet yang mengandung kompleks inklusi telmisartan diformulasi menggunakan variasi konsentrasi *sodium starch glycolate* sebagai *disintegrant*. Pengujian permeasi *ex vivo* kemudian dilakukan terhadap HFMN terintegrasi reservoir tablet. HFMN menunjukkan kapasitas *swelling*, kekuatan mekanik, dan insersi yang sangat baik. HFMN mampu menembus lapisan Parafilm[®] setara dengan 630 μ m, membuktikan bahwa HFMN dapat menembus lapisan *stratum corneum* dan epidermis. Aplikasi HFMN tidak berpotensi mengiritasi karena memiliki nilai pH yang sesuai dengan pH kulit normal. Rasio TEL: β CD (1:4 mM) menunjukkan peningkatan kelarutan TEL tertinggi. Pembentukan kompleks inklusi dikonfirmasi melalui studi FTIR, XRD, dan *molecular docking*. Peningkatan profil pelepasan TEL yang signifikan (hingga 20 kali lipat) dari kompleks inklusi diamati dalam studi pelepasan *in vitro*. Reservoir tablet menunjukkan karakteristik kekerasan dan waktu melarut tablet yang baik. Kombinasi optimal dari HFMN terintegrasi reservoir tablet menunjukkan profil permeasi *ex vivo* sebesar $83.27 \pm 2.40\%$. Secara keseluruhan, penelitian ini menampilkan potensi sistem HFMN terintegrasi reservoir tablet sebagai platform serbaguna untuk aplikasi penghantaran obat transdermal.

Kata kunci: *cyclodextrin*, hipertensi, *hydrogel forming microneedles*, reservoir tablet, telmisartan.

ABSTRACT

CINDY KRISTINA ENGGI. **Development of Hydrogel Forming Microneedles Integrated Cyclodextrin Drug Reservoir as Telmisartan Transdermal Delivery Enhancer** (supervised by Andi Dian Permana and Muhammad Aswad)

Telmisartan (TEL) is a promising anti-hypertensive agent among other Angiotensin Receptor Blockers. However, its oral application is limited by its poor water solubility. This study presents the successful utilization of hydrogel forming microneedles (HFMN) integrated with a tablet reservoir for the transdermal delivery of telmisartan. The combination of polyvinyl pyrrolidone (PVP), polyvinyl alcohol (PVA), and tartaric acid was used in the HFMN formulation. A range of crosslinking temperatures and times were employed to optimize the characteristics of the HFMN. Additionally, the poorly soluble characteristic of TEL was improved by the inclusion complex formulation with β -cyclodextrin (β CD). The reservoir tablet containing telmisartan inclusion complex was formulated using various concentrations of sodium starch glycolate as a *disintegrant*. Subsequently, ex vivo permeation study was conducted on the HFMN integrated reservoir tablet. The HFMN exhibits excellent swelling capacity, mechanical strength, and insertion properties. The HFMN were capable of penetrating Parafilm[®] layer equivalent to 630 μ m. This finding proved that HFMN could penetrate through stratum corneum and epidermis layer. The application of HFMN is not likely to cause irritation as it possesses a pH value consistent with the normal skin pH. A ratio of TEL: β CD (1:4 mM) demonstrates the highest solubility enhancement of TEL. The inclusion complex formation was confirmed by FTIR, XRD, and molecular docking study. A significantly higher release of TEL (up to 20-fold) from the inclusion complex was observed in the in vitro release study. The reservoir tablet exhibits favorable characteristics of hardness and dissolution time. The optimized combination of the HFMN integrated tablet reservoir showed an ex vivo permeation profile of $83.27 \pm 2.40\%$. Overall, this study highlights the potential of HFMN integrated tablet reservoir systems as a versatile platform for transdermal drug delivery applications.

Keywords: cyclodextrin, hydrogel forming microneedles, hypertension, tablet reservoir, telmisartan.

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMBUNG.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	Error! Bookmark not defined.
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA	Error! Bookmark not defined.
UCAPAN TERIMA KASIH	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.5 Kerangka Teori.....	5
1.6 Kerangka Konsep.....	6
BAB II METODE PENELITIAN	7
2.1 Rancangan dan Lokasi Penelitian	7
2.2 Alat dan Bahan	7
2.3 Metode Kerja	7
2.3.1 Analisis Telmisartan Menggunakan Spektrofotometer UV-Vis	7
2.3.2 Formulasi <i>Hydrogel Film</i>	9
2.3.3 Uji Kapasitas <i>Swelling</i>	10
2.3.4 Analisis Fraksi Gel	10
2.3.5 Formulasi <i>Hydrogel Forming Microneedles (HFMN)</i>	10
2.3.6 Uji Mekanik dan Insersi HFMN	11
2.3.7 Uji <i>Surface pH</i>	11
2.3.8 <i>Water Vapor Transmission (WVT)</i>	12
2.3.9 <i>Moisture Absorption Ability (MAA)</i>	12
2.3.10 <i>Molecular Docking</i>	12
2.3.11 Uji <i>Phase Solubility</i>	13

2.3.12	Formulasi Serbuk Kompleks Inklusi Telmisartan dan β -cyclodextrin 13	
2.3.13	Uji <i>Saturation Solubility</i>	14
2.3.14	Uji Pelepasan <i>In vitro</i>	14
2.3.15	Analisis <i>X-Ray Diffractometer (XRD)</i>	15
2.3.16	Analisis <i>Fourier Transform Infrared (FTIR)</i>	15
2.3.17	Formulasi Reservoir Tablet Telmisartan.....	15
2.3.18	Evaluasi Kekerasan Reservoir Tablet	16
2.3.19	Uji Waktu Melarut Reservoir Tablet.....	16
2.3.20	Uji Kandungan Obat.....	16
BAB III HASIL DAN PEMBAHASAN		17
3.1	Formulasi <i>Hydrogel Film</i> dan Uji Kapasitas <i>Swelling</i>	17
3.2	Analisis Fraksi Gel.....	18
3.3	Formulasi, uji mekanik, dan insersi <i>Hydrogel Forming Microneedles</i> (HFMN).....	20
3.4	Uji <i>Surface pH</i>	22
3.5	<i>Water Vapor Transmission (WVT)</i>	23
3.6	<i>Moisture Absorption Ability (MAA)</i>	23
3.7	<i>Molecular Docking</i>	24
3.8	<i>Phase Solubility</i>	26
3.9	Formulasi Kompleks Inklusi dan Uji <i>Saturation Solubility</i>	27
3.10	Uji Pelepasan <i>In Vitro</i>	28
3.11	Analisis <i>X-Ray Diffractometer (XRD)</i>	28
3.12	Analisis <i>Fourier Transform Infrared (FTIR)</i>	29
3.13	Formulasi dan Evaluasi Kekerasan Reservoir Tablet	30
3.14	Uji Waktu Melarut Reservoir Tablet	31
3.15	Uji Kandungan Obat.....	32
BAB IV KESIMPULAN DAN SARAN.....		34
4.1	Kesimpulan.....	34
4.2	Saran	34
DAFTAR PUSTAKA.....		35
LAMPIRAN.....		45

DAFTAR TABEL

Nomor urut	Halaman
1. Komposisi formula <i>hydrogel film</i> (%b/b)	9
2. Grid box pada molecular docking	13
3. Komposisi kompleks inklusi telmisartan dan β - <i>cyclodextrin</i>	14
4. Komposisi reservoir tablet telmisartan.....	15
5. Hasil molecular docking antara TEL dan <i>cyclodextrin</i>	25
6. Nilai S_0 , <i>apparent stability constant</i> (K_s), <i>complexation efficiency</i> (CE), rasio obat: <i>cyclodextrin</i>	26

DAFTAR GAMBAR

Nomor urut	Halaman
1. Metode pembuatan hydrogel forming microneedles (HFMN)	11
2. Kapasitas <i>swelling hydrogel film</i> (rata-rata \pm SD, n=3)	18
3. Hasil pengujian fraksi gel <i>hydrogel film</i> (rata-rata \pm SD, n=3)	19
4. Gambar representatif makroskopik HFMN (A), mikroskopik HFMN sebelum (B), dan sesudah pengujian mekanik dan insersi (C)	20
5. Grafik reduksi tinggi <i>needle</i> HFMN pada uji mekanik (rata-rata \pm SD, n=3)	21
6. Hasil pengujian insersi pada HFMN (rata-rata \pm SD, n=3).....	22
7. Nilai pH formula HFMN (rata-rata \pm SD, n=3)	23
8. Hasil pengujian WVT formula HFMN (rata-rata \pm SD, n=3)	23
9. Hasil pengujian MAA formula HFMN pada RH 33% (A), RH 69% (B), dan RH 97% (C) (rata-rata \pm SD, n=3)	24
10. Model 3D interaksi telmisartan dengan α - <i>cyclodextrin</i> (A), β - <i>cyclodextrin</i> (B), dan γ - <i>cyclodextrin</i> (C).	25
11. Diagram <i>phase solubility</i> telmisartan dan β - <i>cyclodextrin</i>	26
12. Hasil pengujian <i>saturation solubility</i> formula kompleks inklusi (rata- rata \pm SD, n=3).....	27
13. Profil pelepasan <i>in vitro</i> formula kompleks inklusi (rata-rata \pm SD, n=3) ...	28
14. XRD difraktogram kompleks inklusi telmisartan dan β - <i>cyclodextrin</i>	29
15. Spektra FTIR kompleks inklusi telmisartan dan β - <i>cyclodextrin</i>	30
16. Nilai kekerasan formula reservoir tablet (R1-R5) (rata-rata \pm SD, n=3) ...	31
17. Waktu melarut formula reservoir tablet (R1-R5) (rata-rata \pm SD, n=3).....	32
18. Hasil uji kandungan obat reservoir tablet (rata-rata \pm SD, n=3).....	33
19. Pengukuran menggunakan spektrofotometer UV-Vis.....	46
20. Hydrogel film	46
21. Uji mekanik dan insersi HFMN	46
22. Reservoir tablet.....	46

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor urut	Halaman
1. Alur Penelitian	45
2. Dokumentasi Penelitian	46

DAFTAR SINGKATAN

Lambang/singkatan	Arti dan penjelasan
μ	mikro
b/b	Bobot dalam bobot
bpj	Bagian per juta
FTIR	Fourier Transform Infrared
HFMN	<i>Hydrogel forming microneedles</i>
MAA	<i>Moisture Absorption Ability</i>
PBS	<i>Phosphate Buffer Saline</i>
RH	<i>Relative Humidity</i>
rpm	<i>Rotation per minute</i>
TEL	Telmisartan
WVT	<i>Water Vapor Transmission</i>
XRD	<i>X-Ray Diffraction</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hipertensi merupakan salah satu permasalahan kesehatan global dan merupakan resiko penyebab kematian di dunia. Hipertensi merupakan kondisi tekanan darah meningkat, yakni tekanan darah sistolik >140 mmHg dan tekanan darah sistolik >90 mmHg. Secara global, sebanyak 7,5 juta kasus kematian disebabkan oleh hipertensi. Pada tahun 2025, diprediksi kasus kematian akibat hipertensi secara global meningkat menjadi 1,56 miliar kasus (S. Singh *et al.*, 2017; B. Zhou *et al.*, 2021). Hipertensi dapat meningkatkan risiko stroke, penyakit kardiovaskular (*coronary heart disease*, gagal jantung, infark miokard, fibrilasi atrial), dan gagal ginjal (Mills *et al.*, 2016; Oparil *et al.*, 2019). Di Indonesia sendiri, tingkat kejadian hipertensi meningkat dari 25,8% pada tahun 2013 menjadi 34,1% pada tahun 2018 (Kurnianto *et al.*, 2020).

Terapi hipertensi yang diberikan saat ini yakni konsumsi obat anti hipertensi, salah satunya yakni obat golongan *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB). Obat golongan ARB merupakan obat lini pertama yang digunakan dalam terapi hipertensi (Organization, 2021). Telmisartan merupakan salah satu obat golongan ARB (Ahad *et al.*, 2016; Unger *et al.*, 2020). Telmisartan memberikan efek farmakologis dengan menghambat reseptor angiotensin II (Tippens, 2007). Beberapa penelitian telah membuktikan efektivitas telmisartan sebagai terapi hipertensi dibandingkan dengan obat golongan ARB lainnya seperti losartan dan valsartan (Calvo *et al.*, 2004; Littlejohn T, Mroczek W, Marbury T, VanderMaelen CP, 2000; White *et al.*, 2004; Zhu *et al.*, 2004). Telmisartan memiliki waktu paruh yang paling lama dibandingkan ARB lainnya, yakni 24 jam. Selain itu, telmisartan memiliki selektivitas yang tinggi terhadap reseptor angiotensin II (Burnier, 2009).

Bentuk sediaan telmisartan yang tersedia saat ini yakni dalam bentuk oral dan juga injeksi. Namun, kedua sistem tersebut memiliki kekurangan yakni rendahnya bioavailabilitas oral (42-58%) yang disebabkan karena kelarutan telmisartan yang rendah (Bakheit *et al.*, 2015; Shi *et al.*, 2019). Selain itu, pemberian melalui rute injeksi perlu diadministrasikan oleh tenaga kesehatan yang terlatih serta dapat menyebabkan rasa kurang nyaman pada pasien. Hal ini dapat

berdampak pada rendahnya tingkat kepatuhan pasien dalam menerima terapi (Jung & Jin, 2021).

Transdermal Drug Delivery Systems (TDDS) dapat menjadi rute alternatif penghantaran obat. Pada umumnya, pasien hipertensi memerlukan terapi dalam jangka waktu yang panjang (Ahad *et al.*, 2016). Pemberian obat melalui rute TDDS menawarkan berbagai keuntungan. TDDS merupakan rute *non-invasive* yang dapat meminimalkan rasa sakit dan kurang nyaman pada pasien (Jeong *et al.*, 2021). Rute ini juga tidak menghasilkan limbah medis yang beresiko menyebabkan penyebaran infeksi (Prausnitz & Langer, 2009). Selain itu, TDDS dapat diaplikasikan pada pasien dalam keadaan tidak sadar / yang bergantung pada pemberian secara oral (Alkilani *et al.*, 2015). Salah satu tantangan dalam pengembangan obat melalui rute TDDS yakni mengatasi *stratum corneum* sebagai *barrier* kulit. Keberadaan *stratum corneum* dapat menghambat permeasi obat pada kulit, sehingga menurunkan tingkat efektivitas terapi (Gorzelanny *et al.*, 2020). *Stratum corneum*, yang meskipun hanya memiliki ketebalan 10-20 μm , merupakan penghalang utama penghantaran obat (F. Y. Wang *et al.*, 2021). Hal ini disebabkan karena struktur *stratum corneum* yang memiliki densitas tinggi serta tingkat hidrasi yang rendah (Alkilani *et al.*, 2015).

Salah satu cara yang dapat dilakukan untuk mengatasi hal tersebut adalah pengembangan bentuk sediaan *microneedles*. *Microneedles* merupakan sistem penghantaran berupa *needle* yang mampu menembus *stratum corneum*, sehingga dapat meningkatkan permeasi obat secara transdermal. Meskipun demikian, penggunaan *microneedles* tidak menimbulkan rasa sakit karena *microneedles* tidak cukup panjang untuk menembus lapisan dalam tempat terdapatnya saraf dan pembuluh darah (Waghule *et al.*, 2019). Salah satu jenis *microneedles* yang dapat digunakan yaitu *hydrogel forming microneedles* (HFMN) yang terdiri atas polimer *biocompatible* dan *biodegradable*, sehingga tidak meninggalkan residu polimer pada kulit. (Alkilani *et al.*, 2015; Jung & Jin, 2021). Penggunaan HFMN juga lebih mudah jika dibandingkan dengan *solid microneedles* karena hanya memerlukan 1 tahapan. Bentuk HFMN mampu menghantarkan obat dalam dosis yang lebih tinggi karena obat akan diformulasi dalam bentuk *reservoir* yang diletakkan pada bagian atas *baseplate* HFMN. Ketika diaplikasikan pada kulit, HFMN akan menyerap cairan interstitial dan membentuk saluran agar obat pada *reservoir* dapat berdifusi ke dalam lapisan kulit. HFMN menghantarkan obat secara difusi pasif dengan cara

membuat *micropores* pada epidermis sehingga obat yang diaplikasikan dapat masuk melalui *micropores* tersebut menuju sirkulasi sistemik dengan lebih mudah (Al-japairai *et al.*, 2020; Waghule *et al.*, 2019).

Dalam formulasi HFMN, pemilihan polimer merupakan parameter yang penting diperhatikan. Polivinil alkohol/PVA merupakan polimer yang umum digunakan karena bersifat non-toksik, *biocompatible*, serta memiliki kemampuan menyerap air yang tinggi. Dalam mengontrol penyerapan air, diperlukan proses *crosslinking* terhadap PVA (M. Wang *et al.*, 2021). Asam tartrat merupakan salah satu *crosslinker agent* yang memiliki gugus karboksilat yang dapat mengalami reaksi esterifikasi dengan PVA (Bozdoğan *et al.*, 2020; Gebresas *et al.*, 2023). Selain itu, untuk memberikan struktur rigid pada HFMN, polivinil pirolidon /PVP digunakan dalam formulasi (S. J. Yang *et al.*, 2021).

Penggunaan *reservoir* memberikan keuntungan pada HFMN dibandingkan jenis *microneedles* lainnya karena memiliki *drug loading capacity* yang tinggi (McAlister *et al.*, 2021). Pada penelitian ini, untuk meningkatkan kelarutan telmisartan yang rendah, maka *reservoir* berbasis *cyclodextrin* akan dikembangkan. *Cyclodextrin* merupakan *cyclic oligosaccharides* yang terdiri atas subunit α -D-glucopyranose (Poulson *et al.*, 2021). *Cyclodextrin* memiliki struktur yang terdiri atas bagian *exterior* bersifat hidrofilik dan bagian *interior cavity* yang bersifat hidrofobik. Karakteristik tersebut yang mendasari pembentukan kompleks inklusi antara obat hidrofobik dan *cyclodextrin* sehingga terjadi peningkatan kelarutan dari obat hidrofobik. Terdapat beberapa jenis *cyclodextrin* yakni α , β , dan γ -*cyclodextrin* yang masing-masing terdiri atas 6, 7, dan 8 subunit *glucopyranose*. β -*cyclodextrin* merupakan jenis *cyclodextrin* yang paling umum digunakan dalam formulasi obat. Hal ini dikarenakan β -*cyclodextrin* memiliki bagian *interior cavity* dengan ukuran yang lebih stabil (J. Zhou *et al.*, 2022). Beberapa penelitian telah membuktikan keberhasilan dari kompleks inklusi *cyclodextrin* terhadap peningkatan kelarutan obat hidrofobik (Giri, Lee, *et al.*, 2021; Sun *et al.*, 2022; Yazdani *et al.*, 2022).

Berdasarkan pemaparan diatas, pada penelitian ini dikembangkan sistem penghantaran baru untuk telmisartan. Telmisartan akan dihantarkan melalui rute transdermal. *Reservoir* telmisartan berbasis *cyclodextrin* dikembangkan untuk meningkatkan kelarutan telmisartan. *Reservoir* tersebut kemudian diintegrasikan dengan *hydrogel forming microneedles* untuk mengatasi *stratum corneum* yang

merupakan *barrier* utama penghantaran secara transdermal. Dengan demikian, peningkatan penghantaran dan profil pelepasan telmisartan dapat diperoleh sehingga dapat meningkatkan efektivitas terapi hipertensi.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi asam tartrat sebagai *crosslinker*, serta variasi suhu dan waktu *crosslinking* terhadap karakteristik *hydrogel forming microneedles*?
2. Bagaimana pengaruh konsentrasi β -*cyclodextrin* pada kompleks inklusi terhadap kelarutan telmisartan?
3. Bagaimana pengaruh konsentrasi *sodium starch glycolate* sebagai *disintegrant* terhadap karakteristik reservoir tablet?
4. Bagaimana kombinasi HFMN terintegrasi reservoir tablet yang menghasilkan profil permeasi *ex vivo* telmisartan yang optimal?

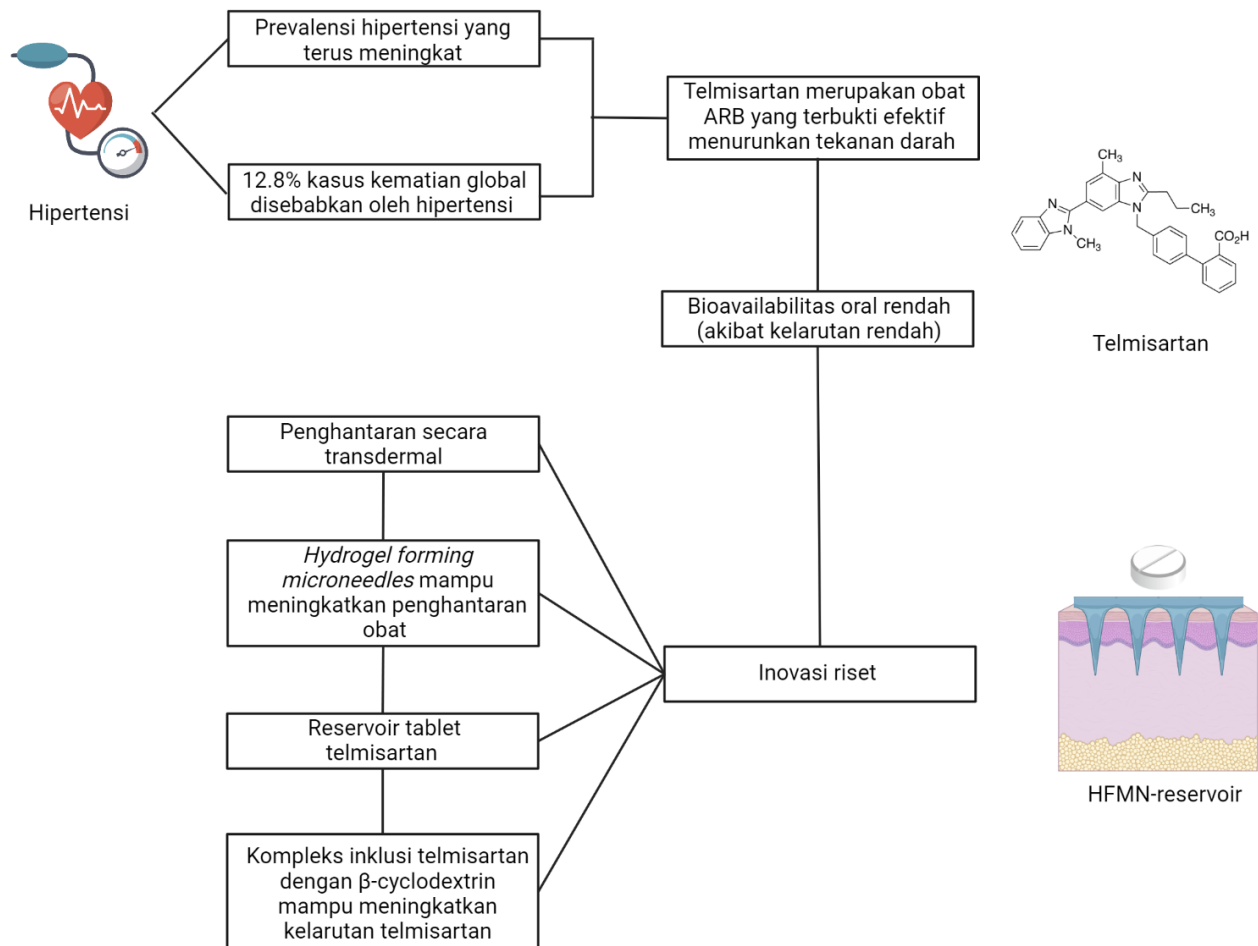
1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui pengaruh konsentrasi asam tartrat sebagai *crosslinker*, serta variasi suhu dan waktu *crosslinking* terhadap karakteristik *hydrogel forming microneedles*.
2. Untuk mengetahui pengaruh konsentrasi β -*cyclodextrin* pada kompleks inklusi terhadap kelarutan telmisartan.
3. Untuk mengetahui pengaruh konsentrasi *sodium starch glycolate* sebagai *disintegrant* pada karakteristik reservoir tablet.
4. Untuk mengetahui kombinasi HFMN terintegrasi reservoir tablet yang menghasilkan profil permeasi *ex vivo* telmisartan yang optimal.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi serta menjadi landasan inovasi dalam pengembangan ilmu pengetahuan, khususnya di bidang kesehatan terkait penghantaran telmisartan sebagai terapi hipertensi.

1.5 Kerangka Teori



1.6 Kerangka Konsep

