

**PENGARUH PERBANDINGAN KONSENTRASI  
*POLYVINYL ALCOHOL* DAN *POLYVINYL  
PYRROLIDONE* TERHADAP KARAKTERISTIK FISIK  
DAN PROFIL PERMEASI NANOKRISTAL  
VALSARTAN DALAM FORMULASI *DISSOLVING  
MICRONEEDLE***

**EFFECT OF COMPARISONAL CONCENTRATIONS  
OF POLYVINYL ALCOHOL AND POLYVINYL  
PYRROLIDONE ON PHYSICAL CHARACTERISTICS  
AND PERMEATION PROFILE OF VALSARTAN  
NANOCRYSTAL IN DISSOLVING MICRONEEDLE  
FORMULATION**

**UMMU ATHIYYAH  
N011 19 1059**



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

**PENGARUH PERBANDINGAN KONSENTRASI *POLYVINYL ALCOHOL*  
DAN *POLYVINYL PYRROLIDONE* TERHADAP KARAKTERISTIK FISIK  
DAN PROFIL PERMEASI NANOKRISTAL VALSARTAN DALAM  
FORMULASI *DISSOLVING MICRONEEDLE***

**EFFECT OF COMPARISONAL CONCENTRATIONS OF POLYVINYL  
ALCOHOL AND POLYVINYL PYRROLIDONE ON PHYSICAL  
CHARACTERISTICS AND PERMEATION PROFILE OF VALSARTAN  
NANOCRYSTAL IN DISSOLVING MICRONEEDLE FORMULATION**

**SKRIPSI**

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

**UMMU ATHIYYAH  
N011 19 1059**

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

PENGARUH PERBANDINGAN KONSENTRASI *POLYVINYL ALCOHOL*  
DAN *POLYVINYL PYRROLIDONE* TERHADAP KARAKTERISTIK FISIK  
DAN PROFIL PERMEASI NANOKRISTAL VALSARTAN DALAM  
FORMULASI *DISSOLVING MICRONEEDLE*

UMMU ATHIYYAH


N011 19 1059



Disetujui oleh:

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pertama,

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

  
Nana Juniarti Natsir Djide, S.Si., M.Si., Apt  
NIP. 19900602 201504 2 002

Pada tanggal 02 Februari 2023

**SKRIPSI**  
**PENGARUH PERBANDINGAN KONSENTRASI *POLYVINYL ALCOHOL***  
**DAN *POLYVINYL PYRROLIDONE* TERHADAP KARAKTERISTIK FISIK**  
**DAN PROFIL PERMEASI NANOKRISTAL VALSARTAN DALAM**  
**FORMULASI *DISSOLVING MICRONEEDLE***

**EFFECT OF COMPARISONAL CONCENTRATIONS OF *POLYVINYL***  
***ALCOHOL* AND *POLYVINYL PYRROLIDONE* ON PHYSICAL**  
**CHARACTERISTICS AND PERMEATION PROFILE OF VALSARTAN**  
**NANOCRYSTAL IN *DISSOLVING MICRONEEDLE* FORMULATION**

Disusun dan diajukan oleh :


**UMMU ATHIYYAH**  
**N011191059**

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Skripsi  
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin  
pada tanggal 27 Januari 2023  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui,


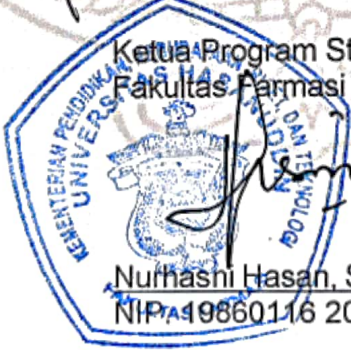
Pembimbing Utama,

Pembimbing Pertama,

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

  
Nana Juniarti Natsir Djide, S.Si., M.Si., Apt  
NIP. 19900602 201504 2 002

Ketua Program Studi S1 Farmasi,  
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin

  
  
Nurhasni Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.  
NIP. 19860116 201012 2 009

## PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Ummu Athiyyah

NIM : N011191059

Program Studi : Farmasi

Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa skripsi dengan judul "Pengaruh Perbandingan Konsentrasi *Polyvinyl Alcohol* dan *Polyvinyl Pyrrolidone* Terhadap Karakteristik Fisik dan Profil Permeasi Nanokristal Valsartan dalam Formulasi *Dissolving Microneedle*" adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari skripsi karya saya ini terbukti bahwa Sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 27 01 2023

Yang menyatakan



Ummu Athiyyah  
N011 19 1059

## UCAPAN TERIMA KASIH

Bismillahirrahmanirrahim, segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah Swt. karena senantiasa memberi berkat, rahmat, dan kehidupan hingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini, MasyaAllah.

Tidak ada persembahan terbaik yang dapat penulis berikan selain ucapan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dan mendukung penulis dalam penyelesaian skripsi ini. Maka pada kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan banyak terima kasih, yaitu kepada:

1. Bapak apt. Andi Dian Permana S.Si., M.Si., Ph.D. selaku pembimbing utama dan Ibu apt. Nana Juniarti Natsir Djide, S.Si., M.Si. selaku pembimbing pendamping yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran dalam proses penelitian dan penyusunan skripsi ini hingga selesai.
2. Ibu Dr. apt. Aliyah, MS. dan Bapak apt. Muhammad Aswad, S.Si., M.Si., Ph.D. selaku penguji yang telah meluangkan waktu dan tenaga dalam memberi arahan dan masukan terkait penyusunan dan penyelesaian skripsi ini.
3. Orang tua penulis, yaitu Bapak Muh.Amin dan Ibu Arfani yang tanpa henti memberi doa dan dukungan yang mengiringi kehidupan penulis hingga saat ini.
4. Prof. apt. Gemini Alam, S.Si., M.Si. selaku dosen penasehat akademik yang banyak membantu dan mendukung perjalanan akademik penulis selama perkuliahan hingga saat ini.

5. Dekan, wakil dekan, Bapak dan Ibu dosen, serta seluruh staf Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah memberi dan menyediakan begitu banyak fasilitas serta ilmu, nasihat, tenaga, dan motivasi selama penulis menjalani perkuliahan.
6. Teman-teman “QUMAN” Tami, Nona, Ventur, Ina, Ica, Ila, Ansal, Kia, Pitti, Muti dan Kania atas kebersamaannya sejak 2019 yang tak henti-hentinya memberi semangat juang kepada penulis.
7. Teman-teman Korps Asisten Farmasi Klinik 2019 yang selalu bersama-sama dalam membagikan ilmu-ilmu baru kepada adik-adik praktikan dan pengalaman seru bersama tikus-tikus praktikum.
8. Teman-teman penelitian “Skripsi Gelombang 1” atas kebersamaan yang penuh suka dan duka serta banyak mendukung dan membantu penulis selama penelitian.
9. Tyara, Chaca, dan Candra selaku sahabat penulis yang selalu membantu dan berkirim pesan meski berbeda pulau, terima kasih selalu mengingat penulis meski dengan kesibukan yang berbeda.
10. Sepupu penulis Iwal dan teman-temannya yang selalu bisa menemani penulis dalam menyelesaikan revisi skripsi dengan guyonan dan tawa yang membuat penulis terhibur.
11. Teman-teman angkatan Farmasi 2019 atas banyak bantuan, suka, dan duka selama proses perkuliahan hingga saat ini.
12. Sumber kekuatan penulis dalam menyusun skripsi ini, yaitu “SEVENTEEN” yang namanya tidak dapat penulis tuliskan satu-per

persatu berkat musik-musik yang selama ini penulis dengarkan saat menyusun skripsi.

Penulis menyadari skripsi ini masih jauh dari kata sempurna, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis memohon maaf atas segala kekurangan. InsyaAllah, skripsi ini dapat menjadi suatu awal baru perjalanan hidup penulis.

Makassar, 10 12 2022

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Ummu Athiyah', written in a cursive style.

Ummu Athiyah



## ABSTRAK

**UMMU ATHIYYAH.** *Pengaruh Perbandingan Konsentrasi Polyvinyl Alcohol Dan Polyvinyl Pyrrolidone Terhadap Karakteristik Fisik dan Profil Permeasi Nanokristal Valsartan dalam Formulasi Dissolving Microneedle* (dibimbing oleh Andi Dian Permana dan Nana Juniarti Natsir Djide).

Penghantaran Valsartan (VAL) melalui sediaan tablet memiliki beberapa masalah seperti absorpsi yang buruk di usus, *first pass effect*, serta kelarutan obat dalam air yang rendah. Penghantaran VAL secara transdermal menggunakan *dissolving microneedle* (DMN) dapat menjadi inovasi baru untuk menyelesaikan masalah tersebut. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh perbandingan konsentrasi *polyvinyl alcohol* (PVA) dan *polyvinyl pyrrolidone* (PVP) terhadap karakteristik fisik dan profil permeasi nanokristal VAL dalam formulasi DMN. *Dissolving microneedle* nanokristal VAL dibuat dengan menggunakan metode sentrifugasi dalam 5 variasi konsentrasi larutan polimer PVA30%:PVP50%: F1 (40:60), F2 (30:70), F3 (20:80), F4 (10:90) dan F5 (0:100) dilanjutkan dengan beberapa uji karakteristik fisik. Hasil uji morfologi DMN menunjukkan bentuk fisik *needle* yang menyerupai jarum mikroskopis pada seluruh formula. Evaluasi kekuatan mekanik dengan persen reduksi tinggi jarum yang baik (<10%) hanya ditunjukkan oleh F3 (8,1%), sedangkan formula lainnya memiliki nilai >10%. Di antara 5 formula, hanya formula F3 yang dapat menembus 5 lapisan parafilm (setara kulit setebal 630 $\mu$ m), sedangkan, F1, F2 dan F4 mampu menembus hingga lapisan ke-4 (setara kulit setebal 504 $\mu$ m) dan F5 hanya mampu menembus hingga lapisan ke-2 (setara kulit setebal 252 $\mu$ m). Permeasi tertinggi diperoleh pada F3 dengan jumlah terpermeasi sebanyak 0,231  $\pm$  0,01 mg. Sehingga, dapat disimpulkan bahwa perbandingan konsentrasi larutan polimer PVA30%:PVP50 sebesar 20:80 merupakan perbandingan konsentrasi formulasi terbaik karena menunjukkan karakteristik fisik serta permeasi paling optimal secara signifikan ( $p < 0,05$ ).

Kata kunci: *dissolving microneedle*, hipertensi, nanokristal, valsartan

## ABSTRACT

**UMMU ATHIYYAH.** Effect of Comparisonal Concentrations of Polyvinyl Alcohol and Polyvinyl Pyrrolidone on Physical Characteristics and Permeation Profile of Valsartan Nanocrystal in Dissolving Microneedle Formulation (supervised by Andi Dian Permana and Nana Juniarti Natsir Djide).

Delivery of Valsartan (VAL) through tablet preparations has several problems such as poor absorption in the intestine, first pass effect, and low water solubility of the drug. Transdermal delivery of VAL using a dissolving microneedle (DMN) can be a new innovation to solve this problem. This study aims to determine the effect of the concentration ratio of polyvinyl alcohol (PVA) and polyvinyl pyrrolidone (PVP) on the physical characteristics and permeation profile of VAL nanocrystals in DMN formulations. Dissolving microneedle VAL nanocrystals were prepared using the centrifugation method in 5 concentration variations of PVA30%:PVP50% polymer solutions: F1 (40:60), F2 (30:70), F3 (20:80), F4 (10:90) and F5 (0:100) followed by several physical characteristic tests. The DMN morphology test results showed that the physical shape of the needle resembled a microscopic needle in all formulas. Evaluation of mechanical strength with a good percentage of needle height reduction (<10%) was only shown by F3 (8.1%), while the other formulas had values >10%. Among the 5 formulas, only the F3 formula could penetrate 5 layers of parafilm (630 $\mu$ m thick skin equivalent), whereas, F1, F2 and F4 were able to penetrate up to the 4th layer (504 $\mu$ m skin equivalent) and F5 was only able to penetrate up to the 4th layer. 2 (252 $\mu$ m thick skin equivalent). The highest permeation was obtained in F3 with the number of permeates of 0.231 + 0.01 mg. Thus, it can be concluded that the concentration ratio of PVA30%:PVP50 polymer solution of 20:80 is the best formulation concentration ratio because it shows the most optimal physical and permeation characteristics significantly (p <0.05).

Keywords: dissolving microneedle, hypertension, nanocrystal, valsartan

## DAFTAR ISI

	Halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	3
I.3 Tujuan Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
II.1 Hipertensi	5
II.2 Valsartan	7
II.3 Sistem Penghantaran Obat Transdermal	8
II.4 Nanokristal	8
II.5 <i>Microneedle</i>	9
II.6 Uraian Polimer	9
II.7 Evaluasi <i>Dissolving Microneedle</i>	12
BAB III METODE KERJA	14
III.1 Alat dan Bahan	14

III.2	Metode Kerja	14
III.3	Penentuan Kandungan VAL pada Sistem DMN	18
III.4	Uji Permeasi <i>Ex Vivo</i>	19
III.5	Pengumpulan Data dan Analisis Data	21
III.6	Pembahasan Hasil dan Kesimpulan	21
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		22
IV.1	Karakteristik DMN dengan Kandungan Nanokristal VAL	22
IV.2	Penentuan Kandungan nanokrsital VAL pada Sistem DMN	31
IV.3	Uji Permeasi <i>Ex Vivo</i>	32
BAB V PENUTUP		36
V.1	Kesimpulan	36
V.2	Saran	36
DAFTAR PUSTAKA		37
LAMPIRAN		43

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Rumus struktur valsartan (Battegay <i>et al.</i> , 2005)	7
2. Rumus struktur PVA (Nagarkar dan Patel, 2019)	11
3. Rumus struktur PVP (Teodorescu dan Bercea, 2015)	12
4. Skema pembuatan <i>dissolving microneedle</i>	16
5. Skema uji permeasi <i>ex vivo</i>	20
6. Morfologi <i>needle</i> DMN	23
7. Morfologi <i>needle</i> DMN sebelum uji kekuatan mekanik	24
8. Diagram persentase penurunan tinggi <i>needle</i>	25
9. Grafik persentase jumlah lubang di setiap lapisan Parafilm®	26
10. Diagram jumlah kandungan nanokristal VAL dalam <i>needle</i>	31
11. Diagram Persentase Kandungan Nanokristal VAL	32
12. Grafik hasil uji permeasi nanokristal VAL pada DMN	34
13. Kurva Baku VAL	51
14. Proses Pembuatan Polimer	66
15. Polimer dengan Kandungan nanokristal VAL	66
16. Proses Pencetakan DMN dan Proses Sentrifugasi	66
17. Proses Pengeringan DMN pada Suhu 37°C Menggunakan Oven	66
18. Pengukuran Panjang Gelombang dengan Spektrofotometer UV-Vis	66
19. Uji <i>Ex-vivo</i> Menggunakan Apparatus Sel Difusi Franz	67
20. Morfologi <i>needle</i> DMN Setelah Uji Kekuatan Mekanik	67

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Klasifikasi hipertensi (Sukandar <i>et al.</i> , 2008)	5
2. Klasifikasi hipertensi (Katzung <i>et al.</i> , 2012)	6
3. Rancangan Formula DMN dengan Kandungan VAL	15
4. Data Tinggi dan Penurunan Tinggi DMN dengan Kandungan VAL	24
5. Persentase penetrasi DMN dengan Kandungan Nanokristal VAL	27
6. Data Perhitungan Densitas, LOD, Jumlah Nanokristal VAL DMN	29
7. Data Jumlah Obat yang Dilepaskan Setiap Formula	33
8. Parameter permeasi <i>ex vivo</i> dari sediaan DMN nanokristal VAL	35
9. Persentase penurunan panjang DMN nanokristal VAL	44
10. Jumlah lubang DMN nanokristal VAL yang terbentuk	45
11. Bobot setiap bahan dalam tiap formula (% b/b)	46
12. Bobot basah dan bobot kering sampel balok pipih tiap formula (mg)	46
13. Volume balok pipih tiap formula	46
14. Persentase kehilangan air	48
15. Persentase nanokristal VAL dalam massa kering	48
16. Bobot 100 <i>needle</i> dalam massa kering (mg)	49
17. Jumlah nanokristal VAL dalam 100 <i>needle</i>	49
18. Pembuatan kurva baku	51
19. Kandungan nanokristal VAL dalam <i>needle</i>	51
20. Persentase permeasi F1	53
21. Persentase permeasi F2	53

22. Persentase permeasi F3	54
23. Persentase permeasi F4	55
24. Persentase permeasi F5	56

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Skema Kerja Umum	43
2. Hasil Uji Morfologi, Kekuatan Mekanik dan Penetrasi DMN	44
3. Hasil Penentuan Densitas	46
4. Hasil Penentuan LOD dan Persentase Jumlah Nanokristal VAL	48
5. Hasil Penentuan Volume, Bobot Jarum dan Nanokristal VAL	49
6. Hasil Penentuan Kandungan VAL pada Sistem DMN	51
7. Hasil Uji Permeasi <i>Ex-vivo</i>	53
8. Data Analisis Statistik	57
9. Dokumentasi Penelitian	66



# BAB I

## PENDAHULUAN

### I.1 Latar Belakang

Hipertensi merupakan masalah kesehatan serius yang mengakibatkan tingginya angka kematian pada individu dengan penyakit kardiovaskular pada periode waktu tertentu (Battegay *et al.*, 2005). Selain itu, hipertensi memiliki prevalensi yang cukup tinggi di seluruh dunia, sekitar 7,5 juta atau 12,85% angka kematian yang terjadi setiap tahunnya, diprediksi jumlah peningkatan orang dewasa yang mengalami hipertensi mencapai 1,56 miliar pada tahun 2025 (Shikka *et al.*, 2017).

Valsartan (VAL)—obat golongan antagonis selektif reseptor angiotensin II tipe 1 (AT1)—merupakan salah satu lini pertama terapi hipertensi (Mil *et al.*, 2021). Umumnya, VAL diberikan secara oral, namun, obat ini termasuk dalam *biopharmaceutics classification system* (BCS) kelas II dengan kelarutan dalam air yang rendah (<0,1 mg/mL) bioavailabilitas yang relatif rendah (23-29%) (Himawan *et al.*, 2021). Pada sediaan oral, VAL juga mengalami *first pass effect* dengan absorpsi yang rendah (10-35%) (Bhosale & Avachat, 2013). Masalah-masalah ini menunjukkan pentingnya pengembangan bentuk sediaan dan rute baru dalam penghantaran VAL untuk pengoptimalan terapi.

Untuk meningkatkan efisiensi terapi VAL, penghantaran rute transdermal dapat menyeragamkan konsentrasi plasma dan mencegah

terjadinya *first pass effect* (Ali dan Hanafy, 2017). Ahad *et al.* (2014) melaporkan bahwa metode transdermal memiliki bioavailabilitas yang lebih baik dibandingkan dengan sediaan oral VAL. Namun, nilai koefisien partisi (LogP) valsartan yang  $> 5$  (5,8) dapat menyebabkan obat cenderung tertahan di lapisan kulit yang lipofilik serta sulit mencapai sirkulasi dermis (Wishart *et al.*, 2022; Ruela *et al.*, 2016).

Penggunaan *dissolving microneedle* (DMN) yang terbuat dari polimer *biodegradable* terenkapsulasi dengan obat dapat mengatasi hal ini (Jung dan Jin, 2021). Melalui pemberian DMN, molekul obat dapat terdistribusi ke dalam kulit melalui DMN dengan menembus lapisan stratum korneum (McCrudden *et al.*, 2018). Selain itu, rute ini memungkinkan peningkatan kepatuhan pasien dalam terapi dengan dosis harian yang lebih rendah (Ahad *et al.*, 2016). Selain penghantaran melalui rute transdermal, pembentukan nanokristal obat dapat dilakukan untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas (Parmar dan Bansal, 2021). Penelitian yang dilakukan oleh Permana *et al.* (2020) melaporkan bahwa kombinasi antara DMN dan nanokristal mampu meningkatkan penetrasi itraconazole (ITZ) dengan profil farmakokinetik yang baik. Kelebihan nanokristal dalam rute transdermal adalah peningkatan pada penyebaran partikel, penghantaran transdermal dan kelarutan obat (Gigliobianco *et al.*, 2018).

Dalam formulasi DMN, jenis dan konsentrasi polimer memiliki peran penting karena polimer seharusnya tidak menimbulkan respons imun di dalam tubuh serta dapat disesuaikan untuk bekerja pada kekuatan dan

fungsi yang berbeda (Al-Japairai *et al.*, 2020). Polivinil alkohol (PVA) merupakan polimer yang banyak digunakan bersama polimer yang bersifat hidrofilik seperti polivinil pirolidon (PVP) untuk meningkatkan sifat mekanik dari DMN (Gaaz *et al.*, 2015). Penelitian oleh Helberg *et al.* (2020) melaporkan bahwa kombinasi PVA dan PVP akan meningkatkan kapasitas matriks dalam menahan air. Namun, PVP memiliki kekurangan apabila diberikan secara berlebihan dapat menyebabkan campuran menjadi tidak homogen. Adapun PVA, apabila digunakan dalam konsentrasi yang tinggi maka preparasi akan menjadi lebih keras akibat adanya ikatan polar yang berasal dari polimer hidrofilik sehingga akan memperkuat ikatan antara polimer dengan bahan lainnya dan dalam konsentrasi yang terlalu rendah dapat menjadi lentur (Astuti *et al.*, 2021). Penelitian oleh Wang *et al.* (2016) melaporkan bahwa konsentrasi 10-30% dari PVA dapat mengontrol distribusi obat dengan akurat. Sehingga, digunakan konsentrasi polimer awal dengan kandungan PVA yakni 30%.

Belum ada penelitian yang melaporkan perbandingan optimal antara PVA dan PVP terhadap karakteristik fisik dan profil permeasi nanokristal VAL dalam formulasi DMN. Oleh karena itu, penelitian ini akan difokuskan pada pengaruh perbandingan konsentrasi PVA dan PVP terhadap karakteristik fisik dan profil permeasi nanokristal VAL dalam formulasi DMN.

## **I.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas, diperoleh beberapa rumusan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi polimer terhadap karakteristik fisik dan profil permeasi nanokristal VAL dalam DMN?
2. Bagaimana komposisi formula optimal dari DMN dan nanokristal VAL yang dapat menghasilkan karakteristik fisik dan profil permeasi yang baik?

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

Adapun tujuan penelitian ini yaitu untuk:

1. Memperoleh pengaruh variasi konsentrasi polimer terhadap karakteristik fisik dan profil permeasi nanokristal VAL dalam DMN
2. Memperoleh komposisi formula optimal dari DMN dan nanokristal VAL yang dapat menghasilkan karakteristik fisik dan profil permeasi yang baik

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### II.1 Hipertensi

##### II.1.1 Definisi Hipertensi

Hipertensi merupakan masalah kesehatan serius. Berdasarkan penelitian oleh Frohlich dan Ventura (2009) melaporkan bahwa hipertensi adalah gangguan hemodinamik di mana peningkatan tekanan arteri dapat dikaitkan dengan peningkatan curah jantung dan/atau total resistensi perifer.

Diagnosis hipertensi sangat umum dilakukan berdasarkan pengukuran tekanan darah berulang. Evaluasi pasien dengan hipertensi membutuhkan lebih dari sekedar diagnosis tekanan darah tinggi (Oparil *et al.*, 2019).

##### II.1.2 Klasifikasi Hipertensi

*The Seventh Joint National Committee* mengklasifikasikan hipertensi pada orang dewasa seperti yang tertera pada Tabel 1 (Sukandar *et al.*, 2008).

Tabel 1. Klasifikasi hipertensi (Sukandar *et al.*, 2008)

Klasifikasi	Sistolik (mm Hg)		Diastolik (mm Hg)
Normal	< 120	Dan	< 80
Prehipertensi	120 – 139	Atau	80 – 89
Tahap 1 hipertensi	140 – 159	Atau	90 – 99
Tahap 2 hipertensi	≥ 160	Atau	≥ 100

Klasifikasi hipertensi lainnya berdasarkan besarnya tekanan darah menurut (Katzung *et al.*, 2012) dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Klasifikasi hipertensi (Katzung *et al.*, 2012)

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

Berdasarkan dari penyebab terjadinya, hipertensi diklasifikasikan menjadi:

a. Hipertensi primer atau esensial

Hipertensi dengan mekanisme patofisiologi yang tidak diketahui penyebabnya, namun terdapat multifaktor yang dapat menimbulkan hipertensi primer seperti masalah patologi pada sistem saraf pusat, serabut serat otonom, volume plasma, dan konstiksi arteriol.

b. Hipertensi sekunder

Hipertensi dengan kasus kurang dari 10% yang dapat disertai gejala suatu penyakit, umumnya disebabkan oleh penyakit ginjal kronik atau renovaskular. Serta beberapa kondisi seperti hipertiroid, aldosterone primer, kehamilan, kerusakan aorta, sindrom *cushing* dan obstruktif *sleep apnea* (Sukandar *et al.*, 2008).

### II.1.3 Prevalensi Hipertensi

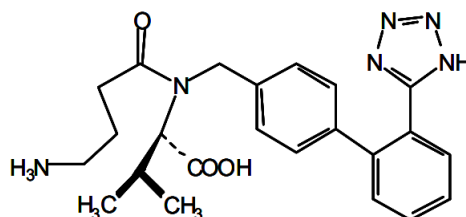
Hipertensi dapat menyebabkan berbagai masalah akibat komplikasi seperti penyakit jantung kronis dan stroke. Persoalan komplikasi tersebut

menyebabkan hipertensi memiliki prevalensi yang cukup tinggi di seluruh dunia, yakni sekitar 7,5 juta atau 12,8% kematian yang terjadi setiap tahunnya akibat hipertensi. Telah diprediksi bahwa pada tahun 2025, jumlah orang dewasa yang mengalami hipertensi akan meningkat menjadi 1,56 miliar (Shikka *et al.*, 2017).

Indonesia sendiri pada tahun 2018 berdasarkan hasil Riskesdas menyatakan bahwa penderita hipertensi berjumlah 685.201 orang (Putri *et al.*, 2021). Pada tahun 2019, penyebab kematian terbanyak pada ibu setelah pendarahan adalah hipertensi dengan 1.066 kasus, kemudian pada tahun 2020, Kementerian Kesehatan RI melaporkan bahwa prevalensi hipertensi berdasarkan diagnosis dokter pada kelompok umur di atas 45 tahun telah menyentuh angka 254.401 orang (38,65%) (Kementerian Kesehatan RI, 2020).

## II.2 Valsartan

Valsartan (VAL) adalah penghambat reseptor angiotensin II tipe 1 (AT1) yang banyak digunakan sebagai obat anti hipertensi, infark miokard, dan juga gagal jantung (Katzung *et al.*, 2012). VAL merupakan obat yang sering kali diberikan secara oral dalam sediaan tablet dan kapsul. Rumus struktur dari valsartan dapat dilihat pada gambar berikut:



Gambar 1. Rumus struktur valsartan (Battegay *et al.*, 2005)

### **II.3 Sistem Penghantaran Obat Transdermal**

Penghantaran obat transdermal adalah rute pemberian obat yang membawa produk obat melalui kulit dan ke dalam tubuh (Dathathri *et al.*, 2019). Rute penghantaran transdermal menawarkan keuntungan tertentu termasuk pengiriman terkontrol yang baik atau pelepasan obat yang berkelanjutan, menghindari metabolisme lintas pertama di hati dan pendekatan yang ramah pasien untuk penghantaran obat. Meskipun demikian, hingga saat ini hanya 35 produk transdermal yang telah disetujui secara komersial (Tuan-Mahmood *et al.* 2013).

Penghantaran obat rute transdermal tidak melibatkan perjalanan melalui saluran pencernaan sehingga tidak ada kerugian akibat *first-pass metabolism* dan obat dapat diberikan tanpa gangguan dari pH, enzim, dan bakteri usus. Rute pengiriman aktif transdermal dikenal dapat menyalurkan obat dengan cepat dan baik ke dalam kulit, mode tersebut dipercaya mampu mempercepat kemanjuran terapi obat yang diberikan (Jeong *et al.*, 2021).

### **II.4 Nanokristal**

Nanokristal adalah nanopartikel dengan ukuran mulai dari 200 hingga 500 nm yang distabilkan oleh penstabil permukaan. Nanokristal meningkatkan kelarutan saturasi, dan meningkatkan laju disolusi karena peningkatan luas permukaan (Jiang *et al.*, 2022). Nanokristal merupakan pendekatan formulasi serbaguna untuk meningkatkan sifat farmakokinetik dan farmakodinamik obat yang sukar larut (Jaspreet dan Sandeep, 2018). Penelitian yang dilakukan oleh Gigliobianco (2018) melaporkan bahwa,



penurunan ukuran partikel dengan bentuk nanokristal dapat meningkatkan bioavailabilitas.

## **II.5 Microneedle**

*Microneedle* adalah sebuah pengembangan baru bentuk sediaan yang berisi proyeksi seperti jarum mikroskopis yang menembus stratum korneum, menciptakan saluran yang memfasilitasi aliran molekul besar (>500 Da), protein, dan partikel nano melalui kulit (Guillot *et al.*, 2020).

Sejak konsep pertama *microneedle* diusulkan sebagai alat penghantaran obat dalam paten Amerika Serikat pada tahun 1971 oleh Gerstel dan Place. Sekarang, *microneedle* telah dieksplorasi ke dalam berbagai material (silikon, keramik, kaca, logam, dan polimer), geometri (segi delapan, silinder, persegi panjang, piramidal, kerucut, dan segi empat), dan morfologi, yaitu *solid microneedle* dan *hollow microneedle* (pertama kali dilaporkan pada tahun 1971 oleh Gerstel and Place), *dissolving microneedle* (pertama kali dilaporkan pada tahun 2005 oleh Miyano), dan *coated microneedle* (pertama kali dilaporkan pada tahun 1975 oleh Pistor). Kelebihan utama dari sistem pengiriman dengan *microneedle* adalah sistem dapat digunakan untuk menembus ke dalam kulit secara non-invasif dan tanpa rasa sakit untuk meningkatkan keamanan dan kenyamanan bagi pasien (He *et al.*, 2019).

## **II.6 Uraian Polimer**

Polimer *biodegradable* adalah polimer yang dapat terurai dalam jangka waktu tertentu setelah ditempatkan di dalam tubuh dan dirancang untuk

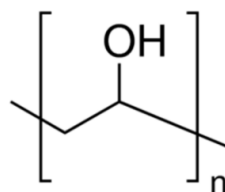
memberikan dukungan sementara. Polimer memiliki keuntungan penting termasuk kemampuan untuk menyesuaikan sifat mekanik, tingkat degradasi dan kemampuan untuk dibentuk menjadi berbagai bentuk. Keuntungan utama dari polimer *biodegradable* ialah ekonomis dan menghemat waktu pembuatan (Dhaliwal *et al.*, 2018).

Susunan polimer *microneedle* adalah kisi-kisi berpola fleksibel berukuran mikron yang tajam sehingga mampu memberikan efek terapeutik ke dalam kulit yang bebas dari rasa sakit. Polimer dapat bertindak sebagai sistem penghantaran obat dengan potensi meningkatkan efektivitas obat dengan beberapa keuntungan intrinsik, yaitu mereka dapat memperoleh respon imunogenik yang lebih tinggi, menghambat masuknya mikroba di tempat suntikan, dapat dilakukan di rumah oleh orang yang tidak terampil, dan memiliki kapasitas untuk meningkatkan umur simpan obat (Luzuriaga *et al.*, 2018). *Dissolving microneedle* mengandung obat dalam polimer yang umumnya aman dibandingkan dengan *solid microneedle* yang memiliki potensi *bio-hazard* dari pembuangan *microneedle* (Sadeqi *et al.*, 2022).

### II.6.1 Polivinil Alkohol (PVA)

Polivinil alkohol (PVA) pertama kali dibuat dengan menghidrolisis polivinil asetat dalam etanol dengan kalium hidroksida oleh Hermann dan Haehnel pada tahun 1924 (Nagarkar dan Patel, 2019). Polivinil alkohol (PVA) adalah polimer yang tidak berbau, tidak beracun, larut dalam air, dan bersifat *biodegradable* yang menghadirkan kapasitas pembentukan film yang baik, ketahanan terhadap lemak dan minyak, sifat mekanik yang baik, dan pelindung yang baik terhadap oksigen dan aroma (Zhang *et al.*, 2021).

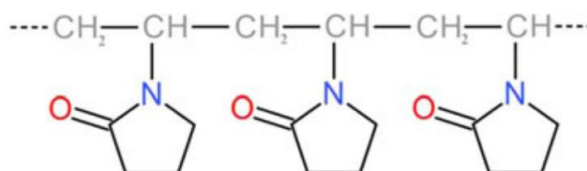
Lapisan dengan kandungan PVA yang lebih tinggi memiliki sifat mekanik yang lebih baik, dan dispersi polimer dalam campuran ditingkatkan, menciptakan jaringan yang lebih homogen (Zanela *et al.*, 2018). Polivinil alkohol memiliki degradabilitas ditingkatkan melalui hidrolisis karena adanya gugus hidroksil pada atom karbon dan memiliki sifat hidrofilik. Apabila kekuatan tarik PVA terhidrolisis 99% adalah 67-110 MPa maka hanya dengan menurunkan derajat hidrolisis sebesar 10% kekuatan tarik diturunkan menjadi 24-79 MPa. Polimer yang tersedia secara komersial dapat ditemukan dalam kisaran berat molekul 30.000-200.000 g/mol, yang merupakan berat molekul rendah untuk polimer (Nagarkar dan Patel, 2019). Berikut gambaran struktur molekul dari PVA:



Gambar 2. Rumus struktur PVA (Nagarkar dan Patel, 2019)

## II.6.2 Polivinil Pirrolidon (PVP)

Polivinil pirolidon merupakan polimer sintetik yang terdiri atas gugus linear 1-vinyl-2-pyrrolidone. Polimer ini memiliki rantai karbon yang mengandung gugus amida pada substituen samping dan memiliki struktur poly-*N*-vinylamide (Teodorescu dan Bercea, 2015). Rumus struktur PVP dapat dilihat pada gambar berikut:



Gambar 3. Rumus struktur PVP (Teodorescu dan Bercea, 2015)

Sebagai polimer, PVP umum digunakan karena tidak beracun, non-ionik, inert, tahan suhu, pH stabil, biokompatibel, dan menunjukkan afinitas kompleks baik obat hidrofilik maupun hidrofobik (Kurakula *et al.*, 2020). Selain itu, PVP digunakan sebagai matriks *microneedle* karena memiliki kelarutan dalam air yang baik, dengan efektif PVP akan menyerap cairan jaringan dan meningkatkan pelarutan obat tanpa menyebabkan iritasi pada kulit (Shim *et al.*, 2018). Pada penelitian ini, jenis PVP yang digunakan adalah PVP K-30. Polimer tersebut berupa serbuk amorf berwarna putih dengan bobot molekul 40.000- 80.000 g/mol dan nilai K 26-35.

## II.7 Evaluasi *Dissolving Microneedle*

### II.7.1 Uji Morfologi

Umumnya, DMN memiliki panjang sekitar 150-1500 mikron dengan lebar 50-250 mikron serta ketebalan ujung *needle* sekitar 1-25 mikron. Pengamatan bentuk DMN dengan uji morfologi dilakukan untuk mengetahui

bentuk fisik serta memastikan panjang *needle* tidak melebihi panjang pada umumnya sehingga tidak menembus lapisan dermis lebih dalam dan mengakibatkan kerusakan pada saraf dan menimbulkan rasa nyeri (Waghule *et al.*, 2019). Uji ini dilakukan menggunakan mikroskop dengan bantuan aplikasi Optilab<sup>®</sup> yang dilengkapi pengolah gambar yakni aplikasi Image Raster<sup>®</sup> (Merici *et al.*, 2020).

### **II.7.2 Uji Kekuatan Mekanik**

Terdapat dua kunci utama yang harus dipertimbangkan dalam pembuatan DMN, yakni penetrasi kulit yang efisien dan risiko patahnya jarum (Jaspreet *et al.*, 2013). Dengan demikian, perlu dilakukan pengujian terhadap kekuatan mekanik DMN agar *needle* mampu menembus kulit dan tidak patah (cukup kuat) saat diaplikasikan pada kulit (Waghule *et al.*, 2019).

### **II.7.3 Uji Permeasi *Ex Vivo***

Permeasi kulit tikus secara *Ex Vivo* ditentukan menggunakan sel difusi Franz (Permana *et al.*, 2021). Uji permeasi dilakukan untuk menentukan profil pelepasan obat ke dalam kulit, efisiensi penetrasi DMN dihitung sebagai persentase dari jumlah *needle* yang menembus ke dalam epidermis kulit setelah pengaplikasian DMN (Vora *et al.*, 2019).