

**PENGARUH KOMBINASI GEL TRANSDERMAL
TERMOSENSITIF BERBASIS POLOXAMER DAN
SOLID MICRONEEDLE TERHADAP PROFIL
PELEPASAN VALSARTAN PADA KULIT TIKUS
SECARA *EX VIVO***

**THE EFFECT OF COMBINATION OF POLOXAMER-
BASED TRANSDERMAL GEL AND SOLID
MICRONEEDLE ON RELEASE PROFILE OF
VALSARTAN IN *EX VIVO* RAT SKIN**

NIRMAYANTI

N011 18 1307



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

2021

**PENGARUH KOMBINASI GEL TRANSDERMAL TERMOSENSITIF
BERBASIS POLOXAMER DAN *SOLID MICRONEEDLE* TERHADAP
PROFIL PELEPASAN VALSARTAN PADA KULIT TIKUS SECARA *EX
VIVO***

**THE EFFECT OF COMBINATION OF POLOXAMER-BASED
TRANSDERMAL GEL AND SOLID MICRONEEDLE ON RELEASE
PROFILE OF VALSARTAN IN EX VIVO RAT SKIN**

SKRIPSI

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

NIRMAYANTI

N011 18 1307

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

PENGARUH KOMBINASI GEL TRANSDERMAL TERMOSENSITIF
BERBASIS POLOXAMER DAN SOLID MICRONEEDLE TERHADAP
PROFIL PELEPASAN VALSARTAN PADA KULIT TIKUS SECARA EX
VIVO

NIRMAYANTI

N011 18 1307

Disetujui oleh:

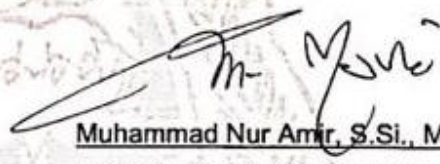
Pembimbing Utama,



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

NIP. 19890205 201212 1 002

Pembimbing Pendamping,



Muhammad Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt.

NIP. 19861111 201504 1 001

Pada Tanggal, 10 Desember 2021

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

**PENGARUH KOMBINASI GEL TRANSDERMAL TERMOSENSITIF
BERBASIS POLOXAMER DAN *SOLID MICRONEEDLE* TERHADAP
PROFIL PELEPASAN VALSARTAN PADA KULIT TIKUS SECARA *EX
VIVO***

**THE EFFECT OF COMBINATION OF POLOXAMER-BASED
TRANSDERMAL GEL AND SOLID MICRONEEDLE ON RELEASE
PROFILE OF VALSARTAN IN *EX VIVO* RAT SKIN**

Disusun dan diajukan oleh:


**NIRMAYANTI
N011 18 1307**

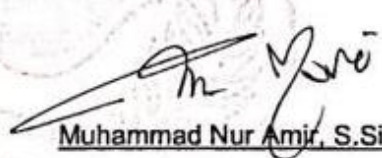
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam
rangka Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal ~~10 Desember~~ 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,


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


Muhammad Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt.
NIP. 19861111 201504 1 001



Pt. Ketua Program Studi S1 Farmasi,
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin

Fitriani Naini, S.Si., M.Biomed.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19820610 200801 1 012

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini ;

Nama : Nirmayanti
Nim : N011 18 1307
Program Studi : Farmasi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

Pengaruh Kombinasi Gel Transdermal Termosensitif Berbasis Poloxamer
dan *Solid Microneedle* Terhadap Profil Pelepasan Valsartan Pada Kulit
Tikus Secara *Ex Vivo*

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan
alihan tulisan orang lain bahwa skripsi yang saya tulis benar benar
merupakan hasil karya saya sendiri.

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, 10 Desember 2021

Yang menyatakan,

The image shows a yellow revenue stamp from the Indonesian government. It features the Garuda Pancasila emblem and the text 'REPUBLIK INDONESIA', '10000', 'METERA TEMBEK', and the serial number '9E13AAJX621011116'. A handwritten signature is written over the stamp.

Nirmayanti

DAFTAR ISI

	Halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vii
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	4
I.3 Tujuan Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
II.1 Hipertensi	5
II.2 Valsartan	7
II.3 Penghantaran transdermal	8
II.4 Gel termosensitif	8
II.5 Poloxamer	9
II.6 <i>Microneedle</i>	10

BAB III METODE PENELITIAN	13
III.1 Alat dan Bahan	13
III.2 Metode Kerja	13
III.2.1 Metode Analisis menggunakan spektrofotometer	13
III.2.2 Penyiapan larutan poloxamer	15
III.2.3 Rancangan formula gel termosensitif	15
III.2.4 Penyiapan gel VALS	16
III.2.5 Evaluasi gel VALS	16
III.2.6 Uji Pelepasan obat secara <i>in vitro</i>	18
III.2.7 Uji Permeasi secara <i>ex vivo</i>	19
III.2.8 Pengumpulan dan analisis data	20
III.2.9 Pembahasan hasil dan kesimpulan	21
BAB IV Hasil Dan Pembahasan	22
IV.1 Karakteristik gel VALS	22
IV.2 Suhu gelasi gel VALS	23
IV.3 pH gel VALS	25
IV.4 Kandungan obat gel VALS	26
IV.5 Daya sebar gel VALS	27
IV.6 Viskositas gel VALS	28
IV.7 Reologi gel VALS	29
BAB V PENUTUP	35
V.1 Kesimpulan	35
V.2 Saran	35

DAFTAR PUSTAKA	36
LAMPIRAN	

ABSTRAK

NIRMAYANTI. Pengaruh Kombinasi Gel Transdermal Termosensitif Berbasis Poloxamer dan *Solid Microneedle* Terhadap Profil Pelepasan Valsartan Pada Kulit Tikus Secara *Ex Vivo*.

Penyakit hipertensi atau tekanan darah tinggi merupakan salah satu faktor risiko paling signifikan terhadap penyakit kardiovaskular dan bertanggungjawab atas 8,5 juta kematian di seluruh dunia. Pengobatan lini pertama dalam pengobatan hipertensi adalah obat-obat golongan *Angiotensin II Receptor Blockers (ARB)* salah satunya adalah valsartan (VALS) yang merupakan obat golongan ARB tipe 1 yang saat ini penggunaannya melalui rute oral namun memiliki bioavailabilitas yang rendah hanya berkisar antara 10-35% karena mengalami efek lini pertama di hati. Rute lain yang dapat digunakan untuk menghindari efek lini pertama adalah rute transdermal dan VALS merupakan kandidat obat yang menjanjikan dalam sistem penghantaran tersebut. Namun, salah satu kekurangan sediaan transdermal adalah bioavailabilitas yang rendah karena adanya lapisan *stratum corneum (SC)* pada kulit sehingga dibutuhkan peningkatan permeasi, salah satunya dengan *solid microneedle*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh konsentrasi poloxamer terhadap karakteristik fisik dan pelepasan VALS dari sediaan gel termosensitif serta pengaruh kombinasi gel termosensitif dan *solid microneedle* terhadap permeasi valsartan. Formula gel termosensitif dibuat dengan menggunakan Poloxamer 407 dan Poloxamer 188 dengan berbagai perbandingan yaitu F1 (17%:1%), F2 (17%:3%), F3 (17%:5%), F4 (18%:2%) dan F5 (16%:4%). Evaluasi yang dilakukan meliputi evaluasi fisik, uji pelepasan *in vitro* dan juga uji permeasi *ex vivo*. Dari hasil evaluasi fisik, diperoleh hasil bahwa gel yang dihasilkan berwarna bening, berbentuk cair di suhu ruang dan berbentuk gel di suhu tubuh, dan F3 memiliki profil pelepasan yang paling baik. Berdasarkan hasil uji permeasi F3 dengan dan tanpa MNs, diperoleh hasil bahwa penggunaan MNs meningkatkan permeasi VALS serta peningkatan panjang jarum MNs juga meningkatkan permeasi VALS. Kombinasi dengan permeasi tertinggi dihasilkan oleh F3 dan MNs 1,5 mm dengan jumlah obat terpermeasi sebesar $2,27 \pm 0,01$ mg.

Kata Kunci : valsartan, gel transdermal termosensitif, *solid microneedle*

ABSTRACT

NIRMAYANTI. The Effect of Combination of Poloxamer-Based Transdermal Gel and Solid Microneedle on Release Profile of Valsartan in *Ex Vivo* Rat Skin.

Hypertension or high blood pressure is one of the most significant risk factors for cardiovascular disease and is responsible for 8.5 million deaths worldwide. The first-line treatment in the treatment of hypertension is Angiotensin II Receptor Blockers (ARB) class of drugs, one of which is valsartan (VALS) which is a type 1 ARB drug which is currently used orally but has a low bioavailability of only 10-35% due to the first pass effect. Another route that can be used is the transdermal route, where VALS is a promising drug candidate in this delivery system. However, one of the drawbacks of transdermal preparations is their low bioavailability due to the presence of a stratum corneum (SC) layer on the skin so that a permeation enhancer is needed, one of which is solid microneedle. This study aims to determine the effect of poloxamer concentration on the characteristics and physical VALS of the thermosensitive gel preparation and the effect of the combination of thermosensitive gel and solid microneedle permeated valsartan. The thermosensitive gel formula was made using Poloxamer 407 and Poloxamer 188 in various ratios, F1 (17%:1%), F2 (17%:3%), F3 (17%:5%), F4 (18%:2%) and F5 (16%:4%). The evaluation carried out includes physical evaluation, *in vitro* release test, and *ex vivo* permeation test. From the evaluation results, it was found that the gel produced was clear in color, in liquid form at room temperature and in the form of a gel at body temperature, where F3 had the best physical profile. Based on the F3 permeation test with and without MNs, it was found that the use of MNs increased VALS permeation and increased MNs needle length also increased VALS permeation. The combination with the highest permeation was produced by F3 and MNs 1.5 mm with the amount of drug permeated is $2,27 \pm 0,01$ mg.

Keywords: valsartan, transdermal thermosensitive gel, solid microneedle

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Klasifikasi Hipertensi menurut Katzung <i>et al.</i> (2012)	5
2. Klasifikasi Hipertensi menurut Kemenkes RI (2019)	6
3. Rancangan formula gel termosensitif	16

DAFTAR GAMBAR

Gambar		halaman
1.	Rumus Struktur Valsartan (Sweetman, 2009)	7
2.	Rumus Struktur Poloxamer (Rowe <i>et al.</i> , 2015)	9
3.	Jenis-jenis <i>microneedle</i> (Waghule <i>et al.</i> , 2019)	10
4.	Aparatus sel difusi franz	Error! Bookmark not defined.
5.	Sediaan gel transdermal termosensitif VALS	20
6.	Grafik suhu gelasi gel transdermal termosensitif VALS	21
7.	Grafik pH gel transdermal termosensitif VALS	23
8.	Grafik kandungan obat gel transdermal termosensitif VALS	24
9.	Grafik daya sebar gel transdermal termosensitif VALS	25
10.	Grafik viskositas gel transdermal termosensitif VALS	26
11.	Grafik reologi gel transdermal termosensitif VALS	28

DAFTAR SINGKATAN

VALS	= Valsartan
ARB	= <i>Angiotensin II Receptor Blockers</i>
SC	= <i>Stratum corneum</i>
MNs	= <i>Microneedles</i>
µm	= micrometer
nm	= nanometer
Na ₂ HPO ₄	= Disodium fosfat
NaCl	= Natrium klorida
KH ₂ PO ₄	= Monopotasium fosfat
PBS	= <i>Phosphate Buffer Saline</i>
mm	= millimeter
UV	= Ultra Violet
Vis	= Visibel

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Skema kerja	40

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Penyakit hipertensi atau yang dikenal dengan tekanan darah tinggi merupakan salah satu faktor risiko paling signifikan terhadap penyakit kardiovaskular. Risiko stroke, infark miokard, angina, gagal jantung, gagal ginjal dan kematian dini yang disebabkan penyakit kardiovaskular secara langsung berhubungan dengan penyakit hipertensi (Dipiro *et al.*, 2020). Pengobatan lini pertama yang digunakan dalam penanganan hipertensi adalah obat-obat golongan *Angiotensin II Receptor Blockers (ARB)* salah satunya adalah valsartan (Alldredge *et al.*, 2013).

Valsartan merupakan obat golongan ARB tipe 1 yang penggunaannya melalui rute oral. Namun pada pemberian secara oral, valsartan memiliki bioavailabilitas yang rendah yaitu sekitar 10-35% dan mengalami *first pass effect* serta absorpsi yang rendah pada saluran gastrointestinal (Bhosale and Avachat, 2013). Belum ada laporan mengenai iritasi kulit yang disebabkan oleh valsartan dan obat ini merupakan kandidat yang menjanjikan dalam sistem penghantaran obat transdermal serta memiliki karakteristik obat yang ideal untuk dibuat dalam sediaan transdermal karena memiliki berat molekul 435,5 Dalton, titik leleh 116-117 °C, dan waktu paruh biologis yang rendah yaitu 7,5 jam (Ahad *et*

al., 2012). Salah satu bentuk sediaan transdermal adalah gel termosensitif (Ahad *et al.*, 2014).

Gel termosensitif merupakan sediaan yang berbentuk cair pada suhu ruang namun akan menjadi gel pada suhu tubuh sehingga memungkinkan pemberian dosis yang akurat serta pelepasan obat yang berkelanjutan. (Elkomy *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2016). Namun menurut penelitian yang dilakukan oleh Khan *et al.* (2019), sistem penghantaran secara transdermal memiliki beberapa kekurangan seperti bioavailabilitas dan permeabilitas yang rendah terkait dengan komponen struktural kulit, yaitu lapisan *stratum corneum* (SC). Selain itu, log koefisien partisi dari valsartan yang tinggi yaitu 4,5 menandakan lipofilisitas yang tinggi dan akan membuat sediaan terjebak di dalam membran sehingga menurunkan permeasi dari sediaan (Liu *et al.*, 2011). Oleh karena itu, diperlukan suatu peningkat permeasi, salah satu peningkat permeasi yang bisa digunakan adalah *solid microneedles*.

Solid microneedles merupakan jarum kecil sepanjang 100–1000 μm yang digunakan untuk penghantaran obat secara difusi pasif dengan membentuk pori mikro pada kulit. Obat yang diaplikasikan secara topikal kemudian akan meresap ke dalam pori mikro yang selanjutnya akan terabsorpsi secara sistemik. (Khan *et al.*, 2019; Tobin *et al.*, 2021; Waghule *et al.*, 2019). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Tobin *et al.* (2021), penggunaan *solid microneedles* sebagai *pretreatment* sebelum pengaplikasian sediaan topikal akan membentuk pori mikro selama 48

jam. Saat pori mikro tertutup, absorpsi dari obat juga akan berhenti yang kemudian mengharuskan pengaplikasian kembali dari obat yang digunakan. Namun, gel termosensitif masih cair saat diaplikasikan, sehingga akan mudah masuk ke dalam pori mikro. Saat suhu meningkat, cairan tersebut akan menjadi gel *in situ* di dalam pori mikro sehingga pelepasan dari obat akan tetap berlanjut walaupun pori mikro pada permukaan kulit sudah tertutup (Tobin *et al.*, 2021).

Gel termosensitif diformulasikan menggunakan Poloxamer 407 dan Poloxamer 188. Menurut hasil penelitian yang dilakukan oleh Chen *et al.* (2013), polimer termosensitif yang paling sering digunakan dalam sediaan gel adalah Poloxamer 407. Namun, larutan Poloxamer 407 yang konsentrasinya lebih dari 20% akan membentuk *hydrogel* pada pemanasan suhu lingkungan dan akan menurunkan suhu gelas dari sediaan menjadi $< 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ sehingga akan membentuk gel pada suhu ruangan. Untuk mengatasi hal tersebut, digunakan Poloxamer 188 untuk memodifikasi suhu gelas dari sediaan, karena kombinasi dari kedua jenis poloxamer akan meningkatkan suhu gelas dari sediaan.

Oleh karena itu pada penelitian ini, valsartan akan diformulasikan ke dalam bentuk sediaan gel termosensitif berbasis poloxamer yang akan dikombinasikan dengan *solid microneedles* sebagai peningkat permeasi. Secara spesifik, penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh kombinasi gel transdermal termosensitif dan solid microneedle terhadap profil pelepasan valsartan.

I.2 Rumusan Masalah

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

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi poloxamer terhadap karakteristik fisik dan pelepasan valsartan dari sediaan gel?
2. Bagaimana pengaruh kombinasi gel transdermal termosensitif berbasis poloxamer dan solid microneedle terhadap permeasi valsartan?

I.2 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas, tujuan penelitian yang diperoleh adalah sebagai berikut.

1. Untuk mengetahui pengaruh konsentrasi poloxamer terhadap karakteristik fisik dan pelepasan valsartan dari sediaan gel
2. Untuk mengetahui pengaruh kombinasi gel transdermal termosensitif berbasis poloxamer dan solid microneedle terhadap permeasi valsartan

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Hipertensi

II.1.1 Definisi Hipertensi

Hipertensi merupakan penyakit kardiovaskular yang didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah arteri secara terus-menerus. Hipertensi arteri yang berkelanjutan merusak pembuluh darah pada ginjal, jantung dan otak yang menyebabkan peningkatan insidensi gagal ginjal, penyakit coroner, gagal jantung, stroke dan demensia (Dipiro *et al.*, 2020)

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Mills *et al.* (2020) dan Kemenkes RI (2019), hipertensi merupakan penyakit yang ditandai dengan hasil pengukuran tekanan darah yang menunjukkan tekanan sistolik sebesar > 140 mmhg atau dan tekanan diastolik sebesar > 90 mmhg.

II.1.2 Klasifikasi Hipertensi

Klasifikasi hipertensi berdasarkan besarnya tekanan darah, antara lain (Katzung *et al.*, 2012):

Tabel 1. Klasifikasi hipertensi

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

Tekanan darah normal dan hipertensi menurut Kemenkes RI (2019):

Tabel 2. Klasifikasi Hipertensi

Tekanan Sistolik/diastolic (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

Klasifikasi hipertensi berdasarkan penyebabnya, antara lain (Dipiro *et al.*, 2020):

a. Hipertensi primer

Hipertensi primer merupakan jenis hipertensi yang bersifat esensial pada seseorang. Penyebab utama hipertensi primer adalah faktor genetik yang bisa mempengaruhi keseimbangan natrium, ekskresi kalikrein urin, pelepasan oksida nitrat serta ekskresi aldosterone, steroid adrenal lainnya dan angiotensin.

b. Hipertensi sekunder

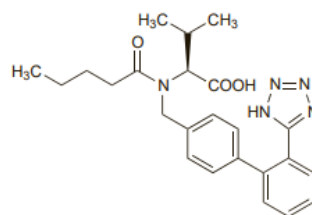
Hipertensi sekunder terjadi pada kurang dari 10% pasien yang disebabkan oleh penyakit komorbid atau obat-obat yang meningkatkan tekanan darah. Penyebab yang paling banyak ditemui pada penyakit hipertensi sekunder yaitu penyakit ginjal kronis atau penyakit renovaskular yang disebabkan oleh disfungsi ginjal. Obat-obatan tertentu juga dapat menyebabkan hipertensi atau

memperburuk hipertensi dengan cara meningkatkan tekanan darah baik secara langsung ataupun tidak langsung.

II.1.3 Prevalensi Hipertensi di Dunia dan Indonesia

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Zhou *et al.* (2021), hipertensi (termasuk pre-hipertensi dan tekanan darah tinggi berbahaya lainnya) bertanggung jawab atas 8,5 juta kematian yang disebabkan oleh stroke, penyakit jantung iskemik, penyakit pembuluh darah lain dan penyakit ginjal di seluruh dunia sedangkan menurut penelitian yang dilakukan oleh Mills *et al.* (2020), pada tahun 2020, sebanyak 1,38 miliar orang (31,1% dari total populasi dewasa dunia) mengalami hipertensi. Pada tahun 2019, prevalensi hipertensi pada orang dewasa yang berumur 30-79 tahun adalah 32% pada wanita dan 34% pada pria. Indonesia sendiri mengalami peningkatan prevalensi hipertensi dari 25,8% pada tahun 2013 menjadi 34,11% pada tahun 2018 (Kemenkes RI, 2019).

II.2 Valsartan



Gambar 1. Rumus Struktur Valsartan (Sweetman, 2009)

Valsartan merupakan antagonis reseptor angiotensin II tipe 1 (AT₁) yang digunakan untuk manajemen hipertensi dan biasanya diberikan secara oral. Valsartan memodulasi sistem *renin-angiotensin-aldosterone-system* (RAAS) dengan memblokir aktivasi reseptor angiotensin II yang

mengakibatkan vasodilatasi, penurunan sekresi vasopressin dan penurunan produksi dan sekresi aldosterone. Valsartan memberi efek hipotensif setelah pemberian 2 jam dan mencapai konsentrasi maksimum pada jam ke 4 sampai 6. Valsartan tidak memiliki efek terhadap metabolisme bradikinin dan merupakan bloker yang lebih selektif pada efek angiotensiun daripada ACE inhibitor (Katzung *et al.*, 2012; Nixon *et al.*, 2009; Sweetman, 2009)

II.3 Penghantaran Transdermal

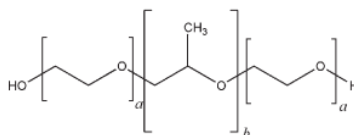
Penghantaran obat secara transdermal merupakan rute administrasi obat melalui kulit untuk mencapai efek lokal ataupun sistemik. Keuntungan dari sistem penghantaran transdermal adalah pemberian obat yang nyaman dan dapat mengurangi fluktuasi konsentrasi obat pada darah serta efek samping dari obat. Selain itu, sistem ini juga dapat menghindari *first pass effect* di hati serta menghindari kerusakan obat di saluran cerna. Kelemahan dari sistem ini yaitu efisiensi yang rendah karena adanya *stratum corneum* (SC) sebagai penghalang besar untuk transportasi molekul, obat-obatan atau makromolekul yang diberikan secara transdermal (Hao *et al.*, 2017).

II.4 Gel Termosensitif

Gel termosensitif merupakan sistem penghantaran obat baru yang memiliki aktivitas *in situ* yang bergantung pada suhu. Bentuk sediaan ini akan membentuk gel pada suhu tubuh namun berbentuk cairan di suhu ruang. Gel termosensitif yang diberikan secara transdermal adalah sistem

penghantaran baru yang saat ini sering dikembangkan. Gel termosensitif lebih unggul daripada gel konvensional dalam hal stabilitas, kemudahan penggunaan untuk pasien, meningkatkan bioavailabilitas lokal karena menghindari *first pass metabolism* pada usus dan hati, kemanjuran pada dosis yang rendah, persiapan yang mudah serta biaya produksi yang rendah (Arslan *et al.*, 2018; Liu *et al.*, 2018).

II.5 Poloxamer



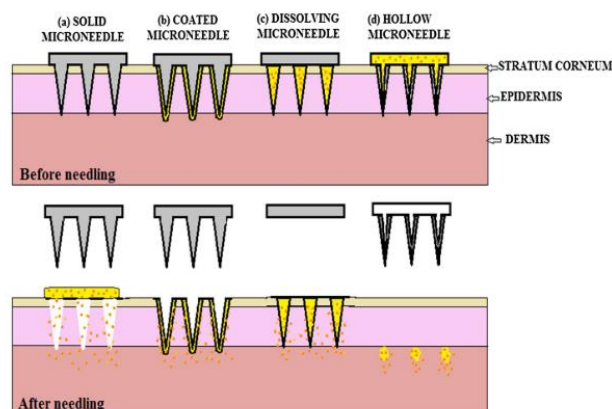
Gambar 2. Rumus Struktur Poloxamer (Rowe *et al.*, 2015)

Poloxamer merupakan triblok ko-polimer poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide)-poly(ethylene oxide) non ionik berbentuk lilin, berwarna putih ataupun granul yang mengalir bebas. Poloxamer praktis tidak berbau dan tidak berasa. PEO_m-PPO_n-PEO_m, yang dikenal sebagai Pluronic[®] dengan variasi rasio PPO/PEO dan berat molekul (panjang PEO dan blok PPO) mengarah pada produksi ko-polimer triblok dengan berbagai komposisi dan sifat yang memenuhi persyaratan khusus dalam berbagai aplikasi seperti deterjen, penstabil dispersi, pengemulsi ataupun pembawa pada obat lepas terkontrol (S. Liu *et al.*, 2015; Rowe *et al.*, 2015). Menurut hasil penelitian yang dilakukan oleh Chen *et al.* (2013), polimer termosensitif yang paling sering digunakan dalam sediaan gel adalah Poloxamer 407. Namun, larutan Poloxamer 407 yang konsentrasinya lebih dari 20% akan membentuk *hydrogel* pada

pemanasan suhu lingkungan dan akan menurunkan suhu gelas dari sediaan menjadi $< 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ sehingga akan membentuk gel pada suhu ruangan. Oleh karena itu, sering digunakan Poloxamer 188 untuk memodifikasi suhu gelas dari sediaan, karena kombinasi dari kedua jenis poloxamer akan meningkatkan suhu gelas dari sediaan.

II.6 Microneedle

Microneedles (MNs) merupakan jarum berukuran micron dengan panjang 10-2000 μm dan lebar 10-50 μm yang bisa berpenetrasi melalui lapisan epidermis menuju jaringan dermal tanpa rasa sakit. Sistem ini pertama kali digunakan oleh Gerstel dan Place pada tahun 1971. *MNs* akan membentuk pori mikro pada epidermis yang menembus *stratum corneum* namun menghindari kontak dengan ujung saraf pada lapisan dermis yang memiliki kedalaman sekitar 1,5-4 mm sehingga tidak menimbulkan rasa sakit. Secara morfologi, *MNs* terbagi menjadi 4 jenis, yaitu *solid microneedles*, *coated microneedle*, *dissolving microneedles* dan *hollow microneedle* (Hao et al., 2017)



Gambar 3. Jenis-jenis *microneedle* (Waghule et al., 2019)

III.4.1 Solid Microneedle

Solid Microneedle digunakan sebagai *pretreatment* pada kulit untuk membentuk pori dengan ukuran micron sebagai jalan untuk obat melintasi SC. Obat yang telah melintas kemudian menuju pembuluh darah untuk menghasilkan efek sistemik. *Solid Microneedle* menghantarkan obat melintasi lapisan kulit dengan cara difusi pasif (Waghule *et al.*, 2019).

III.4.2 Coated Microneedle

Coated Microneedle merupakan jenis *microneedle* yang dilapisi dengan larutan obat ataupun lapisan dispersi obat. Saat diaplikasikan ke kulit, obat yang terlapis pada *microneedle* akan terlepas dan menembus lapisan kulit (Hao *et al.*, 2017)

III.4.3 Dissolving Microneedle

Dissolving Microneedle dibuat dengan *biodegradable polymers* yang dibuat dengan mengenkapsulasi obat ke dalam polimer. Setelah *microneedle* dimasukkan ke dalam kulit, obat akan terdisolusi dan terlepas ke dalam kulit. Pada sistem ini, pelepasan obat membutuhkan waktu yang lama karena harus didisolusikan terlebih dahulu (Waghule *et al.*, 2019)

III.4.4 Hollow Microneedle

Hollow Microneedle memiliki rongga atau ruang kosong di dalamnya yang diisi larutan atau dispersi obat. *Hollow Microneedle* memiliki lubang pada ujung tip sehingga saat dimasukkan ke kulit, obat langsung masuk ke dalam epidermis. *Hollow Microneedle* sebagian besar

digunakan untuk senyawa dengan molekul besar seperti protein, vaksin dan oligonukleotida (Waghule *et al.*, 2019)