

**PENGARUH KOMBINASI *PATCH* TRANSDERMAL
BERBASIS PVP K-90 DAN *SOLID MICRONEEDLE*
TERHADAP PERMEASI VALSARTAN PADA KULIT
TIKUS SECARA *EX VIVO***

**THE EFFECT OF COMBINATION OF PVP K-90-
BASED TRANSDERMAL PATCH AND SOLID
MICRONEEDLE ON *EX VIVO* PERMEATION OF
VALSARTAN IN RAT SKIN**

JULIKA FAJRIKA NUR

N011 18 1053



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

**PENGARUH KOMBINASI *PATCH* TRANSDERMAL BERBASIS PVP K-90
DAN *SOLID MICRONEEDLE* TERHADAP PERMEASI VALSARTAN
PADA KULIT TIKUS SECARA *EX VIVO***

**THE EFFECT OF COMBINATION OF PVP K-90-BASED TRANSDERMAL
PATCH AND SOLID MICRONEEDLE ON *EX VIVO* PERMEATION OF
VALSARTAN IN RAT SKIN**

SKRIPSI

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

JULIKA FAJRIKA NUR

N011 18 1053

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

**PENGARUH KOMBINASI PATCH TRANSDERMAL BERBASIS PVP K-90
DAN SOLID MICRONEEDLE TERHADAP PERMEASI VALSARTAN
PADA KULIT TIKUS SECARA EX VIVO**

JULIKA FAJRIKA NUR

N011 18 1053

Disetujui oleh:


Pembimbing Utama,



Andi Djan Permana, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt.

NIP. 19890205 201212 1 002

Pembimbing Pendamping,



Dr. Aliyah, M.S., Apt.

NIP. 19570704 198603 2 001

Pada Tanggal, 27 Januari 2022

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

PENGARUH KOMBINASI PATCH TRANSDERMAL BERBASIS PVP K-90 DAN SOLID MICRONEEDLE TERHADAP PERMEASI VALSARTAN PADA KULIT TIKUS SECARA EX VIVO

THE EFFECT OF COMBINATION OF PVP K-90-BASED TRANSDERMAL PATCH AND SOLID MICRONEEDLE ON EX VIVO PERMEATION OF VALSARTAN IN RAT SKIN

Disusun dan diajukan oleh:

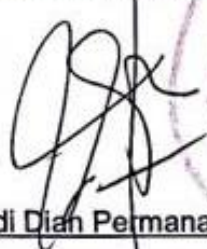
JULIKA FAJRIKA NUR
N011 18 1053


Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin pada tanggal 24 Januari 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,


Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt.



Dr. Aliyah, M.S., Apt.

NIP. 19890205 201212 1 002

NIP. 19570704 198603 2 001

Diketahui Program Studi S1 Farmasi,
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin




Firzan Nainu, S.Si., M.Biomed.Sc., Ph.D., Apt.

NIP. 19820610 200801 1 012

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini;

Nama : Julika Fajrika Nur
Nim : N011 18 1053
Program Studi : Farmasi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa Skripsi saya berjudul:

Pengaruh Kombinasi *Patch* Transdermal Berbasis PVP K-90 dan *Solid Microneedle* terhadap Permeasi Valsartan pada Kulit Tikus Secara *Ex Vivo*

adalah benar-benar hasil karya saya sendiri dan bukan merupakan hasil karya tulisan orang lain serta tidak melanggar hak cipta pihak lain.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 27 Januari 2022

Yang menyatakan,



Julika Fajrika Nur

UCAPAN TERIMA KASIH

Assalamualaikum warahmatullahi wabarakatuh. Segala puji bagi Allah *swt.* yang telah memberikan nikmat dan karunia-Nya, sehingga memberikan kesempatan bagi penulis untuk dapat menyelesaikan skripsi ini sebagai persyaratan untuk menyelesaikan studi dan memperoleh gelar sarjana di Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

Berkat bantuan dan dukungan dari berbagai pihak, akhirnya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini walaupun melewati berbagai macam hambatan. Untuk itu, penulis ingin menghaturkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Andi Dian Permana S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. selaku pembimbing utama dan Dr. Aliyah, M.S., Apt. selaku pembimbing pendamping yang telah meluangkan waktu untuk memberikan ilmu, bimbingan, arahan, saran, serta bantuan bagi penulis dalam melaksanakan penelitian dan membuat skripsi sehingga dapat selesai tepat waktu.
2. Bapak Firzan Nainu, S.Si., M.Biomed.Sc., Ph.D., Apt., dan Bapak Ismail, S.Si., M.Si., Apt. selaku tim penguji yang telah meluangkan waktu dan memberikan masukan serta saran yang membangun dalam penyelesaian skripsi ini.

3. Dekan dan para Wakil Dekan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin, atas bantuan dan dukungan serta telah memfasilitasi penulis selama menempuh studi hingga menyelesaikan penelitian ini.
4. Bapak Ismail, S.Si., M.Si., Apt. selaku pembimbing akademik yang telah memberi nasihat dan membimbing penulis selama menyelesaikan studi di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.
5. Seluruh Bapak/Ibu dosen Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah meluangkan waktu dan tenaganya untuk memberikan ilmu dan bimbingan kepada penulis, serta para staf akademik yang telah memberikan pelayanan yang kepada penulis selama menempuh studi S1.
6. Orang tua penulis yaitu Bapak Rustam Efendi Nur dan Ibu Rusna serta keluarga penulis yang tanpa henti memberikan doa, dukungan moral, materil, motivasi, dan kasih sayang kepada penulis,
7. Sahabat-sahabat penulis, Rifdah Annisa Kaharuddin dan Sitti Mariati Asis, untuk setiap doa, dukungan semangat dan motivasi yang diberikan kepada penulis.
8. Teman-teman BB, Jumasna, Delly Mayari, Nurul Khafifah, Nurfarhanah, Sulistiawati, dan Muh. Al-Fiqri, untuk setiap dukungan semangat, doa dan motivasi yang diberikan kepada penulis.
9. Seluruh Korps. Asisten Laboratorium Farmasetika dan Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin atas segala doa, motivasi, ilmu dan masukan yang diberikan kepada penulis.

10. Teman-teman *DDS Research Group*, Jessica Theodor Usman, Nirmayanti, Sulistiawati, Cindy Christina Enggi, Hansel Triatmojo Isa, dan Kak Mega Tri Satria untuk setiap ilmu, motivasi, doa dan bantuan yang diberikan kepada penulis.
11. Teman-teman Angkatan 2018 "GEMF18ROZIL" yang telah menemani penulis melewati suka duka selama berkuliah di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.
12. Semua pihak yang berperan penting dalam membantu penulis yang tidak sempat disebutkan namanya satu persatu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan saran dan masukan yang membangun dari berbagai pihak. Semoga karya ini dapat memberikan manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan khususnya dalam bidang Farmasi. Aamiin.

Makassar, 27 Januari 2022



Julika Fajrika Nur

ABSTRAK

JULIKA FAJRIKA NUR. Pengaruh Kombinasi *Patch* Transdermal Berbasis PVP K-90 dan *Solid Microneedle* Terhadap Permeasi Valsartan pada Kulit Tikus Secara *Ex Vivo* (dibimbing oleh Andi Dian Permana dan Aliyah)

Valsartan (VALS) merupakan obat antihipertensi yang berpotensi untuk dikembangkan ke dalam sistem penghantaran transdermal, namun ditemui hambatan permeasi pada lapisan *stratum corneum* kulit dan log p VALS yang tidak memenuhi persyaratan, sehingga dibutuhkan peningkatan permeasi, salah satunya adalah *solid microneedle*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh konsentrasi PVP K-90 terhadap karakteristik fisik dan pelepasan VALS dari sediaan *patch* transdermal serta pengaruh kombinasi penggunaan *solid microneedle* terhadap permeasi valsartan. Formula *patch* transdermal dibuat dengan menggunakan PVP K-90 sebagai basis dengan varian konsentrasi 3% (F1), 5% (F2), dan 7% (F3). Terhadap *patch* yang diperoleh dilakukan evaluasi meliputi uji organoleptis, keseragaman bobot, ketebalan, *moisture content*, ketahanan lipat, kandungan obat, uji pelepasan dan permeasi obat. Hasil penelitian menunjukkan bahwa PVP K-90 dapat mempengaruhi karakteristik fisik dan pelepasan VALS dari sediaan *patch* transdermal. Berdasarkan evaluasi fisik, diperoleh *patch* dengan kondisi permukaan yang halus, transparan, tidak retak, fleksibel dan tidak menimbulkan bau untuk F2 dan F3. Sedangkan, untuk F1 diperoleh sediaan *patch* yang lengket sehingga tidak dilanjutkan untuk pengujian selanjutnya. Hasil analisis statistika menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) antara F2 dan F3. Pada uji pelepasan dan permeasi obat, F2 memiliki profil pelepasan dan permeasi yang paling optimal dibandingkan formula yang lain. Hasil uji permeasi F2 secara *ex vivo* dengan *solid microneedle* menunjukkan bahwa penggunaan MNs dapat meningkatkan permease VALS seiring dengan peningkatan panjang jarum MNs dengan jumlah obat terpermeasi sebesar $1,81 \pm 0,004$ mg.

Kata Kunci: valsartan, *patch* transdermal, PVP K-90, *solid microneedle*

ABSTRACT

JULIKA FAJRIKA NUR. The Effect of Combination of PVP K-90-Based Transdermal Patch and Solid Microneedle on *Ex Vivo* Permeation of Valsartan in Rat Skin (Supervised by Andi Dian Permana and Aliyah)

Valsartan (VALS) is an antihypertensive drug that has the potential to be developed into a transdermal delivery system, but permeation barriers in the stratum corneum layer of the skin and log p VALS is not qualified, so a permeation enhancer is needed, one of which is solid microneedle. This study aims to determine the effect of the concentration of PVP K-90 on the physical characteristics and release of VALS from transdermal patch preparations and the effect of the combined use of solid microneedle on valsartan permeation. The transdermal patch formula was made using PVP K-90 as a base with concentration variants of 3% (F1), 5% (F2), and 7% (F3). The patch obtained was evaluated including organoleptic test, weight uniformity, thickness, moisture content, folding endurance, drug content, drug release and permeation test. The results showed that PVP K-90 could affect the physical characteristics and release of VALS from transdermal patch preparations. Based on physical evaluation, obtained patches with surface conditions that are smooth, transparent, not cracked, flexible and do not cause odor for F2 and F3. Meanwhile, for F1 a sticky patch was obtained so that it was not continued for further testing. The results of statistical analysis showed a significant difference ($p < 0.05$) between F2 and F3. In the drug release and permeation test, F2 has the most optimal release and permeation profile compared to other formulas. The results of the *ex vivo* F2 permeation test with solid microneedle showed that the use of MNs could increase the VALS permease along with the increase in the length of the MNs needle with the amount of permeated drug of 1.81 ± 0.004 mg.

Keywords: valsartan, transdermal patch, PVP K-90, solid microneedle

DAFTAR ISI

	Halaman
PERNYATAAN KEASLIAN	v
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	5
I.3 Tujuan Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
II.1 Hipertensi	6
II.2 Kulit	8
II.3 <i>Transdermal Therapeutic System</i>	10
II.4 <i>Patch</i> transdermal	10
II.5 Valsartan	13
II.6 Polivinil pirolidon	15

BAB III METODE PENELITIAN	16
III.1 Alat dan Bahan	16
III.2 Metode Kerja	16
III.2.1 Pembuatan <i>Phosphate Buffer Saline</i> pH 7,4	16
III.2.2 Pembuatan larutan stok valsartan	16
III.2.3 Penentuan Panjang gelombang serapan maksimum	17
III.2.4 Pembuatan kurva baku	17
III.2.5 Rancangan formula <i>patch</i> transdermal	18
III.2.6 Pembuatan <i>patch</i> transdermal	19
III.2.7 Karakterisasi formula <i>patch</i> transdermal	19
III.3 Analisis hasil pengujian	23
III.4 Pengumpulan dan analisis data	24
III.5 Pembahasan hasil dan kesimpulan	25
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	26
IV.1 Karakterisasi <i>patch</i> VALS	26
IV.1.1 Keseragaman bobot	27
IV.1.2 Ketebalan <i>patch</i>	29
IV.1.3 <i>Moisture content</i>	30
IV.1.4 Ketahanan <i>patch</i>	31
IV.1.5 Kandungan obat	32
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	42
V.1 Kesimpulan	42
V.2 Saran	42

DAFTAR PUSTAKA	44
LAMPIRAN	48

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Klasifikasi hipertensi menurut KeMenKes RI (2019)	7
2. Rancangan formula <i>patch</i> transdermal	18
3. Hasil pengujian keseragaman bobot <i>patch</i>	27
4. Hasil pengujian ketebalan <i>patch</i>	29
5. Hasil pengujian ketahanan lipat <i>patch</i>	32
6. Hasil pengujian pelepasan <i>in vitro patch</i>	34
7. Hasil pengujian permeasi <i>in vitro patch</i>	36
8. Hasil pengujian permeasi <i>ex vivo patch</i>	37
9. Hasil pengujian permeasi <i>ex vivo</i> + MNs <i>patch</i>	39
10. Serapan VALS dalam etanol 96%	49
11. Serapan VALS dalam PBS pH 7,4	51

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Struktur kulit	8
2. Jenis-jenis microneedle	11
3. Pengaplikasian MNs	12
4. Rumus struktur Valsartan	13
5. Rumus struktur PVP	15
6. Titik pengukuran ketebalan <i>patch</i>	20
7. Sediaan <i>patch</i> transdermal VALS	26
8. Histogram keseragaman bobot <i>patch</i> VALS	28
9. Histogram ketebalan <i>patch</i> VALS	29
10. Histogram <i>moisture content patch</i> VALS	31
11. Histogram kandungan obat <i>patch</i> VALS	33
12. Grafik pelepasan <i>in vitro patch</i> VALS	35
13. Grafik permeasi <i>in vitro patch</i> VALS	37
14. Grafik permeasi <i>ex vivo patch</i> VALS	38
15. Grafik permeasi <i>ex vivo patch</i> + MNs VALS	40
16. Panjang gelombang maksimum VALS dalam etanol 96%	49
17. Kurva baku VALS dalam etanol 96%	50
18. Panjang gelombang maksimum VALS dalam PBS pH 7.4	50
19. Kurva baku VALS dalam PBS pH 7.4	51

20. Kulit (a) perlakuan dengan MNs 0,5 mm, (b) perlakuan dengan MNs 1 mm, (c) perlakuan dengan MNs 1,5 mm	72
21. Uji permeasi menggunakan sel difusi Franz	72

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Skema kerja	48
2. Panjang gelombang maksimum dan kurva baku	49
3. Perhitungan	52
4. Tabel hasil evaluasi	55
5. Data hasil analisis statistika	63
6. Dokumentasi penelitian	72

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Hipertensi atau tekanan darah tinggi merupakan salah satu masalah kesehatan utama di masyarakat dengan prevalensi yang tinggi di seluruh dunia, yaitu sekitar 7,5 juta kematian atau 12,8% dari total kematian tahunan di seluruh dunia dan diprediksi akan meningkat menjadi 1,56 miliar pada orang dewasa pada tahun 2025 (Singh *et al.*, 2017). Hipertensi didefinisikan sebagai tekanan darah tinggi yang berada di atas rentang normal (<120 mmHg untuk tekanan darah sistolik dan <80 mmHg untuk tekanan darah diastolik) (Singh *et al.*, 2017). Peningkatan tekanan darah menjadi faktor risiko yang signifikan untuk penyakit kardiovaskular seperti jantung kronis, stroke, dan penyakit jantung koroner (Nash and McNamara, 2009).

Regimen antihipertensi yang menekan sistem *renin-angiotensin-aldosteron* (RAAS) menjadi perhatian khusus mengingat peran penting RAAS pada gangguan kardiovaskular dan ginjal. Kemampuan inhibitor RAAS yaitu dapat menurunkan tekanan darah dan mengurangi risiko kardiovaskular. *Angiotensin receptor blocker* (ARB) memiliki efek antihipertensi dan efek perlindungan kardirenal yang mirip dengan *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* (ACEI), tetapi dengan

tolerabilitas yang lebih baik. Salah satu obat golongan ARB yang dinilai memiliki efek antihipertensi adalah valsartan (Nash and McNamara, 2009).

Valsartan merupakan terapi antihipertensi lini pertama yang bekerja sebagai antagonis angiotensin II non-peptida dengan nilai afinitas tinggi terhadap reseptor subtype AT1. Meskipun banyak digunakan dalam pengendalian hipertensi, penggunaannya pada dosis yang lebih tinggi kurang luas. Keuntungan penggunaan valsartan, selain dari efektivitas biaya, valsartan tetap menjadi pilihan utama untuk kontrol jangka panjang hipertensi pada orang dewasa (Nixon *et al.*, 2009). Valsartan memiliki bioavailabilitas oral sekitar 10 - 35%, hal ini menunjukkan *first-pass effect* dan penyerapan yang rendah melalui saluran cerna. Selain itu, asupan makanan mengurangi C_{max} (konsentrasi serum maksimum) dan AUC (area di bawah kurva) masing-masing sebesar 50% dan 40%, yang dapat menyebabkan penurunan efek farmakologis (Bhosale and Avachat, 2013). Berdasarkan studi Ahad *et al.*, (2014), valsartan bersifat lipofilik dengan bioavailabilitas oral yang rendah yaitu sekitar 25%.

Menurut Iqbal *et al.* (2018), suatu obat dapat dihantarkan secara rute transdermal apabila obat tersebut memiliki bobot molekul kurang dari 500 Dalton, nilai log P sebesar 1 - 3, titik lebur kurang dari 200°C. Valsartan memiliki bobot molekul yang rendah, yaitu 435,5 Dalton, titik lebur 116-117°C, koefisien partisi sebesar 4,5, waktu paro 7,5 jam dan tidak terjadi iritasi kulit (Ahad *et al.*, 2014), sehingga valsartan teridentifikasi sebagai obat yang menjanjikan untuk pelepasan

secara transdermal. Namun, valsartan memiliki nilai koefisien partisi yang melebihi syarat kandidat obat transdermal, yaitu 4,5 sehingga dapat membatasi kemampuan permeasi valsartan ke dalam kulit, karena semakin besar nilai koefisien partisi suatu obat, maka obat tersebut akan tertahan lama di dalam membran (Liu *et al.*, 2011). Dengan demikian, perlu dikembangkan sistem penghantaran obat baru dengan rute transdermal.

Transdermal therapeutic system (TTS) merupakan sistem penghantaran obat melalui kulit ke sirkulasi sistemik dengan pelepasan obat yang terkontrol. Rute transdermal memberikan beberapa keuntungan, seperti menghindari *first-pass metabolism* di usus dan hati, meningkatkan bioavailabilitas obat, mengurangi efek samping, dan mengurangi frekuensi penggunaan dosis, dengan demikian meningkatkan kepatuhan pasien (Ahad *et al.*, 2014). Berkenaan dengan aplikasi transdermal untuk penghantaran obat sistemik, *patch* adalah formulasi yang paling nyaman dalam hal produktivitas, biaya pembuatan, dan kepraktisan penggunaan. *Patch* transdermal dapat diklasifikasikan menjadi tiga jenis, yakni *monolithic/multilaminate drug-in-adhesive (DIA)*, *liquid reservoir*, dan *polymer matrix* (Nishida *et al.*, 2010).

Dalam sediaan *patch* transdermal, polivinil pirolidon (PVP) digunakan sebagai polimer yang dapat menghambat pembentukan kristal dalam sistem matriks obat tertentu. Adanya sifat perekat yang sangat baik yang ditunjukkan oleh PVP selain keamanan fisiologis dan bersifat inert, PVP

digunakan sebagai polimer di beberapa sistem penghantaran obat sistem transdermal (Kurakula and Rao, 2020). Suksaeree *et al.*, (2017) telah melakukan penelitian dengan memformulasikan asam mefenamat dalam sediaan *patch* transdermal dengan perbandingan polimer PVP K-30 dan PVP K-90. Hasil penelitian menunjukkan bahwa PVP K-90 dengan perbandingan asam mefenamat : PVP K-90 (1 : 2) lebih efektif dalam meningkatkan pelepasan obat dari *patch* daripada PVP K-30. Dengan demikian, sediaan *patch* transdermal berbasis PVP K-90 memiliki potensi lebih besar untuk dikembangkan.

Berdasarkan uraian di atas, maka telah dilakukan penelitian tentang pengaruh kombinasi *patch* transdermal berbasis PVP K-90 dan *solid microneedle* terhadap permeasi valsartan.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas maka rumusan masalah untuk penelitian ini yaitu:

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi PVP K-90 terhadap karakteristik fisik dan pelepasan valsartan dari sediaan *patch* transdermal.
2. Bagaimana pengaruh kombinasi *solid microneedle* dan *patch* transdermal terhadap permeasi valsartan.

I.2 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini yaitu:

1. Untuk mengetahui pengaruh konsentrasi PVP K-90 terhadap karakteristik fisik dan pelepasan valsartan dari sediaan *patch* transdermal.
2. Untuk mengetahui pengaruh kombinasi *solid microneedle* dan *patch* transdermal terhadap permeasi valsartan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Hipertensi

II.1.1 Definisi Hipertensi

Hipertensi atau tekanan darah tinggi didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah yang menjadi faktor risiko yang signifikan untuk penyakit kardiovaskular seperti jantung kronis, stroke, dan penyakit jantung koroner, dengan hasil pengukuran tekanan darah sistolik sebesar > 140 mmHg dan tekanan diastolik sebesar > 90 mmHg (Singh *et al.*, 2017).

Menurut Dipiro *et al.* (2020), hipertensi menunjukkan peningkatan tekanan darah arteri secara terus-menerus dan berkelanjutan sehingga merusak pembuluh darah pada ginjal, jantung dan otak.

II.1.2 Prevalensi Hipertensi

Hipertensi memiliki prevalensi yang tinggi di seluruh dunia, yaitu sekitar 7,5 juta atau 12,8% dari total kematian tahunan di seluruh dunia dan diprediksi pada tahun 2025 akan meningkat menjadi 1,56 miliar pada orang dewasa (Singh *et al.*, 2017). Menurut Zhou *et al.* (2021), hipertensi yang termasuk tipe pre-hipertensi dan hipertensi berbahaya lainnya menyebabkan 8,5 juta kematian yang dikarenakan oleh penyakit jantung iskemik, stroke, penyakit pembuluh darah dan ginjal di seluruh dunia.

II.1.3 Klasifikasi Hipertensi

Klasifikasi hipertensi menurut KeMenKes RI (2019):

Tabel 1. Klasifikasi hipertensi

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

Sumber : KeMenKes (2019)

Menurut Dipiro *et al.* (2020), klasifikasi hipertensi berdasarkan penyebabnya terbagi atas dua, yaitu:

a. **Hipertensi primer**

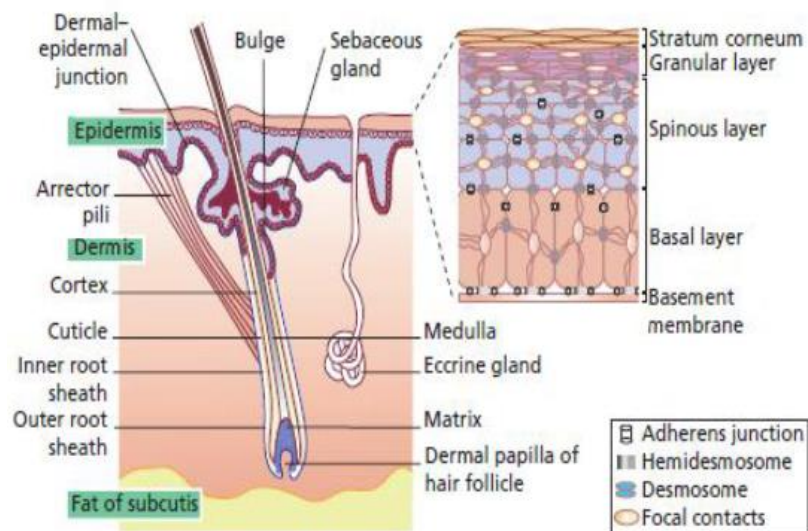
Hipertensi primer merupakan hipertensi yang bersifat esensial pada seseorang, yang disebabkan oleh faktor genetik sehingga mempengaruhi ekskresi kalikrein urin, keseimbangan natrium, pelepasan oksida nitrat, serta ekskresi aldosteron dan steroid adrenal lainnya.

b. **Hipertensi sekunder**

Hipertensi sekunder merupakan hipertensi yang sering disertai dengan penyakit ginjal kronis atau penyakit renovaskular yang disebabkan oleh disfungsi ginjal. Kurang dari 10% pasien dengan hipertensi sekunder disebabkan oleh penyakit kormobid dan obat-obatan tertentu yang meningkatkan tekanan darah baik secara langsung ataupun tidak langsung.

II.2 Kulit

Kulit sering disebut sebagai yang bagian tubuh terluas, yang memiliki luas permukaan rata-rata sekitar 2 m² pada orang dewasa. Kulit secara histologis terbagi menjadi tiga lapis yaitu epidermis, dermis, dan hipodermis/subkutan; yang secara kolektif membentuk perlindungan terhadap agen eksternal dan kehilangan air dari tubuh (Ali *et al.*, 2015).



Gambar 1. Struktur kulit (Ali *et al.*, 2015)

II.2.1 Epidermis

Epidermis terdiri dari berbagai sublapisan epidermis yang tersusun secara kolektif setebal 50-100 um dan sel-sel di lapisan ini disatukan oleh tonofibril. Kapiler darah dan serabut saraf mencapai epidermis dengan melewati dermis dan lapisan lemak subkutan. Sel utama epidermis yaitu keratinosit sekitar 95% dari total sel yang ada di epidermis. Epidermis memiliki sublapisan dari luar ke dalam, yaitu stratum korneum, stratum

lucidum, stratum granulosum, stratum spinosum dan stratum basal (Ali *et al.*, 2015).

II.2.2 Dermis

Lapisan dermis terdiri dari jaringan berserat dengan ketebalan 1-2 mm. Dermis memiliki dua sublapisan yaitu stratum papilaris dan stratum retikularis. Stratum papilaris adalah lapisan bagian atas dermis yang sebagian besar terdiri dari serabut saraf, kapiler, sel, dan air (misalnya fibroblas). Pada sublapisan ini, terdapat serat kolagen yang membentuk jaringan yang lebih halus dibandingkan dengan stratum retikularis. Stratum retikularis adalah lapisan bagian bawah dermis yang memiliki jaringan yang lebih padat dan lebih tebal dibandingkan dengan stratum papilaris dan memiliki lebih sedikit kapiler dan serabut saraf. Dalam sublapisan ini, serat kolagen dikumpulkan menjadi bundel tebal yang sebagian besar sejajar dengan permukaan kulit (Ali *et al.*, 2015).

II.2.3 Hipodermis

Lapisan Hipodermis atau subkutan merupakan lapisan kulit di bawah dermis. Hipodermis bersifat elastis dan mencakup sejumlah besar sel lemak yang bekerja sebagai peredam kejut untuk pembuluh darah dan ujung saraf. Ketebalan rata-rata lapisan ini yaitu 4-9 mm, namun ketebalan sebenarnya berbeda untuk masing-masing orang tergantung pada area tubuh.

II.3 *Transdermal Therapeutic System*

Transdermal therapeutic system (TTS) merupakan sistem penghantaran obat melalui kulit menuju sirkulasi sistemik dengan pelepasan obat yang terkontrol. Sistem penghantaran rute transdermal memberikan beberapa keuntungan, yaitu meningkatkan bioavailabilitas obat karena menghindari *first-pass metabolism* di usus dan hati, mengurangi efek samping, dan mengurangi frekuensi penggunaan dosis, dengan demikian meningkatkan kepatuhan pasien (Ahad *et al.*, 2014). Adapun hambatan permeasi yang ditemukan pada lapisan kulit terluar yaitu *stratum corneum* (SC). Hal ini menjadi penghalang besar untuk transportasi molekul, obat-obatan atau makromolekul yang diberikan melalui rute transdermal (Hao *et al.*, 2017).

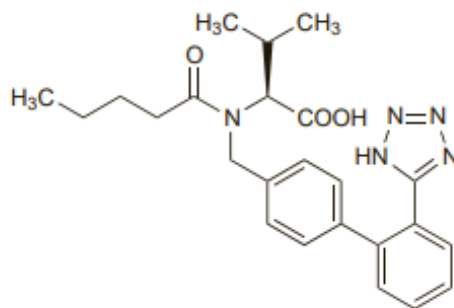
II.4 *Patch Transdermal*

Patch merupakan salah satu bentuk sediaan transdermal yang diaplikasikan pada kulit untuk memberikan efek tertentu dengan pelepasan terkontrol. *Patch* memiliki keuntungan yaitu nyaman karena tidak memberikan rasa sakit, meningkatkan bioavailabilitas obat, mengurangi penggunaan dosis, konsentrasi obat menjadi konstan dalam plasma, dan meningkatkan kepatuhan pasien (Ahad *et al.*, 2014). Namun, kerugian utama yang terkait dengan *patch* yaitu jika obat benar-benar dalam larutan, laju pelepasan obat dari *patch* tergantung pada konsentrasi

obat dalam basisnya (kinetika orde pertama), sehingga menyebabkan penurunan tingkat pelepasan obat (Pastore *et al.*, 2015).

Menurut Nishida *et al.* (2010), sediaan *patch* yang paling nyaman dalam hal produktivitas, biaya pembuatan, dan kepraktisan penggunaan. *Patch* transdermal dapat diklasifikasikan menjadi tiga jenis, yakni *monolithic/multilaminate drug-in-adhesive (DIA)*, *liquid reservoir*, dan *polymer matrix*.

II.6 Valsartan



Gambar 4. Rumus struktur Valsartan (Sweetman, 2009)

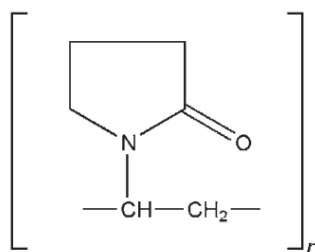
Valsartan merupakan terapi antihipertensi lini pertama golongan *Angiotensin receptor blocker (ARB)* yang bekerja sebagai antagonis angiotensin II non-peptida dengan nilai afinitas tinggi terhadap reseptor subtype AT1 sehingga menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah. Valsartan memiliki efek antihipertensi dan efek perlindungan kardiorrenal yang mirip dengan golongan *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI)*, tetapi dengan tolerabilitas yang lebih baik. Valsartan tetap menjadi

pilihan utama untuk kontrol jangka panjang hipertensi pada orang dewasa (Nixon *et al.*, 2009; Nash and McNamara, 2009).

Menurut Bhosale and Avachat (2013), valsartan memiliki bioavailabilitas oral yang rendah sekitar 10 - 35%, karena mengalami *first-pass effect* dan penyerapan yang rendah melalui saluran cerna. Adanya asupan makanan dapat mengurangi C_{max} (konsentrasi serum maksimum) dan AUC (area di bawah kurva) masing-masing sebesar 50% dan 40% sehingga dapat menyebabkan penurunan efek farmakologi.

Valsartan bersifat lipofilik dengan bobot molekul yang rendah, yaitu 435,5 Dalton, titik lebur 116 - 117°C, koefisien partisi sebesar 4,5; dan waktu paro 7,5 jam (Ahad *et al.*, 2014). Menurut Iqbal *et al.* (2018), suatu obat dapat dihantarkan melalui rute transdermal apabila obat tersebut memiliki bobot molekul kurang dari 500 Dalton, nilai log P sebesar 1 - 3, titik lebur kurang dari 200°C. Hal ini menunjukkan bahwa valsartan teridentifikasi sebagai kandidat obat yang menjanjikan untuk pelepasan secara transdermal.

II.7 Polivinil Pirolidon (PVP)



Gambar 5. Rumus struktur PVP (Rowe *et al.*, 2009)

Polivinil pirolidon (PVP) atau biasa disebut *povidone* memiliki rumus molekul C_6H_9NO dan nama kimia yaitu 1-etenil-2-pirrolidon homopolimer. PVP juga memiliki nama lain adalah kolidon, polividon, povidonum, povifarm dan plasdon. PVP digunakan sebagai polimer matriks dalam sediaan *patch* dengan konsentrasi 3%, 5%, dan 7% tanpa menimbulkan efek iritasi pada kulit dan tidak menyebabkan sensitisasi. Bentuk pemerian PVP yaitu berupa serbuk halus, berwarna putih hingga putih kekuningan, tidak berbau dan bersifat higroskopis. PVP memiliki kelarutan yang baik dalam asam, kloroform, etanol (95%), keton, metanol, dan air; sedangkan praktis tidak larut dalam eter, hidrokarbon, dan minyak mineral (Rowe *et al.*, 2009).