

**PENGHANTARAN TELMISARTAN SECARA TRANSDERMAL MELALUI  
SISTEM HYDROGEL FORMING MICROARRAY PATCH YANG  
TERINTEGRASI DENGAN RESERVOIR POLIETILEN GLIKOL**

DELIVERY OF TELMISARTAN THROUGH HYDROGEL FORMING  
MICROARRAY PATCHES SYSTEM INTEGRATED WITH  
POLYETHYLENE GLYCOL RESERVOIR

NANA NOVRIANA PAYUNG DATU

N012211013



**SEKOLAH PASCASARJANA  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2023**

**PENGHANTARAN TELMISARTAN SECARA TRANSDERMAL MELALUI  
SISTEM HYDROGEL FORMING MICROARRAY PATCH YANG  
TERINTEGRASI DENGAN RESERVOIR POLIETILEN GLIKOL**

**Tesis**

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Magister Ilmu Farmasi

Disusun dan diajukan oleh

**NANA NOVRIANA PAYUNG DATU**

**N012211013**

Kepada

**SEKOLAH PASCASARJANA**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2023**

**LEMBAR PENGESAHAN**  
**PENGHANTARAN TELMISARTAN SECARA TRANSDERMAL**  
**MELALUI SISTEM HYDROGEL FORMING MICROARRAY**  
**PATCH YANG TERINTEGRASI DENGAN RESERVOIR**  
**POLIETILEN GLIKOL**

Disusun dan diajukan oleh

**NANA NOVRIANA PAYUNG DATU**

**NIM N012211013**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Magister Program Studi Magister Farmasi Fakultas  
Farmasi Universitas Hasanuddin

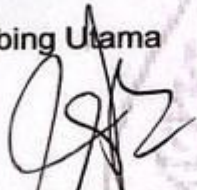
Pada tanggal

4 September 2023

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

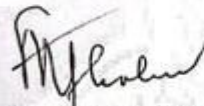
Menyetujui,

Pembimbing Utama



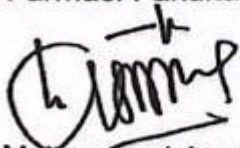
Prof. Andi Dian Permana., M.Si., Ph.D., Apt  
NIP. 19890205 201212 1 003

Pembimbing Pendamping



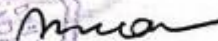
Prof. Dr. apt. Latifah Rahman, DESS  
NIP. 19570615 198403 2 002

Ketua Program Studi Magister  
Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi



apt. Muhammad Aswad, Ph. D.,  
NIP. 19800101 20031 2 1004

Dekan Fakultas Farmasi  
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. rer-nat. apt. Marianti A. Manggau  
NIP. 19670319 199203 2 002

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Nana Novriana Payung Datu

NIM : N012211013

Program studi : Farmasi

Jenjang : S2

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

*"Pengantaran Telmisartan Secara Transdermal Melalui Sistem Hydrogel  
Forming Microarray Patch Yang Terintegrasi Dengan Reservoir  
Polietilen Glikol"*

adalah tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain bahwa tesis yang saya tulis ini benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa Sebagian atau keseluruhan tesis hasil ini karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 4 September 2023  
Yang menyatakan,



Nana Novriana Payung Datu

## UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa karena atas berkat dan kasih-Nya, penulis dapat menyelesaikan tesis ini sebagai syarat memperoleh gelar magister di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa dalam menyusun tesis ini begitu banyak kendala yang penulis alami. Namun, karena adanya bantuan dan dukungan dari berbagai pihak, akhirnya penulis mampu merampungkan tesis ini. Banyak kendala yang dihadapi selama penelitian dan penyusunan tesis ini, namun dapat diselesaikan dengan baik berkat bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Andi Dian Permana, S. Si., M. Si., Ph. D., Apt dan Prof. Dr. apt. Latifah Rahman, DESS selaku Komisi Penasihat yang telah banyak memberi masukan, arahan dan bimbingan kepada penulis dalam penyusunan tesis ini.
2. Dr. apt. Aliyah, M.S, apt. Yusnita Rifai, S.Si, M.Pharm. Ph.D dan apt. Nurhasni Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm.Sc, Ph.D selaku tim Komisi Penguji yang telah memberikan banyak kritik dan saran yang sangat membantu dalam penyusunan tesis ini.
3. Prof. Dr. rer-nat. apt. Marianti A. Manggau selaku Dekan, Wakil Dekan, Bapak-Ibu dosen, khususnya dosen Penasihat Akademik (PA) apt. Muhammad Aswad, S.Si.,M.Si., Ph. D., serta seluruh staf karyawan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah mendidik,

memberikan sarana dan memotivasi penulis dari awal memasuki bangku kuliah hingga saat ini.

4. Orang tua penulis, Ibunda Damaris Josep, dan Bapak Hendrik Yosep Sulle, untuk semua doa, serta kasih sayang tulus dan material yang telah diberikan yang tidak akan mampu penulis balas. serta kepada sanak keluarga yang turut mendoakan.
5. Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset dan Teknologi melalui Program Tesis Magister (PTM) yang telah memberikan pendanaan penelitian hingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.
6. Laboran laboratorium Fakultas Farmasi UNHAS, khususnya kepada ibu Sumiati, S.Si. atas segala bantuan dalam pelaksanaan penelitian tesis ini.
7. Rekan-rekan magister pascasarjana angkatan 2021 yang telah banyak membantu semoga kesuksesan menyertai kita semua.
8. Semua pihak yang terlibat, yang tidak sempat tersebut namanya.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan. Namun, di dunia tak ada satupun yang sempurna karena kesempurnaan hanya milik-Nya. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan untuk menciptakan karya yang lebih bermutu. Akhir kata, semoga karya kecil ini dapat memberi manfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan, khususnya di bidang farmasi, aamiin.

Makassar, 4 September 2023



Nana Novriana Payung datu

## ABSTRAK

**NANA NOVRIANA PAYUNG DATU.** *Penghantaran Telmisartan Secara Transdermal Melalui Sistem Hydrogel Forming Microarray Patch Yang Terintegrasi Dengan Reservoir Polietilen Glikol* (dibimbing oleh Andi Dian Permana dan Latifah Rahman).

Telmisartan sebagai terapi hipertensi merupakan antagonis reseptor angiotensin memiliki kerja yang baik diantara golongannya. Walaupun demikian, telmisartan memiliki kekurangan terkait dengan pemberian oral yang membuat bioavailabilitasnya kurang baik. Untuk mengatasi permasalahan tersebut maka dilakukan pengembangan dari telmisartan menjadi sistem *hydrogel forming microarray patch* (HFMAP) yang terintegrasi dengan reservoir polietilenglikol (PEG) dan mengambil beberapa variabel yaitu variasi konsentrasi polimer, variasi waktu *crosslink*, rasio *crosslinker*, variasi konsentrasi PEG. Pada penelitian ini sebanyak delapan belas formula *hydrogel forming film* (HFF) dibuat menjadi enam variasi kombinasi polimer PVA dan PVP yang di *crosslinking* dengan asam sitrat pada suhu 130°C lalu di *crosslinking* dengan variasi waktu berbeda yaitu 40 menit, 80 menit, dan 120 menit. Hasil evaluasi *swelling* dan fraksi gel menunjukkan formula HFF F6 (10% b/b PVP K-30, 10% b/b PVA dan 2,5% b/b asam sitrat) waktu *crosslinking* selama 80 menit memenuhi kriteria untuk selanjutnya diformulasi HFMAP. Selanjutnya dilakukan preparasi reservoir yang memuat telmisartan dan variasi kombinasi PEG 600 dan PEG 6000. Hasil evaluasi *ex vivo* dengan membandingkan formulasi reservoir lainnya, formulasi reservoir yang mengandung PEG 600 75% b/b dan PEG 6000 25% b/b menunjukkan profil permeasi yang lebih tinggi hingga 24 jam dibandingkan formula lainnya dengan nilai  $1014,72 \pm 0,02 \mu\text{g}$ , dan nilai flux sebesar  $82,96 \pm 0,53 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{jam}$ . Dari hasil uji *ex vivo* dapat disimpulkan bahwa model kinetika mengikuti model kinetika Higuchi berdasarkan nilai korelasi nilai  $R^2 \geq 0,8$ . Hingga 24 jam, telmisartan berhasil dihantarkan perlahan melalui rute transdermal menggunakan sistem HFMAP terkonjugasi dengan reservoir PEG sehingga HFMAP berpotensi digunakan sebagai rute alternatif.

Kata Kunci: *Crosslinking*; *Hydrogel Forming Microarray Patch*; Reservoir PEG; Telmisartan; Transdermal

## ABSTRACT

**NANA NOVRIANA PAYUNG DATU.** *Delivery Of Telmisartan Through Hydrogel Forming Microarray Patches System Integrated With Polyethylene Glycol Reservoir* (Supervised by Andi dian Permana and Latifah Rahman)

Telmisartan is the best anti-hypertensive drug among angiotensin receptor antagonist classes; however, its drawbacks associated with oral administration impair its bioavailability. Therefore, telmisartan was developed into a hydrogel-forming microarray patch (HFMAP) system integrated with a polyethylene glycol (PEG) reservoir using various polymer concentrations, cross-link time, cross-linker ratios, and PEG concentrations to overcome this problem. In this study, eighteen hydrogel-forming film (HFF) formulas were made using six variations of PVA and PVP combination cross-linked with citric acid at 130°C with various cross-link times (40 minutes, 80 minutes, and 120 minutes). The results of swelling and gel fraction evaluation showed that the HFF F6 formula (10% w/w PVP K-30, 10% w/w PVA and 2.5% w/w citric acid) with a cross-linking time of 80 minutes met the criteria for further HFMAP formulation. After finalizing the HFMAP system, the reservoir was prepared using telmisartan and various combinations of PEG 600 and PEG 6000. Ex vivo evaluation showed that the reservoir containing 75% w/w PEG 600 and 25% w/w PEG 6000 exhibited a higher permeation profile up to 24 hours than other formulas with value of  $1014,72 \pm 0,02 \mu\text{g}$  and a flux of  $82,96 \pm 0,53 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hour}$ . The kinetic model displayed the Higuchi kinetic model with a correlation value  $R^2 \geq 0,8$ . Up to 24 hours, telmisartan has been successfully delivered slowly via the transdermal route using the HFMAP system conjugated with a PEG reservoir so that HFMAP has the potential to be used as an alternative route.

Keywords: Crosslinking; Hydrogel Forming Microarray Patches; PEG Reservoirs; Telmisartan; Transdermal



## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>LEMBAR PENGESAHAN</b>	Error! Bookmark not defined.
<b>PERNYATAAN KEASLIAN TESIS</b>	Error! Bookmark not defined.
<b>UCAPAN TERIMA KASIH</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRAK</b>	<b>vi</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>vii</b>
<b>DAFTAR ISI</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b>	<b>xi</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b>	<b>xii</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	<b>1</b>
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penulisan	5
D. Manfaat Penelitian	6
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	<b>7</b>
A. Sistem Penghantaran Secara Transdermal	7
B. Gambaran Umum Kulit	8
C. <i>Microarray Patch</i>	16
D. <i>Hydrogel Forming Microarray Patch</i>	20
E. Uraian Umum Telmisartan	21
F. Monografi Bahan	22
G. Kerangka Teori	27
H. Kerangka Konsep	28

BAB III METODE PENELITIAN	29
A. Rancangan dan Lokasi Penelitian	29
B. Alat dan Bahan	29
C. Metode Kerja	30
D. Analisis Data	39
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	40
A. Formulasi dan karakterisasi <i>Hydrogel Forming Film</i>	40
B. Uji <i>Swelling Hydrogel Forming Film</i>	41
C. Uji Fraksi Gel <i>Hydrogel Forming Film</i>	45
D. Formulasi dan Karakterisasi HFMAP	46
E. Uji Kekuatan Mekanik dan Insersi HFMAP	47
F. Formulasi dan Karakterisasi Reservoir PEG - Telmisartan	50
G. Uji Kekerasan dan Waktu Larut Reservoir	51
H. Analisis <i>X-Ray Diffraction (X-RD)</i> Reservoir	54
I. Analisis Scanning Electron Microscope (SEM) Reservoir	55
J. Uji <i>Ex vivo</i> Sistem HFMAP	56
BAB V PENUTUP	61
A. Kesimpulan	61
B. Saran	61
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>63</b>
<b>LAMPIRAN</b>	<b>70</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
Tabel 1. Formula hydrogel film PVA, PVP dan Asam Sitrat	31
Tabel 2. Komposisi Reservoir	35
Tabel 3. Persentase penurunan tinggi jarum	47
Tabel 4. Persentase penetrasi	49
Tabel 5. Uji kekerasan reservoir Telmisartan - PEG	52
Tabel 6. Waktu larut reservoir Telmisartan - PEG	53
Tabel 7. Model Kinetik Representatif pelepasan obat	58
Tabel 8. Nilai fluks dan Koefisien Permeasi dari F1R, F2R dan F3R	59
Tabel 9. Persamaan Kurva Baku Telmisartan	71
Tabel 10. Uji <i>Swelling Hydrogel Forming Film</i>	72
Tabel 11. Bobot <i>Hydrogel Forming Film</i>	73
Tabel 12. Uji Fraksi gel HFMAP	75
Tabel 13. Uji permeasi <i>ex vivo</i> HFMAP F6 80' - F1R	77
Tabel 14. Uji permeasi <i>ex vivo</i> HFMAP F6 80' - F2R	79
Tabel 15. Uji permeasi <i>ex vivo</i> HFMAP F6 80' - F3R	82
Tabel 16. Hasil fluks <i>ex vivo</i> HFMAP F6 80' - F1R	87
Tabel 17. Hasil fluks <i>ex vivo</i> HFMAP F6 80' - F2R	89
Tabel 18. Hasil fluks <i>ex vivo</i> HFMAP F6 80' - F3R	91

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
Gambar 1. Struktur Kulit	9
Gambar 2. Skema rute penetrasi obat di Kulit	16
Gambar 3. Mekanisme penghantaran sistem <i>HFMAP</i>	20
Gambar 4. Struktur Telmisartan (Sweetman, 2009)	21
Gambar 5. Struktur polivinil pirolidon (Sweetman, 2009)	23
Gambar 6. Struktur Polivinil alkohol (Sweetman, 2009)	23
Gambar 7. Struktur asam sitrat (Sweetman, 2009)	24
Gambar 8. Struktur polietilen glikol (Sweetman, 2009)	25
Gambar 9. Skema uji permeasi <i>ex vivo</i>	39
Gambar 10. Diagram persentase uji <i>swelling</i>	44
Gambar 11. Diagram Persentase uji fraksi gel	46
Gambar 12. F6 80' pada mikroskop (A), Diagram penurunan jarum (B)	48
Gambar 13. Lubang pada parafilm (A), Persentase penetrasi F6 80'	50
Gambar 14. Karakteristik fisik dari reservoir	51
Gambar 15. Diagram uji kekerasan terhadap reservoir	52
Gambar 16. Diagram Uji waktu larut reservoir	54
Gambar 17. Analisis X-RD reservoir	55
Gambar 18. Analisis SEM reservoir	56
Gambar 19. Profil <i>Ex vivo</i> HFMAP terintegrasi F1R - F3R	57
Gambar 20. HFMAP diaplikasikan pada kulit tikus	60
Gambar 21. Kurva baku Telmisartan dalam PBS + Polisorbat 80 1%	71
Gambar 22. Panjang gelombang maksimum Telmisartan	71

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
Lampiran 1. Prosedur penelitian	70
Lampiran 2. Persamaan Kurva Baku Telmisartan	71
Lampiran 3. Data Uji Swelling HFMAP	72
Lampiran 4. Data Uji Fraksi Gel HFMAP	75
Lampiran 5. Data permeasi <i>ex vivo</i> F6 80' Reservoir Telmisartan - PEG	77
Lampiran 6. Hasil Fluks	87
Lampiran 7. Data Hasil Analisis Statistika	94

## DAFTAR SINGKATAN

Singkatan

BCS = Biopharmaceutical Classification System

HFMAP = Hydrogel Forming Microarray Patch

PVA = Polivinil Alkohol

PVP = Polivinil Prolidon

MTX = Methotrexate

RV = Reservoir

PEG = Polietilen Glikol

P.a = Pro Analysis

PBS = Phospat Buffer Saline

TEL = Telmisartan

X-RD = X-Ray Diffraction

SEM = Scanning Electron Microscope

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Hipertensi merupakan gangguan pada sistem peredaran darah yang menjadi salah satu penyebab utama kematian dini di seluruh dunia. Hipertensi disebut sebagai "*silent killer*". Kebanyakan orang dengan hipertensi tidak menyadari masalahnya karena mungkin tidak memiliki tanda atau gejala peringatan. Diperkirakan 1,28 miliar orang dewasa berusia 30-79 tahun di seluruh dunia menderita hipertensi (WHO, 2021). Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas, 2018) prevalensi hipertensi di Indonesia sebesar 34,1% mengalami peningkatan dibandingkan prevalensi hipertensi pada Riskesdas Tahun 2013 sebesar 25,8%.

Telmisartan merupakan antagonis reseptor Angiotensin II non-peptida aktif oral yang umum digunakan untuk pengobatan hipertensi. Telmisartan bekerja dengan mengikat secara selektif pada reseptor angiotensin II tipe I, menghalangi pengikatan angiotensin II pada reseptor. Dengan demikian, antagonis dari pengikatan angiotensin II mencegah serangkaian reaksi termasuk vasokonstriksi, yang pada akhirnya menghindari penurunan fungsi kognitif (Duarte *et al.*, 2021). Telmisartan merupakan obat kelas-II BCS yang menunjukkan kelarutan air yang buruk dan permeabilitas yang tinggi. Kelarutan memainkan peran penting dalam memperkirakan tingkat penyerapan obat dan laju disolusinya, temisartan

sendiri memiliki kelarutan air yang sangat buruk 0,09 g/mL yang menghasilkan bioavailabilitas oral terbatas (42-58%) (Shrimal *et al.*, 2019).

Permasalahan terkait kekurangan dari pemberian oral telmisartan dapat dikembangkan dengan pemberian melalui rute transdermal. Rute transdermal juga sangat cocok dengan sifat hidrofobik dari telmisartan. Dimana sistem penghantaran obat transdermal menggunakan kulit sebagai tempat pemberian obat (Ramadon *et al.*, 2021). Salah satu variasi dari rute transdermal yaitu sistem *microarray patch*. Sampai saat ini, teknologi *microarray patch* telah dieksplorasi secara intensif untuk penghantaran obat transdermal yang lebih baik, menawarkan aplikasi yang relatif tidak menyakitkan dan aman. *Microarray patch* dibuat dengan mengatur jarum berukuran mikron (biasanya panjang 150-1500 nm, 50-250 nm lebarnya, dan 1-25 nm di ujung) di *patch* kecil. Karena ukuran dan bentuk ini, *microarray patch* dapat melintasi penghalang stratum korneum, yang tebalnya sekitar 10-20 nm (Jung and Jin, 2021).

Beberapa tipe dari *microarray patch*, diantaranya yaitu *hydrogel-forming microarray patch* (HFMAP) dengan sifat yang berbeda dari tipe *microarray patch* lainnya. Saat ditempelkan pada kulit, HFMAP dengan cepat menyerap cairan interstisial kulit dan mengembang, membentuk saluran kontinu antara reservoir obat yang terpasang dan mikrosirkulasi dermal. (Donnelly *et al.*, 2010). HFMAP juga mengatasi beberapa keterbatasan *microarray patch* konvensional. Misalnya, HFMAP memiliki kapasitas pemuatan obat yang lebih tinggi serta menawarkan manfaat kemudahan fabrikasi, efektivitas biaya, pelepasan obat terkontrol dengan



bantuan kelarutan air dan sifat degradasi dari polimer. HFMAP dianggap minimal invasif, karena pada skala mikro tidak menembus cukup jauh ke dalam kulit untuk berinteraksi dengan pemicu reseptor rasa sakit yang terletak lebih dalam ke lapisan dermis kulit. (Turner *et al.*, 2021). Pada penelitian (Migdadi *et al.*, 2018) menggunakan sistem *hydrogel forming microarray patch* untuk menghantarkan metformin secara transdermal dengan tujuan mengurangi efek samping gastrointestinal terkait dengan pemberian secara oral. Hasil menunjukkan peningkatan permeasi dan bioavailabilitas obat yang dirancang dengan sistem *microarray patch*.

HFMAP terbuat dari polimer yang terikat silang (*crosslinking*). Polimer yang sering digunakan yaitu kombinasi PVA dan PVP. PVA memiliki struktur kompatibel dan kualitas hidrofilik yang membuatnya berguna untuk berbagai aplikasi industri, terutama yang ditujukan untuk meningkatkan sifat mekanik film (Donnelly *et al.*, 2010). PVP merupakan polimer hidrofilik yang juga menunjukkan kemampuan pengikatan yang baik dan kelarutan yang tinggi dalam pelarut di seluruh spektrum polaritas. Bioavailabilitas obat yang tidak terlalu larut dalam air dapat ditingkatkan dengan penggunaan pelepasan obat terkontrol PVP (Franco and De marco, 2020). Pengembangan (HFMAP) dari penelitian sebelumnya menggunakan kombinasi polimer PVA/PVP dicrosslinking dengan asam sitrat digabungkan dengan MTX-reservoir (MTX-RV) untuk membentuk patch yang terintegrasi. MTX yang bersifat sitotoksik, dengan sistem HFMAP dapat diekskresikan secara utuh melalui kulit dengan hanya sedikit eritema sebagai efek samping (Tekko *et al.*, 2020). Crosslinking merupakan metode

yang digunakan untuk meningkatkan sifat mekanik dari *hydrogel* (Maitra dan Shukla, 2014). Asam sitrat umumnya digunakan sebagai agen crosslinking memiliki sifat tidak beracun, dan asam trikarboksilat organik yang banyak digunakan sebagai bahan tambahan makanan (E330) dan sebagai eksipien dalam formulasi farmasi. Asam sitrat dapat bereaksi dengan gugus hidroksil di PVA oleh pemanasan pada suhu 130°C (Tekko *et al.*, 2020). Keterkaitan kimia antara rantai polimer dengan konsentrasi agen crosslinking yang ditambahkan mempengaruhi sifat fisik polimer dan berdampak pada karakteristik dari sediaan yang dihasilkan (Nasution *et al.*, 2022).

Sistem penghantaran berbasis reservoir merupakan salah satu yang paling sering digunakan di masa kini karena dengan sistem ini, pelepasan obat dapat menjadi lebih terkontrol (Yang and Pierstorff, 2012). Penggunaan reservoir PEG selain membantu meningkatkan kelarutan dari obat juga dapat memuat obat yang lebih besar (sekitar 85%) dibandingkan *patch* transdermal biasa hanya memuat 10% senyawa aktif (Anjani *et al.*, 2021). *Hydrogel forming microarray patch* yang menyerap cairan interstisial kulit akan mengembang dan memfasilitasi perpindahan obat dari reservoir ke dalam kulit (Kearney *et al.*, 2019).

Berdasarkan uraian di atas, maka akan dilakukan penelitian untuk merancang sistem *hydrogel forming microarray patch* melalui rute transdermal yang dikombinasi dengan reservoir PEG - Telmisartan. Selanjutnya dilakukan pengujian terhadap *hydrogel forming microarray patch* secara *ex vivo*.

## B. Rumusan Masalah

Adapun rumusan masalah dari penelitian ini adalah :

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi asam sitrat sebagai *crosslinker* dan pengaruh waktu crosslinking terhadap sistem *hydrogel forming microarray patch*?
2. Bagaimana hasil karakterisasi *ex vivo* yang dilakukan terhadap sistem *hydrogel forming microarray patch* terintegrasi dengan reservoir PEG - Telmisartan?
3. Bagaimana potensi yang dihasilkan oleh sistem *hydrogel forming microarray patch* terintegrasi dengan reservoir PEG - Telmisartan?

## C. Tujuan Penulisan

Adapun tujuan dilakukannya penelitian ini yaitu :

1. Menentukan pengaruh variasi konsentrasi asam sitrat sebagai agen *crosslink* dan pengaruh waktu crosslinking terhadap sistem *hydrogel forming microarray patch*.
2. Menentukan hasil dari karakterisasi *ex vivo* yang dilakukan terhadap sistem *hydrogel forming microarray patch* terintegrasi reservoir PEG - Telmisartan.
3. Mengetahui potensi yang dihasilkan oleh sistem *hydrogel forming microarray patch* terintegrasi dengan reservoir PEG - Telmisartan

#### **D. Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi dan menjadi landasan dalam ilmu pengetahuan dibidang Kesehatan khususnya dalam pengembangan sistem penghantaran *hydrogel forming microarray patch*.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Sistem Penghantaran Secara Transdermal**

Sistem penghantaran obat transdermal menggunakan kulit sebagai tempat pemberian obat. Obat menembus stratum korneum melewati epidermis dan dermis. Obat tersedia untuk penyerapan ketika mencapai lapisan dermal. Obat yang diberikan diserap ke dalam sirkulasi sistemik melalui pembuluh darah di kulit kemudian diedarkan ke seluruh tubuh. Pemberian obat melalui rute ini telah digunakan untuk penghantaran berbagai jenis obat, baik senyawa hidrofilik maupun hidrofobik. Kelebihan dari rute transdermal yang dapat dicapai yaitu penghantaran terkontrol, mencapai profil stabil, sehingga mengurangi kemungkinan efek samping terkait puncak dan memastikan bahwa kadar obat berada di atas konsentrasi terapeutik minimal (Vig *et al.*, 2017).

##### **1. Mekanisme penghantaran transdermal (Vig *et al.*, 2017)**

- (a) Difusi transdermal, pasif dan dengan penambah kimiawi, mengikuti rute berliku-liku melintasi stratum korneum
- (b) Peningkatan listrik tegangan rendah dengan iontophoresis dapat membuat jalur transportasi melalui folikel rambut dan saluran keringat lebih mudah diakses.
- (c) Peningkatan tegangan tinggi dengan elektroporasi telah terbukti terjadi melalui jalur transelular yang dapat diakses dengan mengganggu lapisan ganda lipid.

## **2. Penghantaran secara transdermal memiliki keuntungan (Vig *et al.*, 2017)**

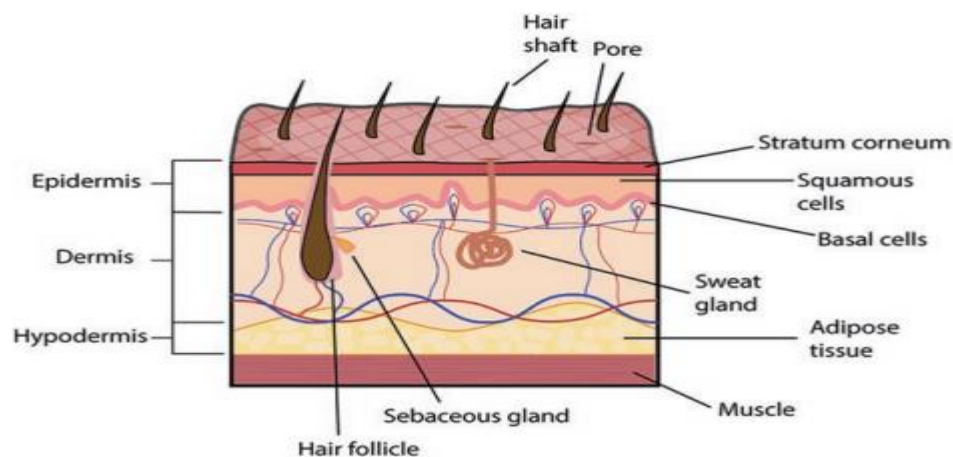
- Penghantaran terkontrol, mencapai profil stabil, sehingga mengurangi kemungkinan efek samping terkait puncak dan memastikan bahwa kadar obat berada di atas konsentrasi terapeutik minimal;
- Frekuensi pemberian dosis berkurang, dengan satu patch transdermal mengantarkan obat dari biasanya 24 hingga 72 jam;
- Menghindari metabolisme lintas pertama;
- Sarana penghantaran obat non-invasif, yang menempatkan pasien dalam kendali (bentuk sediaan dapat dengan mudah dihilangkan jika terjadi reaksi yang merugikan);
- Kurang rentan terhadap masalah bioavailabilitas dibandingkan dengan rute oral;
- Menyediakan rute alternatif ketika pasien tidak dapat minum obat secara oral.

### **B. Gambaran Umum Kulit**

#### **1. Anatomi Kulit**

Pada manusia, kulit merupakan 15-20% dari massa tubuh, dengan demikian, itu adalah organ terbesar dari tubuh manusia. Sebagai lapisan terluar, kulit manusia bertindak sebagai penghubung antara tubuh kita dan lingkungan; itu melindungi jaringan di bawahnya dan organ internal dan juga menanggapi rangsangan eksternal, menghindari bahaya dan cedera. Sebagai penghalang fisik, kulit memberikan garis pertahanan pertama

terhadap bahaya lingkungan. Kulit melindungi tubuh kita dari kerusakan akibat sinar UV, serangan kimia dan mekanis, cedera, dan invasi mikroorganisme. Dari bagian dalam, kulit melindungi tubuh kita dari kehilangan air, mencegah dehidrasi, yang bisa mengancam jiwa. Selanjutnya, kulit berkontribusi pada pengaturan suhu tubuh, yang dicapai dengan berkeringat dan isolasi. Melalui keringat dan fungsi penghalang air, kulit membantu menjaga keseimbangan air dan elektrolit. Kulit juga merupakan organ sensorik; dengan sensor sentuh, termal, dan nyeri, ia memberi tahu otak tentang perubahan di lingkungan terdekat. Selain penghalang fisik, perlindungan kulit terhadap mikroba juga berasal dari respon imun dan produksi peptida yang melawan patogen.



**Gambar 1. Struktur Kulit (Sumber: Vig *et al.*, 2017)  
Epidermis**

Epidermis manusia adalah epitel skuamosa berlapis dan dikategorikan sebagai kulit tipis dan tebal. Epidermis pada kulit tipis terdiri dari empat lapis sel epitel, sedangkan pada kulit tebal terdapat lima lapis sel epitel. Pada kulit tipis, dari bawah ke atas, atau dari dalam ke superfisial, lapisan epidermis adalah stratum basale (lapisan sel basal), stratum

spinosum (lapisan spinosus atau lapisan suprabasal), stratum granulosum (lapisan sel granular), dan stratum korneum (lapisan korneum). Pada kulit tebal, lapisan tambahan, stratum lucidum, hadir antara strata granulosum dan korneum. Epidermis berlapis sebagian besar terdiri dari sel-sel epitel yang dikenal sebagai keratinosit, yang mengekspresikan sejumlah besar protein keratin yang membentuk filamen keratin dan keratohyalin. Pada tingkat lapisan epidermis, keratinosit dari setiap lapisan epidermis dicirikan oleh ekspresi pasangan protein keratin tertentu, biasanya protein keratin basa dan protein asam. Sebagai contoh, keratinosit pada stratum basale menghasilkan protein keratin 5 (K5, termasuk dalam keratin dasar) dan K14 (keratin asam), sedangkan keratinosit pada stratum spinosum menghasilkan protein K1 (keratin dasar) dan K10 (keratin asam). Pasangan spesifik protein keratin membentuk heterodimer obligat dan merupakan subunit fundamental dari filamen intermediet keratin. Filamen intermediet keratin membentang melintasi sitoplasma keratinosit, memberikan epidermis kekuatan tarik, bentuk, dan ketahanan terhadap gangguan mekanis. Sedangkan keratinosit membentuk lebih dari 90% dari epidermis, ada persentase kecil dari sel-sel non-epitel berada di epidermis. Sel-sel ini termasuk melanosit, sel Langerhans, dan sel Merkel. Sementara keratinosit bertanggung jawab atas fungsi penghalang mekanis dan air dari epidermis, melanosit, sel Langerhans, dan sel Merkel masing-masing bertanggung jawab atas pigmentasi kulit, perlindungan kekebalan, dan fungsi sensorik (sentuhan).



### **Stratum basale**

Stratum basale (lapisan basal) terdiri dari satu lapisan sel epidermis basal. Sel-sel ini juga dikenal sebagai sel basal atau keratinosit basal. Keratinosit basal berbentuk kuboid dengan nukleus yang relatif besar. Dalam keratinosit basal, filamen intermediet K5/K14 berjalan tegak lurus terhadap permukaan kulit, dan mereka menempel pada hemidesmosom pada permukaan basal sel, sehingga mengikat keratinosit basal ke membran basal. Sel punca epidermis diselingi di lapisan ini; selama homeostasis normal, ini adalah sel induk epidermal yang menghasilkan semua keratinosit di epidermis. Selain keratinosit, dua jenis sel non-epitel, melanosit dan sel Merkel, bermigrasi dan berada di stratum basale. Melanosit berasal dari puncak saraf, dan mereka menghasilkan melanin yang berkontribusi pada pigmentasi kulit. Di stratum basale, melanosit merupakan sekitar 3% dari populasi sel.

### **Stratum Spinosum**

Stratum spinosum terdiri dari delapan sampai sepuluh sublapisan keratinosit berbentuk poligonal. Penampilan berduri dari stratum spinosum berasal dari struktur penonjolan yang dihasilkan oleh desmosom yang menghubungkan keratinosit mereka. Keratinosit suprabasal/ spinosus dapat dibedakan dari keratinosit basal dengan ekspresi spesifik protein filamen intermediet K1 dan K10. Dimer K1/K10 membentuk filamen intermediet yang memanjang secara radial, membentang di sitoplasma dan berinsersi ke dalam desmosom di pinggiran sel. Keratinosit spinosus

menghasilkan glikolipid yang menolak air. Secara keseluruhan, lapisan spinosus berkontribusi pada kekuatan dan fleksibilitas kulit. Selain keratinosit, Sel Langerhans juga ditemukan di stratum spinosum. Sel Langerhans adalah sel dendritik dengan dendrit pipih yang memanjang sepanjang bidang horizontal di epidermis. Badan sel dan dendrit sel Langerhans yang memanjang menghasilkan cakupan 25% dari permukaan kulit. Dengan cakupan seperti itu, sel Langerhans efisien dalam mengenali dan menangkap antigen dan zat asing lainnya di epidermis.

### **Stratum Granulosum**

Dengan tiga hingga lima sublapisan, keratinositnya berbentuk sel lebih datar, dengan membran sel yang menebal, stratum granulosum tampak kasar. Keratinisasi dimulai di lapisan ini; penampilan kasar dihasilkan oleh keratin dan keratohyalin (butiran pipih) di keratinosit. Granula keratohyalin ini terdiri dari profilaggrin, yang merupakan~Protein 400–500 kDa yang akan dipecah menjadi~26–48 kDa filaggrin (protein agregasi filamen).

### **Stratum Lucidum**

Lapisan ini hanya terdapat pada epidermis kulit yang tebal, terutama pada telapak tangan dan telapak kaki. Secara mikroskopis, stratum lucidum memiliki penampilan yang halus dan tampaknya tembus cahaya, sesuai dengan namanya. Keratinositnya lebih pipih dan merupakan sel mati. Keratinosit lucidum padat dengan eleiden, protein kaya lipid yang berasal dari keratohyalin dan berkontribusi pada air fungsi penghalang.

## **Stratum Korneum**

Stratum korneum, atau lapisan cornified, adalah lapisan utama yang memberikan kontribusi fungsi penghalang air untuk kulit. Stratum korneum tebalnya sekitar 10-20 m dan terdiri dari 15-20 sublapisan keratinosit pipih dengan inti yang dihilangkan (berenukleasi atau berinti). Keratinosit pada lapisan ini berdiferensiasi akhir dan tidak dapat hidup, dan mereka juga dikenal sebagai korneosit. Corneocytes diisi dengan filamen keratin.

## **Dermis**

Dermis memberikan dukungan dan nutrisi untuk epidermis. Dermis pada dasarnya adalah jaringan ikat dengan sel hanya terdiri dari 10% dari isinya, sedangkan komponen aseluler terdiri dari sebagian besar isinya. Jenis sel utama dalam dermis adalah fibroblas, sel berbentuk gelendong yang terutama berasal dari mesoderm dan mengekspresikan vimentin filamen menengah. Fibroblas dermal menyimpan kolagen dan elastin ke ruang ekstraselulernya, membentuk anyaman serat kolagen dan elastin dalam substansi dasar seperti gel. Serat kolagen membuat 70% dari berat kering dermis, sedangkan serat elastin membuat kurang dari 1%. Serat kolagen memberikan kekuatan tarik tinggi, sedangkan serat elastin memberikan kemampuan kulit untuk kembali ke bentuk aslinya setelah deformasi oleh kekuatan eksternal. Substansi dasar juga diproduksi oleh fibroblas, dan itu membuat sekitar 0,2% dari berat kering dermis tetapi merupakan sebagian besar volume dermal. Komposisi utama zat dasar adalah glikosaminoglikan; bersama dengan komposisi lainnya termasuk air, elektrolit dan protein plasma, zat dasar memainkan peran penting dalam

keseimbangan air garam dan memberikan dukungan untuk komponen lain dalam dermis.

### **Hipodermis**

Hipodermis menghubungkan epidermis dan dermis dengan fasia di bawahnya. Hipodermis terutama merupakan jaringan adiposa dan memiliki vaskularisasi yang baik; itu adalah asal dari beberapa pembuluh darah yang meluas ke dermis. Mirip dengan pembuluh darah di dermis, suplai darah di hipodermis bertindak untuk memasok kulit dengan nutrisi sementara juga bertindak sebagai pintu masuk ke sirkulasi sistemik. Reseptor mekanosensori di hipodermis, yang dikenal sebagai sel darah Pacinian, terlokalisasi di dekat dermis. Sel pacini terdiri dari sel Schwann yang tersusun konsentris, dengan saraf aferen sentral. Secara keseluruhan, hipodermis adalah jaringan ikat longgar yang menyediakan bantalan dan suplai darah untuk dermis dan epidermis (Vig *et al.*, 2017).

## **2. Rute Penetrasi Obat Melalui Kulit**

Penetrasi obat melalui kulit meliputi difusi melalui epidermis melalui pelengkap kulit. Pelengkap kulit ini adalah folikel rambut dan kelenjar keringat yang membentuk jalur shunt melalui epidermis yang utuh, hanya menempati 0,1% dari total kulit manusia. Permeasi obat melalui kulit biasanya dibatasi oleh stratum korneum. Dua jalur melalui penghalang diidentifikasi, melalui rute interseluler dan transseluler (Uppuluri *et al.*, 2017).

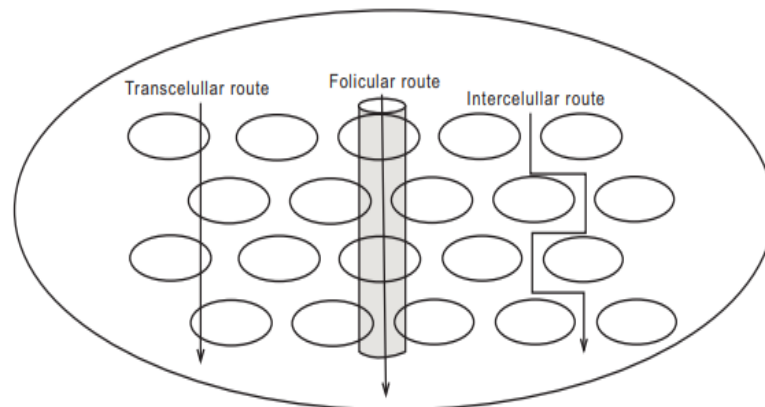
**a) Rute lipid antar sel adalah antara korneosit.**

Daerah interlamelar di stratum korneum, termasuk daerah penghubung, mengandung lipid yang kurang teratur dan rantai hidrofobik yang lebih fleksibel. Ini adalah alasan dari ruang non-planar antara lamela lipid kristal dan membran luar sel yang berdekatan. Cairan lipid dalam sawar kulit sangat penting untuk difusi transepidermal dari molekul lipid dan amfifilik, menempati ruang-ruang untuk penyisipan dan migrasi melalui lapisan lipid interseluler dari molekul tersebut. Molekul hidrofilik sebagian besar berdifusi "lateral" sepanjang permukaan ruang antar-lamelar yang kurang berlimpah, diisi air atau melalui volume seperti itu; molekul polar juga dapat menggunakan ruang bebas antara lamela dan membran luar korneosit ke ujung yang sama.

**b) Rute transeluler merenungkan penyeberangan melalui korneosit dan lipid yang mengintervensi**

Matriks makromolekul intraseluler di dalam stratum korneum kaya akan keratin, yang tidak berkontribusi langsung pada penghalang difusi kulit tetapi mendukung stabilitas mekanik dan dengan demikian ketuhan stratum korneum. Di sini, daerah dengan pengepakan lipid seluler dan interseluler yang buruk bertepatan dengan kerutan pada permukaan kulit dan secara bersamaan merupakan tempat dengan resistensi kulit terendah terhadap pengangkutan entitas hidrofilik. Jalur resistensi terendah ini mengarah antara kelompok korneosit di lokasi di mana kelompok seluler tersebut tidak menunjukkan tumpang tindih lateral. Penghalang kulit lipofilik diatur oleh berat molekul dan koefisien distribusi daripada ukuran molekul.

Ketinggian relatif penghalang lipofilik kulit akibatnya menurun dengan lipofilik permean, tetapi molekul yang lebih berat dari 400-500 Da adalah permean begitu besar untuk menemukan cacat yang cukup luas dalam matriks lipid antar sel untuk mulai menyebar melalui bagian lipid dari penghalang kulit (Uppuluri et al., 2017).



**Gambar 2. Skema rute penetrasi obat di Kulit (Sumber : Uppuluri et al., 2017)**

### **C. *Microarray Patch***

*Microarray patch* adalah jarum berukuran mikron, umumnya *microarray patch* memiliki panjang 100-500  $\mu\text{m}$ , terbuat dari beragam bahan dan bentuk. *Microarray patch* digunakan untuk membuka lubang ke dalam kulit untuk membuat jalur untuk penghantaran obat berikutnya, dan dengan demikian, *microarray patches* dapat menembus lapisan kulit yang lebih tinggi tanpa mencapai dermis dan hampir tanpa rasa sakit. Kemudian, obat berdifusi melalui sisa epidermis ke dermis di mana ia diserap ke dalam sirkulasi darah.

Jarum mikro yang dilekatkan ke permukaan kulit dapat memotong penghalang stratum korneum secara mekanis dan menciptakan saluran mikro hidrofilik. Saluran mikro ini dibuat oleh jarum mikro dengan mudah

memungkinkan pengangkutan mikromolekul seperti vaksin dan protein atau partikel (Stahl *et al.*, 2012).

Terdapat lima jenis *microarray patch*, antara lain solid *microarray patch* (membentuk pori pada kulit dan biasanya digunakan sebagai pre-treatment), coated *microarray patch* (obat disalut pada permukaan jarum), dissolving *microarray patch* (terlarut dalam epidermis) dan hollow *microarray patch* (celah jarum diisi dengan larutan obat) (Ita, 2017).

a. Solid *microarray patch* berupa jarum silikon atau logam yang tidak mengandung obat diaplikasikan terlebih dahulu ke dalam kulit lalu kemudian obat dioleskan di permukaan kulit. Jalur yang telah terbentuk oleh jarum mikro akan memudahkan obat untuk masuk melewati stratum korneum sehingga lebih banyak obat yang terabsorpsi ke dalam kulit (Dharadhar *et al.*, 2019; Waghule *et al.*, 2019)

b. Coating *microarray patch* adalah solid *microarray patch* yang disalut dengan larutan penyalut yang mengandung obat. Setelah diaplikasikan ke dalam kulit, obat yang tersalut pada jarum akan terabsorpsi oleh kulit (Dharadhar *et al.*, 2019; Waghule *et al.*, 2019)

c. Hollow *microarray patch* adalah jarum dengan celah kosong ditengah sebagai tempat untuk obat. Obat akan dilepaskan ketika jarum sudah mencapai ujung dalam epidermis sehingga obat dapat langsung masuk ke dermis (Dharadhar *et al.*, 2019; Waghule *et al.*, 2019)

d. Dissolving *microarray patch* berupa polimer larut air yang dicampur obat kemudian dicetak membentuk jarum ukuran mikro. Ketika masuk ke dalam kulit maka jarum tersebut akan terlarut 28 seluruhnya

(Dharadhar *et al.*, 2019). Difusi obat terjadi oleh adanya kelembapan yang berasal dari cairan interstisial kulit. *Microarray patch* yang penetrasi ke dalam kulit akan membentuk rongga sebagai jalur masuk obat dan jalur keluar cairan interstisial. Difusi obat terjadi oleh adanya kelembapan yang berasal dari cairan interstisial kulit (Lee and Prausnitz, 2008).

e. *Gel-Forming microarray patch*, polimer *microarray patch* akan menyerap cairan interstisial kulit dan mengembang menjadi transisi gel (*in situ gel*), yang akan mengeluarkan dan melepaskan bahan aktif obat. Beberapa keuntungan sediaan ini peningkatan jumlah dan permeasi obat, kapasitas jumlah obat dalam jumlah banyak, dan mudah di produksi, serta memungkinkan untuk penggunaan rutin, dengan residu polimer obat yang minim

## **2. Evaluasi *Microarray patch***

### **a. Metode karakterisasi**

Berbagai karakterisasi fisikokimia termasuk ukuran partikel, indeks polidispersitas, viskositas, dan potensi zeta dapat dievaluasi untuk obat yang dimuat tergantung pada jenis formulasi yang digunakan dalam *microarray patch*. Pelepasan obat, adhesi, tes permeasi dilakukan untuk *patch* yang diterapkan setelah pra-perawatan. Ukuran, struktur internal, dan kristalinitas liposom atau nanocarrier dapat dilakukan dengan menggunakan hamburan cahaya dinamis, hamburan sinar-X, dan teknik mikroskop elektron transmisi. Studi stabilitas dispersi obat dan jarum mikro dapat dipelajari pada suhu yang berbeda, pH dan simulasi kondisi fisiologis *in vivo* (garis sel atau jaringan). Uji lain seperti studi kelarutan, kandungan



obat, tes pelepasan *in vitro*, dan studi biokompatibilitas juga dilakukan pada *microarray patch*.

#### **b. Evaluasi dimensi**

*Scanning Electron Microscope* (SEM) dan mikroskop laser confocal telah digunakan untuk tujuan ini. SEM menghasilkan gambar sampel dengan memanfaatkan berkas elektron terfokus yang berinteraksi dengan atom dalam sampel saat memindai dan menghasilkan berbagai sinyal yang memberikan informasi tentang topografi dan komposisi permukaan sampel. Mikroskop laser confocal menghasilkan gambar resolusi tinggi.

#### **c. Kekuatan mekanik dan penetrasi**

*Microarray patch* harus cukup tajam dan ramping sehingga dapat dengan mudah menembus ke dalam kulit dan juga cukup kuat agar tidak pecah saat berada di dalam kulit. Dua faktor penting untuk desain jarum mikro yang aman dan efisien adalah gaya di mana jarum mikro kehilangan integritas strukturalnya dan gaya penetrasi

#### **d. Studi permeasi kulit *in vitro***

Aparatus sel difusi digunakan untuk analisis permeasi obat melalui kulit. Kulit kuping babi banyak digunakan pada percobaan yang dipasang antara kompartemen reseptor dan donor. Profil permeasi kumulatif dari *microarray patch* diobati dan kulit yang tidak diobati dibandingkan.

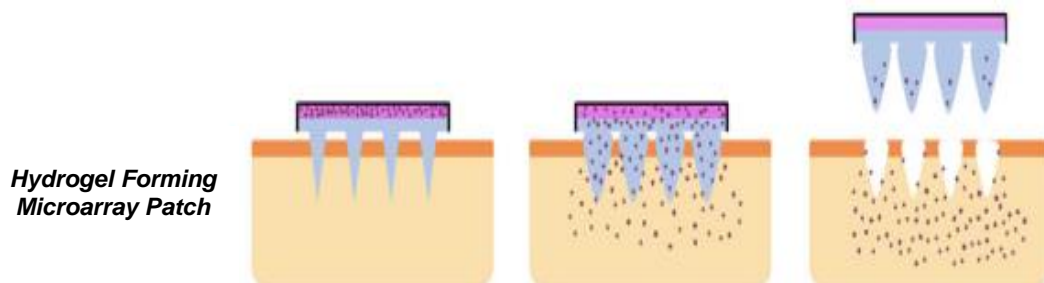
#### **e. Uji model hewan *in vivo***

Tikus yang tidak mempunyai bulu dapat digunakan untuk penelitian ini. Salah satu parameter yang dipertimbangkan adalah *trans-epidermal water loss* (TEWL) yang diukur sebelum dan sesudah penusukan jarum

mikro. Delfin Vapometer digunakan untuk mengukur parameter ini (Waghule *et al.*, 2019).

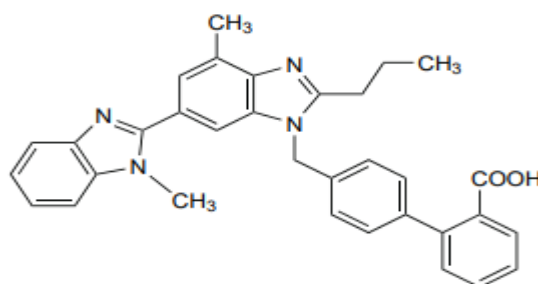
#### D. *Hydrogel forming Microarray Patch*

*Hydrogel forming microarray patch* terbuat dari polimer crosslinking dan obat tersebut terkandung dalam reservoir obat seperti patch yang terpasang HFMAP memiliki mekanisme kerja yang berbeda dibandingkan dengan bentuk *microarray patch* lain. Ketika ditempelkan ke dalam kulit, HFMAP akan menyerap cairan interstitial kulit dan menembus *barrier stratum* lalu mengembang untuk memungkinkan difusi obat yang terkandung dalam lapisan reservoir yang melekat ke mikrosirkulasi dermal dan pengontrol laju terhadap pelepasan obat *corneum* untuk penyerapan sistemik. Setelah ditempelkan ke kulit, HFMAP dapat ditarik secara utuh tanpa meninggalkan residu polimer (Donnelly *et al.*, 2014; Xu *et al.*, 2021).



**Gambar 3. Mekanisme penghantaran sistem *hydrogel forming microarray patch* (Xu *et al.*, 2021)**

### E. Uraian Umum Telmisartan



**Gambar 4. Struktur Telmisartan (Sweetman, 2009)**

Telmisartan ( $C_{33}H_{30}N_4O_2$ ) memiliki bobot molekul 514,6 dengan nama kimia Berupa Bubuk kristal putih atau agak kekuningan. Telmisartan memiliki sifat praktis tidak larut dalam air, agak sukar larut dalam metil alkohol dan dalam diklorometana. Nilai Titik leleh = 261-263°C dan logP =7,7.

Telmisartan adalah nonpeptida yang aktif secara oral angiotensin II antagonis yang bekerja pada sub tipe reseptor AT1. Ini memiliki afinitas tertinggi untuk reseptor AT1 di antara ARBS yang tersedia secara komersial dan memiliki afinitas minimal untuk reseptor AT2. Studi baru menunjukkan bahwa telmisartan mungkin juga memiliki sifat agonistik PPAR $\gamma$  yang berpotensi memberikan efek metabolik yang menguntungkan, karena PPAR $\gamma$  adalah reseptor nuklir yang mengatur transkripsi gen tertentu, dan yang gen targetnya terlibat dalam regulasi glukosa dan metabolisme lipid, serta respon anti-inflamasi. Pengamatan ini saat ini sedang dieksplorasi dalam uji klinis. Angiotensin II dibentuk dari angiotensin I dalam reaksi yang dikatalisis oleh enzim pengubah angiotensin (ACE, kininase II). Angiotensin II adalah agen penekan utama dari sistem renin-angiotensin, dengan efek yang meliputi vasokonstriksi, stimulasi sintesis dan pelepasan aldosteron,

stimulasi jantung, dan reabsorpsi ginjal sodium. Telmisartan bekerja dengan memblokir vasokonstriksi dan aldosteron efek sekretori dari angiotensin II.

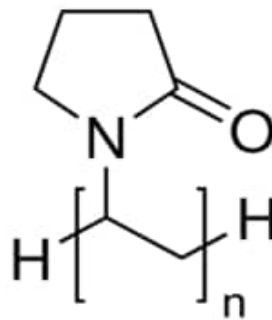
Telmisartan diberikan secara oral. Setelah pemberian dosis, efek hipotensi memuncak dalam 3 jam dan bertahan setidaknya selama 24 jam. Efek hipotensi maksimum terjadi dalam waktu sekitar 4 sampai 8 minggu setelah memulai terapi. Pada hipertensi, telmisartan diberikan dalam dosis awal 40 mg sekali sehari. Ini dapat ditingkatkan, jika perlu, hingga dosis maksimum 80 mg sekali sehari.

Farmakokinetik Telmisartan cepat diserap dari saluran pencernaan; bioavailabilitas oral mutlak bergantung pada dosis dan sekitar 42% setelah dosis 40 mg dan 58% setelah dosis 160 mg. Konsentrasi plasma puncak telmisartan dicapai sekitar 0,5 sampai 1 jam setelah pemberian dosis oral. Telmisartan lebih dari 99% terikat pada protein plasma. Telmisartan diekskresikan hampir seluruhnya dalam tinja melalui empedu. Waktu paruh eliminasi terminal telmisartan adalah berkisar 24 jam (Sweetman, 2009).

## **F. MONOGRAFI BAHAN**

### **1. Polivinil Piroolidon (PVP) K-30**

PVP merupakan polimer yang tersedia dalam berbagai tingkatan viskositas yang sejalan dengan kelarutan dalam pelarut air dan pelarut organik. Pada penelitian ini, jenis PVP yang digunakan adalah PVP K-30. PVP jenis ini berupa serbuk amorf berwarna putih dengan bobot molekul 40.000-80.000 g/mol dan K-Value 26-35 (Rowe, 2009).



**Gambar 5. Struktur polivinil pirolidon (Sweetman, 2009)**

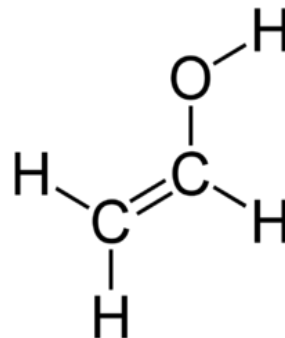
PVP atau polividon merupakan polimer yang biokompatibel dan memiliki kelarutan air yang baik sehingga cocok digunakan sebagai matriks *microneedle*. PVP bersifat inert dan tahan terhadap panas. PVP memiliki gugus fungsi hidrofilik dan hidrofobik, berinteraksi dengan berbagai pelarut seperti mudah larut dalam air dingin dan larut dalam banyak pelarut organik (alkohol, kloroform, metilen klorida, etilen diklorida, nitroparaffin, dan amina). Agar cepat larut tanpa membentuk gumpalan, sebaiknya serbuk PVP ditambahkan perlahan dan dalam jumlah yang kecil ke pelarut atau campuran disertai dengan pengadukan (Teodorescu and Bercea, 2015).

Pada konsentrasi 5% (25°C) PVP K-30 memiliki viskositas 3 cps dan pH 3-7. Viskositas PVP K-30 tidak berubah signifikan dalam beberapa rentang pH, namun meningkat pada HCl pekat. Sedangkan, larutan kaustik yang kuat dapat mengendapkan polimer ini namun dapat terdispersi kembali jika dilakukan pengenceran dengan air (Ashland Inc., 1972).

## **2. Polivinil Alkohol (PVA)**

PVA merupakan polimer yang dapat terurai secara hayati melalui mekanisme hidrolisis karena adanya gugus hidroksil yang terikat pada atom karbon. PVA terbuat dari proses saponifikasi polivinil asetat. Polimer ini banyak digunakan dengan mencampurkan bersama polimer lain seperti

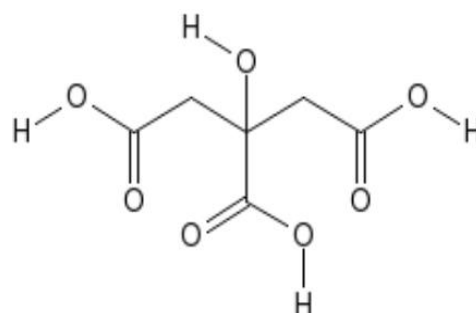
biopolimer atau polimer lain yang bersifat hidrofilik untuk meningkatkan sifat mekanik karena strukturnya yang kompatibel dan sifat hidrofiliknya (Gaaz *et al.*, 2015).



**Gambar 6. Struktur Polivinil alkohol (Sweetman, 2009)**

PVA merupakan polimer termoplastik yang ramah lingkungan, tidak berbahaya dan tidak beracun. Hidrolisis PVA yang hampir sempurna menghasilkan pembentukan hidrogel PVA yang menjadi polimer. Kandungan polimer yang rendah menghasilkan gel yang lunak karena fluida bergerak bebas melalui matriks, sedangkan kandungan polimer yang tinggi menghasilkan pengerasan dan penguatan yang cukup besar dari matriks bahan. PVA memiliki gaya tarik yang substansial, lebih fleksibel dan kekerasan yang memiliki karakteristik sebagai penghalang gas dan aroma (Gaaz *et al.*, 2014)

### 3. Asam Sitrat

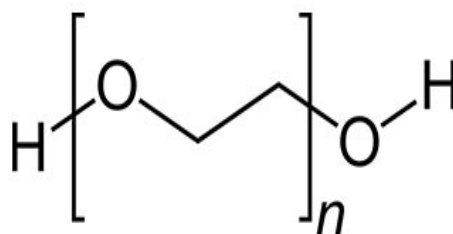


**Gambar 7. Struktur asam sitrat (Sweetman, 2009)**

Asam Sitrat ( $C_6H_8O_7$ ) adalah asam trikarboksilat organik yang tidak toksik, lemah, banyak digunakan dalam makanan, minuman, deterjen dan sebagai eksipien dalam formulasi farmasi. Nama IUPAC asam sitrat adalah asam 2-hidroksi-1,2,3-propanatrikarboksilat. Asam sitrat memiliki bobot molekul 192,12, pKa 3,09; 4,75; 6,41 dan melebur pada suhu  $153^\circ C$ . Asam sitrat berbentuk hablur bening, tidak berwarna atau serbuk hablur granul sampai halus, putih, tidak berbau atau praktis tidak berbau, rasa sangat asam. Bentuk hidrat mekar dalam udara kering. Asam sitrat sangat mudah larut dalam air, mudah larut dalam etanol, agak sukar larut dalam eter (Ditjen POM, 1995).

Penggunaan asam sitrat sering dikombinasikan dengan polimer PVA dan PVP. *Microarray patch* yang dibuat dengan polimer dan menyerap cairan dapat mengalami penurunan properti mekanik sehingga membatasi penggunaannya. Oleh karena itu, penyerapan airnya bisa direduksi dengan pengikatan silang (Sonker *et al.*, 2017). Asam sitrat dapat bereaksi dengan gugus hidroksil dalam PVA dengan pemanasan pada suhu  $130^\circ C$  selama 40 menit untuk membentuk bahan polimer yang tidak larut (Tekko *et al.*, 2020).

#### 4. Polietilen glikol (PEG)



Gambar 8. Struktur polietilen glikol (Sweetman, 2009)

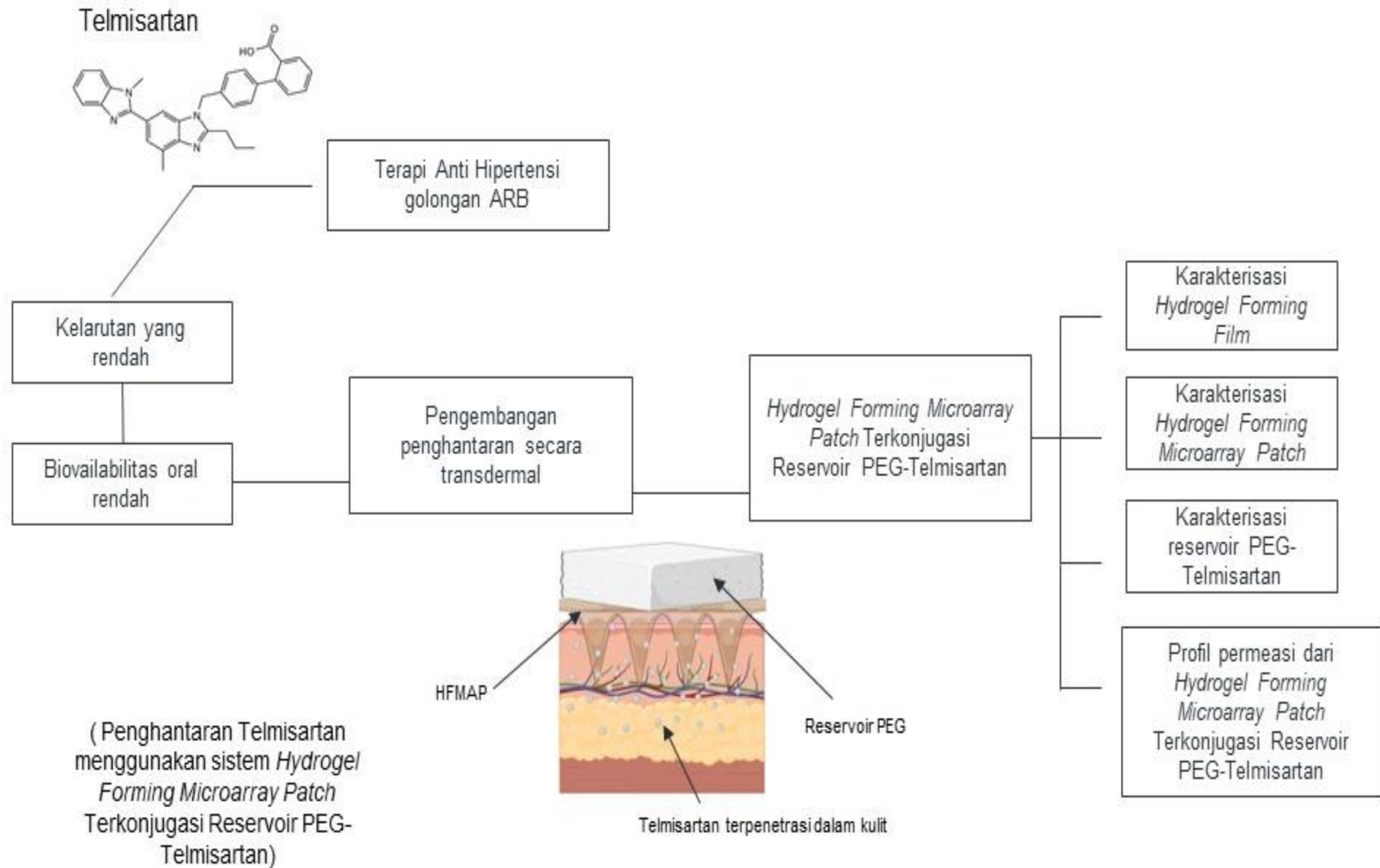
Polietilen glikol memiliki rumus molekul  $H(OCH_2CH_2)_nOH$ . Harga  $n$  merupakan jumlah rata-rata gugus oksietilen. Pemerian ditentukan oleh bilangan yang menunjukkan bobot molekul organik yang berkaitan dengan kelarutan dalam udara, tekanan uap, higrokopisitas, efek kelarutan dalam pelarut, suhu beku, kekentalan. Bentuk cairan umumnya jernih dan berkabut. Bentuk cairan kental tidak berwarna atau praktis tidak berwarna, agak higroskopis, bau khas. Bentuk padatan umumnya praktis tidak berbau dan tidak berasa, putih licin (Ditjen POM, 1995).

Polietilen glikol memiliki kisaran bobot molekul antara 200-300000 dan menunjukkan konsistensi. Bobot molekul 200-600 berbentuk cair, bobot molekul 1500 berbentuk cairan pekat, bobot molekul 3000-20000 berupa semipadat kristalin dan polietilen glikol dengan bobot molekul lebih dari 100000 berupa resin pada suhu kamar (Leuner and Dressman, 2000).

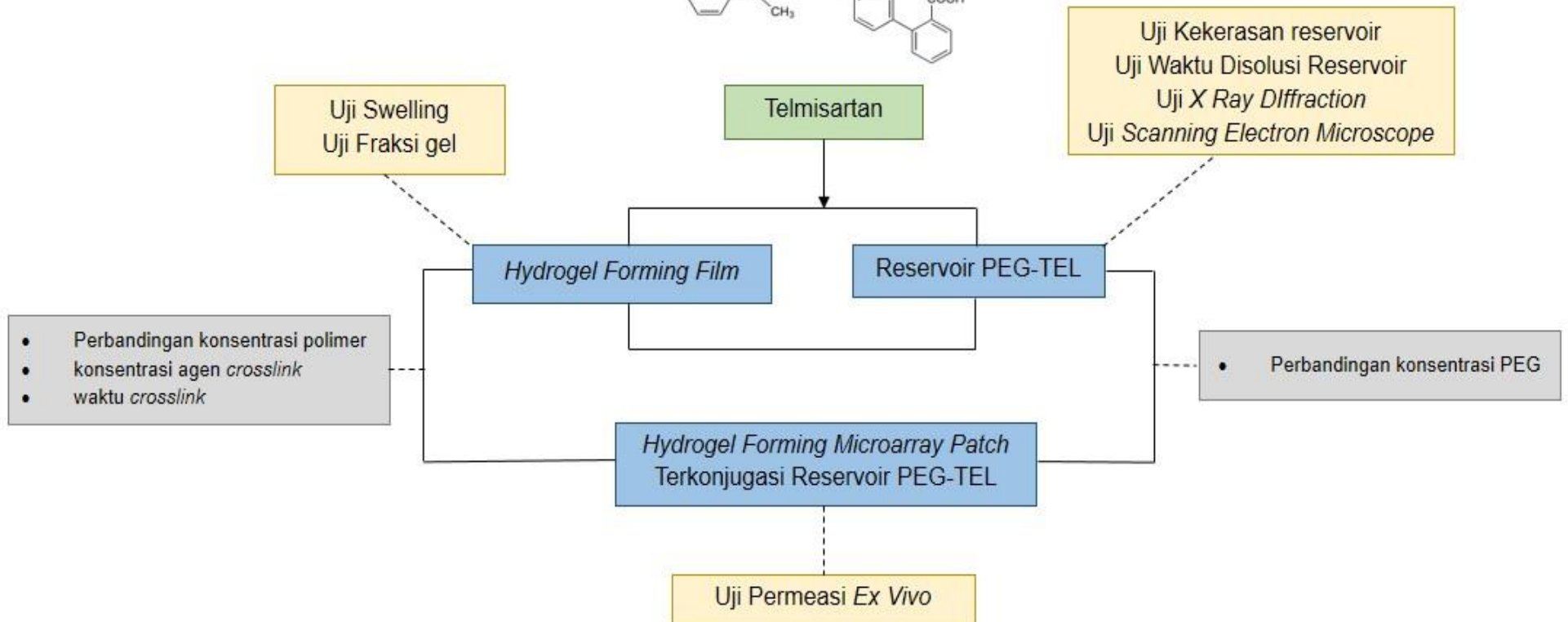
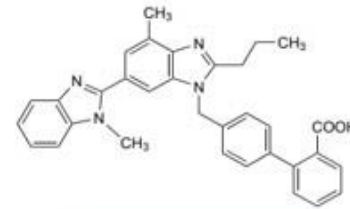
Polietilen glikol sebagai salah satu polimer yang dapat membentuk kompleks polimer pada molekul obat yang bekerja sebagai peningkat kelarutan dalam udara, sehingga sering ditambahkan pada bahan obat yang memiliki kelarutan rendah dalam udara. Polimer ini bersifat inert, tidak mudah terhidrolisis dan yang terpenting adalah tidak dapat ditumbuhi jamur (Effionora, 2012). Polietilen glikol 6000 sering disebut makrogol 6000 atau pologol 6000. Bobot molekuler 5600-6400, bentuk serbuk putih, licin, praktis tidak berbau, tidak berasa, mudah larut dalam air; methanol, kloroform, praktis tidak larut dalam eter, suhu lebur  $56-63^{\circ}C$  dan suhu didih sekitar  $250^{\circ}C$  (Effionora, 2012).



## G. Kerangka Teori



## H. Kerangka Konsep



Keterangan :

**Variabel Bebas** =

**Variabel Tergantung** =

**Variabel Antara** =

**Variabel Kontrol** =