

**PENGARUH VARIASI KONSENTRASI ASAM SITRAT DALAM
KOMBINASINYA DENGAN PVA DAN PVP TERHADAP
KARAKTERISTIK *HYDROGEL FORMING MICRONEEDLE*
SERTA PENGARUHNYA TERHADAP PROFIL PERMEASI
ALBENDAZOL RESERVOIR TABLET KEMPA LANGSUNG**

**THE EFFECT OF VARIATIONS OF CITRIC ACID
CONCENTRATIONS IN COMBINATION WITH PVA AND PVP
ON THE CHARACTERISTICS OF HYDROGEL FORMING
MICRONEEDLE AND ITS EFFECT ON PERMEATION PROFILE
OF ALBENDAZOLE DIRECT COMPRESSED TABLET
RESERVOIR**

ELVYNA FUJIATI

N011 19 1126



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

2023

**PENGARUH VARIASI KONSENTRASI ASAM SITRAT DALAM
KOMBINASINYA DENGAN PVA DAN PVP TERHADAP
KARAKTERISTIK *HYDROGEL FORMING MICRONEEDLE*
SERTA PENGARUHNYA TERHADAP PROFIL PERMEASI
ALBENDAZOL RESERVOIR TABLET KEMPA LANGSUNG**

**THE EFFECT OF VARIATIONS OF CITRIC ACID
CONCENTRATIONS IN COMBINATION WITH PVA AND PVP
ON THE CHARACTERISTICS OF HYDROGEL FORMING
MICRONEEDLE AND ITS EFFECT ON PERMEATION PROFILE
OF ALBENDAZOLE DIRECT COMPRESSED TABLET
RESERVOIR**

ELVYNA FUJIATI

N011 19 1126



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

**PENGARUH VARIASI KONSENTRASI ASAM SITRAT DALAM
KOMBINASINYA DENGAN PVA DAN PVP TERHADAP KARAKTERISTIK
HYDROGEL FORMING MICRONEEDLE SERTA PENGARUHNYA
TERHADAP PROFIL PERMEASI ALBENDAZOL RESERVOIR TABLET
KEMPA LANGSUNG**

**THE EFFECT OF VARIATIONS OF CITRIC ACID CONCENTRATIONS IN
COMBINATION WITH PVA AND PVP ON THE CHARACTERISTICS OF
HYDROGEL FORMING MICRONEEDLE AND ITS EFFECT ON
PERMEATION PROFILE OF ALBENDAZOLE DIRECT COMPRESSED
TABLET RESERVOIR**

SKRIPSI

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

ELVYNA FUJIATI

N011 19 1126

PROGRAM STUDI FARMASI

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

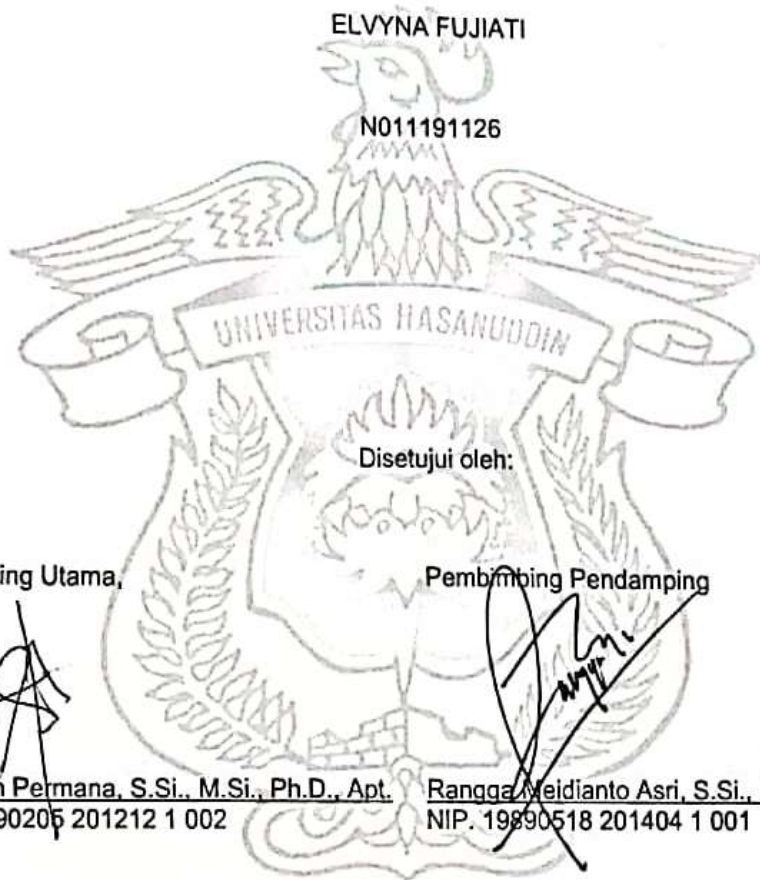
MAKASSAR

2023

PENGARUH VARIASI KONSENTRASI ASAM SITRAT DALAM
KOMBINASINYA DENGAN PVA DAN PVP TERHADAP KARAKTERISTIK
HYDROGEL FORMING MICRONEEDLE SERTA PENGARUHNYA
TERHADAP PROFIL PERMEASI ALBENDAZOL RESERVOIR TABLET
KEMPA LANGSUNG

ELVYNA FUJIATI


N011191126




Disetujui oleh:

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping


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


Rangga Meidianto Asri, S.Si., M.Pharm.Sc., Apt.
NIP. 19890518 201404 1 001

Pada tanggal 16/03/ 2023

SKRIPSI

**PENGARUH VARIASI KONSENTRASI ASAM SITRAT DALAM
KOMBINASINYA DENGAN PVA DAN PVP TERHADAP KARAKTERISTIK
HYDROGEL FORMING MICRONEEDLE SERTA PENGARUHNYA
TERHADAP PROFIL PERMEASI ALBENDAZOL RESERVOIR TABLET
KEMPA LANGSUNG**

**THE EFFECT OF VARIATIONS OF CITRIC ACID CONCENTRATIONS IN
COMBINATION WITH PVA AND PVP ON THE CHARACTERISTICS OF
HYDROGEL FORMING MICRONEEDLE AND ITS EFFECT ON
PERMEATION PROFILE OF ALBENDAZOLE DIRECT COMPRESSED
TABLET RESERVOIR**

Disusun dan diajukan oleh:


**ELVYNA FUJATI
N011191126**


telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal 22 / 05 / 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui,

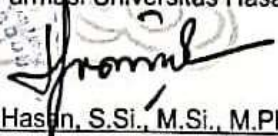
Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping


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


Rangga Meidianto Asri, S.Si., M.Pharm.Sc., Apt.
NIP. 19890518 201404 1 001

Ketua Program Studi S1 Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin


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



PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Dengan ini saya menyatakan bahwa Skripsi ini benar-benar adalah hasil karya saya sendiri, tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjananaan di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa pernyataan saya ini tidak benar, maka skripsi dan gelar yang diperoleh batal demi hukum.

Makassar, 21 / 02 / 2023

Yang menyatakan,



Elvyna Fujiati
N011191126

UCAPAN TERIMA KASIH

Bismillahirrahmanirrahim, Alhamdulillah rabbi 'alamiin, segala puji bagi Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karunianya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik sebagai persyaratan untuk menyelesaikan studi dan mendapatkan gelar sarjana di Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin.

Penulis sangat berharap agar skripsi ini tidak memiliki kekurangan, tetapi penulis menyadari bahwa pengetahuan penulis sangatlah terbatas, sehingga penulis banyak menerima bimbingan, petunjuk dan bantuan serta dorongan dari berbagai banyak pihak. Oleh karena itu, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT, yang selalu ada dalam setiap langkah, atas karunia, hidayah, akal, pikiran, kekuatan, kesehatan dan segala kemudahannya.
2. Kedua orang tua tercinta yaitu Alm. Bapak Jumiran dan Ibu Samiyah serta kakak penulis, Sufyan Saifullah dan Erma Suryani yang senantiasa mendoakan serta mencurahkan kasih sayang, perhatian, motivasi, nasihat serta bantuan secara moral.
3. Bapak Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. selaku pembimbing utama dan Bapak Rangga Meidianto Asri, S.Si., M.Pharm.Sc., Apt. selaku pembimbing pendamping yang telah meluangkan banyak waktu dan tenaganya untuk memberikan bimbingan, arahan, saran, serta

bantuan bagi penulis dalam melaksanakan penelitian dan banyak melatih penulis untuk berpikir kritis dan logis dalam menyelesaikan suatu permasalahan.

4. Ibu Nurhasni Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt. dan Bapak Muhammad Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt. selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktunya dan memberikan masukan dan saran terkait penelitian ini dan dalam proses menyelesaikan skripsi ini.
5. Bapak Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. selaku pembimbing akademik yang telah membimbing selama proses menyelesaikan studi di Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin.
6. Seluruh Bapak/Ibu dosen Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin yang telah memberikan ilmunya dan membimbing penulis selama masa studi S1 juga seluruh staf akademik dan segala fasilitas dan pelayanan yang telah diberikan kepada penulis selama menempuh studi sehingga dapat menyelesaikan penelitian ini.
7. Sahabat-sahabat penulis, Novelya Pratiwi, Farah Fadhilah, Fira Amaliah, Claudia Anggraini, Evany Miranda, Ayu Susanti, Muh. Fadel Rahmansyah, M. Zacky R. A, Alfas Frashidios, Regil Destiya Yunus, Yunifitriyani, Ivana Budihardjo, Fahra Guzasiyah, Hendrianto Fandi, Rolando Mokuna, Annisa Salsabila, dan Diany Elim, yang sudah memberikan semangat dan bantuan yang diberikan kepada penulis.
8. Rekan-rekan Korps. Asisten Mikrobiologi Farmasi yang senantiasa membantu dan memberikan dukungan kepada penulis.

9. Tim penelitian gelombang 1, Ulfah Mahfufah, Nurul Aisha, Tiara Indah, Ummu Athiyyah, Wahdaniyah Muslimin, Putri Wulandari, Komang Agus, dan Veriel Christian Yunus untuk setiap dukungan, doa serta bantuan yang diberikan kepada penulis.
10. Seroja Group yang telah memberikan dukungan kepada penulis
11. Teman-teman angkatan "DEXIGEN" atas kebersamaannya melewati suka dan duka selama duduk di bangku perkuliahan.
12. Semua pihak yang telah membantu yang tidak sempat disebutkan satu per satu.

Makassar, 21 / 02 / 2023



Elvyna Fujiati

ABSTRAK

ELVYNA FUJIATI. Pengaruh Variasi Konsentrasi Asam Sitrat Dalam Kombinasinya Dengan PVA dan PVP Terhadap Karakteristik *Hydrogel Forming Microneedle* Serta Pengaruhnya Terhadap Profil Permeasi Albendazol Reservoir Tablet Kempa Langsung

Albendazol (ABZ) merupakan obat yang digunakan sebagai terapi spektrum luas pada infeksi yang disebabkan oleh cacing, salah satunya adalah untuk infeksi parasit *Cystic echinococcosis* (CE) dan diberikan secara oral. Namun, pada sediaan oral tersebut memiliki kekurangan yaitu penyerapan yang buruk di usus (<5%) dan kehilangan obat akibat metabolisme lintas pertama di hati. Oleh karena itu, untuk meningkatkan penyerapan dan efektivitas penghantaran ABZ, dapat dikembangkan sediaan rute transdermal dalam bentuk *hydrogel forming microneedle* (HFMs). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi asam sitrat dalam kombinasinya dengan PVA dan PVP terhadap karakteristik HFMs serta pengaruhnya terhadap profil permeasi ABZ reservoir tablet kempa langsung. Formula HFMs dibuat dengan menggunakan polimer PVA 15%, PVP 10% dan asam sitrat sebagai agen *crosslink* dengan berbagai konsentrasi yaitu F1 (1%), F2 (1,5%), F3 (2%), dan F4 (2,5%). Hasil penelitian menunjukkan bahwa F1, F2, F3 dan F4 masing-masing menghasilkan persentase *swelling* $356,95 \pm 33,19\%$, $367,87 \pm 21,42\%$, $465,03 \pm 24,41\%$ dan $437,37 \pm 10,71\%$ setelah 24 jam. Berdasarkan uji kekuatan mekanik dan kemampuan penetrasi, F1, F2, F3 dan F4 masing-masing mengalami penurunan tinggi *needle* sebesar $3,73 \pm 1,25\%$, $5,04 \pm 1\%$, $17,54 \pm 0,83\%$ dan $13,61 \pm 1,43\%$. F1 dan F2 mampu menembus 5 lapisan plastik parafilm® serta F3 dan F4 mampu menembus 4 lapisan plastik parafilm®. F1, F2, F3 dan F4 masing-masing terpermeasi sebanyak $2,08 \pm 0,02$ mg, $2,75 \pm 0,14$ mg, $1,48 \pm 0,07$ mg dan $1,23 \pm 0,01$ mg setelah 24 jam. Berdasarkan data yang diperoleh, variasi konsentrasi asam sitrat menunjukkan pengaruh yang signifikan terhadap uji *swelling*, kekuatan mekanik, kemampuan penetrasi dan uji permeasi. Semakin tinggi agent *crosslinking*, maka kekuatan *swelling*, kekuatan mekanik, kemampuan penetrasi dan permeasi semakin rendah. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa formula F2 merupakan formula terbaik karena memiliki *swelling*, kekuatan mekanik, kemampuan penetrasi dan permeasi yang baik

Kata kunci: Albendazol, *Cystic echinococcosis*, *Hydrogel forming microneedle*

ABSTRACT

ELVYNA FUJIATI. Effect of Variation of Citric Acid Concentration in Combination with PVA and PVP on *Hydrogel Forming Microneedle* Characteristics and Its Effect on Albendazole Permeation Profile of Direct Compressed Tablet Reservoir

Albendazole (ABZ) is a drug used as a broad spectrum therapy for infections caused by helminths, one of which is for cystic echinococcosis (CE) parasitic infections and it is administered orally. However, this oral preparations have drawbacks, such as poor absorption in the intestine (<5%) and drug loss due to first-pass metabolism in the liver. Therefore, to increase the absorption and effectiveness of ABZ delivery can be developed through the transdermal route in the form of hydrogel forming microneedles (HFMs). This study aims to determine the effect of variations in the concentration of citric acid in combination with PVA and PVP on the characteristics of HFMs and the effect on the permeation profile of the ABZ reservoir of direct compression tablets. The HFMs formula was prepared using 15% PVA polymer, 10% PVP and citric acid as crosslinking agents with various concentrations, namely F1 (1%), F2 (1.5%), F3 (2%), and F4 (2.5%). After 24 hours, the results showed that F1, F2, F3 and F4 produced *swelling* percentages respectively of $356,95 \pm 33,19\%$, $367,87 \pm 21,42\%$, $465,03 \pm 24,41\%$ and $437,37 \pm 10,71\%$. Based on mechanical strength and penetration tests, F1, F2, F3 and F4 experienced a decrease in needle height respectively of $3,73 \pm 1,25\%$, $5,04 \pm 1\%$, $17,54 \pm 0,83\%$ and $13,61 \pm 1,43\%$. F1 and F2 were able to penetrate 5 layers of parafilm® plastic and F3 and F4 were able to penetrate 4 layers of parafilm® plastic. F1, F2, F3 and F4 permeated respectively $2,08 \pm 0,02$ mg, $2,75 \pm 0,14$ mg, $1,48 \pm 0,07$ mg dan $1,23 \pm 0,01$ mg after 24 hours. Based on the data obtained, variations in citric acid concentration showed a significant effect on the swelling test, mechanical strength, penetration ability and permeation test. The higher the crosslinking agent, the lower the swelling strength, mechanical strength, penetration and permeation ability. The results obtained show that the F2 formula is the best formula because it has good swelling, mechanical strength, penetration ability and permeation properties among others.

Keywords: Albendazole, *Cystic echinococcosis*, *Hydrogel forming microneedle*

DAFTAR ISI

	Halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vii
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xviii
DAFTAR LAMPIRAN	xix
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 <i>Cystic echinococcosis</i>	6
II.2 Penghantaran Transdermal	6
II.3 <i>Microneedle</i>	7
II.4 <i>Hydrogel Forming Microneedle (HFMs)</i>	8
II.5 Dispersi Padat	9
II.6 Metode Kempa Langsung	9
II.7 Uraian Bahan	10

II.7.1 Albendazol	10
II.7.2 Polivinil Alkohol (PVA)	11
II.7.3 Polivinil Prolidon (PVP)	11
II.7.4 Asam Sitrat	12
II.7.5 Polietilen Glikol (PEG)	13
II.7.6 Avicel PH	13
II.7.7 Crospovidone	14
BAB III METODE PENELITIAN	15
III.1 Alat dan Bahan	15
III.2 Metode Kerja	15
III.2.1 Analisis Menggunakan Spektrofotometer UV-Vis	15
III.2.1.1 Pembuatan Larutan Stok Albendazol	15
III.2.1.2 Pembuatan <i>Phosphate Buffer Saline</i> (PBS) pH 7,4	16
III.2.1.3 Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum	16
III.2.1.4 Pembuatan Kurva Baku Albendazol	16
III.2.2 Formulasi <i>Hydrogel-Forming Film</i>	17
III.2.3 Uji <i>Swelling</i>	18
III.2.4 Pembuatan <i>Hydrogel Forming Microneedle</i> (HFMs)	18
III.2.5 Uji Kekuatan Mekanik dan Kemampuan Penetrasi	18
III.2.6 Pembuatan Reservoir Tablet Kempa Langsung Albendazol	19
III.2.7 Uji Permeasi <i>ex vivo</i>	19
III.3 Pengumpulan dan Analisis Data	21
III.4 Pembahasan dan Kesimpulan	22

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	23
IV.1 Uji <i>Swelling Hydrogel Forming Film</i>	23
IV.2 Uji Kekuatan Mekanik <i>Hydrogel Forming Microneedle</i>	26
IV.3 Uji Kemampuan Penetrasi	29
IV.4 Uji Permeasi <i>ex vivo</i>	31
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	34
V.1 Kesimpulan	34
V.2 Saran	35
DAFTAR PUSTAKA	36
LAMPIRAN	40

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Formula <i>hydrogel forming</i>	17
2. Formula tablet kempa langsung ABZ	20
3. Data persentase <i>swelling hydrogel forming film</i>	24
4. Data tinggi dan penurunan tinggi <i>microneedle</i>	27
5. Persentase penetrasi <i>hydrogel forming microneedle</i>	29
6. Data persentase permeasi ABZ	31
7. Kurva baku albendazol	41
8. Uji <i>swelling</i>	42
9. Uji kekuatan mekanik	43
10. Uji kemampuan penetrasi	44
11. Persentase permeasi <i>ex vivo</i> F1	45
12. Persentase permeasi <i>ex vivo</i> F2	48
13. Persentase permeasi <i>ex vivo</i> F3	51
14. Persentase permeasi <i>ex vivo</i> F4	54
15. Data fluks albendazol F1 dan F2	58
16. Data fluks albendazol F3 dan F4	61

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Mekanisme penghantaran obat <i>solid microneedle</i> , <i>hollow microneedle</i> , <i>coated microneedle</i> , <i>dissolving microneedle</i> , dan <i>hydrogel forming microneedle</i>	7
2. Pengaplikasian <i>Hydrogel forming microneedle</i> (Al-Kasasbeh <i>et al.</i> , 2020)	8
3. Rumus struktur albendazol (FI VI)	10
4. Rumus struktur polivinil alkohol (Rowe <i>et al.</i> , 2009)	11
5. Rumus struktur polivinil pirolidon (Rowe <i>et al.</i> , 2009)	11
6. Rumus struktur asam sitrat (Agreha & Bhatt, 2019)	12
7. Rumus struktur polietilen glikol (Rowe <i>et al.</i> , 2009)	13
8. Rumus struktur avicel PH (Rowe <i>et al.</i> , 2009)	13
9. Rumus struktur crosprovidon (Rowe <i>et al.</i> , 2009)	14
10. Skema sel difusi franz untuk uji permeasi <i>ex vivo</i>	20
11. Grafik persentase <i>swelling hydrogel forming film</i> (rata-rata \pm SD, n=3)	24
12. Morfologi <i>hydrogel forming microneedle</i> sebelum uji kekuatan mekanik (a), (b), (c), (d), dan morfologi <i>hydrogel forming microneedle</i> sesudah uji kekuatan mekanik (e), (f), (g), (h)	26
13. Grafik persentase penurunan tinggi <i>needle film</i> (rata-rata \pm SD, n=3)	27
14. Grafik persen penetrasi HFMs (rata-rata \pm SD, n=3)	30
15. Grafik jumlah ABZ yang terpermeasi (rata-rata \pm SD, n=3)	32
16. Grafik kurva baku albendazol	41
17. Grafik permeat kumulatif F1 replikasi 1	65
18. Grafik permeat kumulatif F1 replikasi 2	65

19. Grafik permeat kumulatif F1 replikasi 3	66
20. Grafik permeat kumulatif F1	67
21. Uji <i>swelling</i>	72
22. Pembuatan <i>hydrogel forming microneedle</i>	72
23. Alat uji kekuatan mekanik dan kemampuan penetrasi	73
24. Alat sentrifugasi	73
25. Aparatus sel difusi Franz	73

DAFTAR SINGKATAN

ABZ	= Albendazol
CE	= <i>Cystic echinococcosis</i>
SC	= <i>Stratum corneum</i>
HFMs	= <i>Hydrogel-forming microneedles</i>
PVA	= Polivinil alkohol
PVP	= Polivinil pirolidon
PEG	= Polietilen glikol
KCl	= Kalium klorida
NaCl	= Natrium klorida
KH_2PO_4	= Monopotasium fosfat
Na_2HPO_4	= Natrium fosfat
PBS	= <i>Phosphate Buffer Saline</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Tabel	Halaman
1. Skema kerja	40
2. Kurva baku albendazol	41
3. Tabel hasil Uji	42
4. Fluks	58
5. Data analisis statistik	68
6. Gambar Penelitian	72

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Albendazol (ABZ) merupakan obat yang digunakan sebagai terapi spektrum luas pada infeksi yang disebabkan oleh cacing, salah satunya adalah untuk infeksi parasit *Cystic echinococcosis* (CE) yang disebabkan oleh *echinococcosis* yang ketika memasuki sirkulasi sistemik dan terakumulasi di hati dan organ lain akan membentuk kista hidatidosa (Mandal & Mandal, 2012; Hong, 2018). ABZ diformulasikan dalam bentuk sediaan lokal berupa salep dan krim serta sediaan sistemik berupa sediaan oral yaitu tablet dan suspensi. Namun, pada sediaan oral tersebut memiliki kekurangan yaitu rendahnya bioavailabilitas obat yang disebabkan oleh rendahnya kelarutan ABZ sehingga diserap dengan buruk di usus (<5%) (Sawatdee *et al.*, 2019; Hong, 2018). Selain itu, pemberian oral ABZ juga dapat mengalami metabolisme lintas pertama di hati (Sardjono, 2020). Oleh karena itu, untuk meningkatkan penyerapan dan efektivitas penghantaran ABZ dapat dikembangkan suatu sistem penghantaran obat yang lain, salah satunya melalui bentuk sediaan transdermal.

Sediaan transdermal dirancang untuk memberikan penghantaran obat secara terus menerus melalui kulit ke sirkulasi sistemik. Sistem penghantaran transdermal dapat mengatasi berbagai efek samping seperti penghantaran obat yang menimbulkan rasa sakit dan metabolisme lintas

pertama (Alam *et al.*, 2013). Salah satu sistem transdermal yang menjadi alternatif penghantaran ABZ yaitu sistem penghantaran *microneedle*.

Microneedle terdiri dari serangkaian jarum berukuran mikron. Sistem ini sangat menarik digunakan untuk pengiriman obat transdermal. *Microneedle* memiliki kemampuan menembus lapisan terluar kulit yaitu *stratum corneum* (SC) dan dapat mengantarkan obat ke lapisan kulit yang lebih dalam dan dapat diserap langsung ke dalam sirkulasi sistemik (Larraneta *et al.*, 2014). *Microneedle* ketika melewati SC kulit tidak menimbulkan rasa sakit (Donnelly *et al.*, 2014).

Hydrogel-forming microneedles (HFMs) adalah salah satu jenis dari *microneedle*. Jika dibandingkan dengan jenis *microneedle* lainnya, HFMs memiliki keuntungan yaitu dapat digunakan untuk menghantarkan obat dalam dosis yang tinggi (Sabeeh & Husain., 2021). Pada HFMs, *microneedle* akan menyerap cairan interstisial lapisan kulit kemudian mengembang ketika dimasukkan ke dalam kulit (Al-Kasasbeh *et al.*, 2020). HFMs digunakan untuk penghantaran transdermal dengan memuat obat ke dalam reservoir terpisah dan menempel di atas HFMs, pembengkakan yang terjadi memungkinkan obat untuk berdifusi melalui bahan *hydrogel* (Turner *et al.*, 2020). Meskipun sediaan ini sangat cocok untuk pengiriman molekul obat hidrofilik, tetapi molekul obat hidrofobik juga dapat berhasil dihantarkan apabila dikombinasikan dengan teknik peningkatan kelarutan yang sesuai. Salah satu teknik yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan, disolusi, dan bioavailabilitas obat yang sukar larut dalam air yaitu dispersi padat

(Nikam *et al.*, 2020). Pada penelitian ini, kelarutan ABZ dalam air ditingkatkan dengan pembuatan dispersi padat dengan cara mengkombinasikan obat dengan PVP dan PEG. Hal ini bertujuan untuk membuat reservoir tablet yang dapat larut dengan cepat ketika diaplikasikan di atas HFMs yang mengembang (Zanutto *et al.*, 2022).

Polivinil alkohol (PVA), polivinil pirolidon (PVP) dan asam sitrat banyak digunakan dalam pembuatan HFMs. Polimer PVA yang berikatan silang dengan asam sitrat memiliki derajat pembengkakan yang relatif buruk. Oleh karena itu, ditambahkan polimer PVP karena mempunyai kelarutan air dan tingkat pembengkakan yang tinggi, serta toksisitas yang sangat rendah (Thongsuksaengcharoen *et al.*, 2020). Menurut penelitian Tekko *et al.*, (2020), HFMs yang dibuat dari PVA yang berikatan silang dengan asam sitrat dan ditambah dengan PVP menghasilkan komposisi yang baik untuk membuat HFMs. Asam sitrat menjadi salah satu agent *crosslink* yang sangat baik dan bersifat tidak beracun sehingga mendukung dalam sintesis *hydrogel* (Saputra *et al.*, 2015). Berdasarkan penelitian yang dilakukan Gulenoor *et al.* (2016), variasi konsentrasi asam sitrat dapat mempengaruhi *swelling hydrogel*. Namun, belum ada penelitian yang mengkaji tentang variasi konsentrasi asam sitrat yang dikombinasikan dengan PVA dan PVP untuk menghantarkan ABZ melalui rute transdermal.

Dalam penelitian ini, ABZ akan diformulasikan dalam bentuk reservoir tablet kempa langsung yang terintegrasi dengan HFMs, sehingga dapat memperbanyak jumlah obat yang dihantarkan secara transdermal

(McAlister *et al.*, 2021). Dibandingkan dengan reservoir lainnya, reservoir tablet dipilih karena mudah larut dengan cepat dan menjadi kunci utama untuk mengembangkan sistem ini dengan mempertimbangkan sedikitnya jumlah air yang ada pada HFMs setelah mengembang (Anjani *et al.*, 2021). Reservoir tablet dibuat dengan menggunakan dispersi padat karena dapat mengurangi ukuran partikel, meningkatkan pembasahan, mengurangi struktur kristal obat dalam bentuk amorf, meningkatkan porositas obat dan kelarutan obat, menutupi rasa obat, menstabilkan obat yang tidak stabil, dan mempersiapkan tablet oral dengan disintegrasi yang cepat (Pangkaj and Prakash, 2013). Dalam penelitian ini, dispersi padat ABZ yang sudah menjadi serbuk diambil dan digerus dengan bahan tambahan pembuatan tablet dan dikempa menggunakan metode kempa langsung karena pembuatannya sederhana dan ekonomis untuk pembuatan tablet karena membutuhkan proses yang lebih sedikit daripada teknik lainnya (Iqbal *et al.*, 2014).

Berdasarkan uraian di atas, maka dilakukan penelitian pengaruh variasi konsentrasi asam sitrat yang dikombinasikan dengan PVA dan PVP terhadap karakteristik HFMs yang terintegrasi dengan albendazol reservoir tablet kempa langsung.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi asam sitrat yang dikombinasikan dengan PVA dan PVP terhadap HFMs yang terintegrasi dengan reservoir tablet kempa langsung?
2. Bagaimana permeasi ABZ dari HFMs secara *ex vivo*?
3. Berapa konsentrasi asam sitrat yang menghasilkan formula terbaik terhadap HFMs?

I.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas, maka tujuan penelitian ini adalah:

1. Untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi asam sitrat yang dikombinasikan dengan PVA dan PVP terhadap karakteristik HFMs yang terintegrasi dengan reservoir tablet kempa langsung
2. Untuk mengetahui permeasi ABZ dari HFMs secara *ex vivo*
3. Untuk mengetahui berapa konsentrasi asam sitrat yang menghasilkan formula terbaik terhadap HFMs.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 *Cystic echinococcosis*

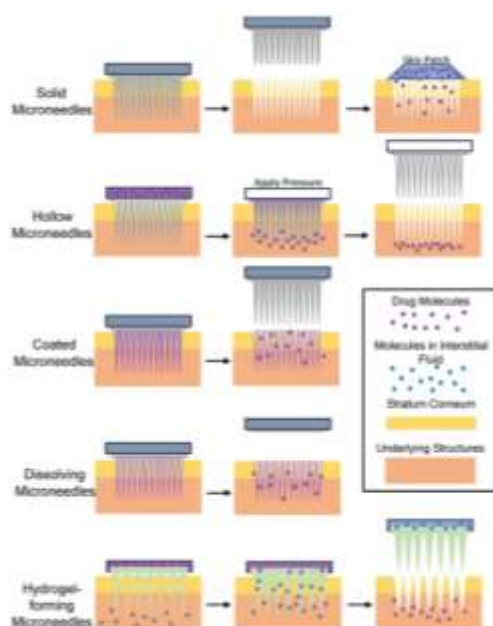
Cystic echinococcosis (CE) adalah zoonosis yang dapat menyerang manusia maupun hewan. CE disebabkan oleh *Echinococcus* spp., terutama *Echinococcus granulosus*. Setelah menginfeksi manusia, *Echinococcus granulosus* memasuki sirkulasi sistemik dan akan terakumulasi di hati dan organ lain membentuk kista hidatidosa (Permana, *et al.*, 2021). Menurut *World Health Organization* (WHO), diperkirakan sekitar 1-3 juta orang dilaporkan terinfeksi CE setiap tahunnya (Butt *et al.*, 2019).

II.2 Penghantaran Transdermal

Sistem penghantaran transdermal telah dirancang untuk memberikan penghantaran obat secara terus menerus melalui kulit ke sirkulasi sistemik. Sistem ini merupakan pengiriman obat terbesar ketiga setelah pemberian oral dan injeksi. Sistem penghantaran transdermal dapat mengatasi berbagai efek samping seperti pengiriman obat yang dapat menimbulkan rasa sakit dan dapat mengatasi metabolisme lintas pertama (Alam *et al.*, 2013). Kerugian dari sistem ini adalah efisiensi yang rendah, karena SC merupakan penghalang besar untuk transportasi molekul, obat-obatan atau makromolekul yang diberikan secara transdermal (Hao *et al.*, 2017).

II.3 Microneedle

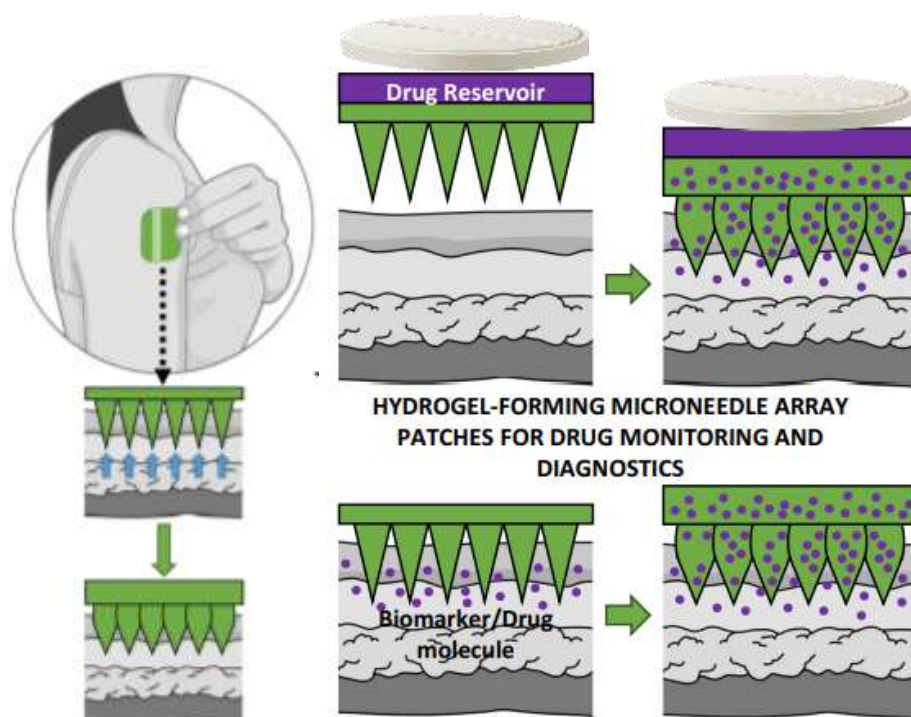
Microneedle adalah jarum berukuran mikron dengan tinggi 10–2000 μm dan lebar 10–50 μm yang dapat menembus lapisan epidermis ke jaringan dermal. Gerstel dan Place pertama kali menggunakan *microneedle* sebagai sistem penghantaran obat pada tahun 1971. *Microneedle* banyak digunakan dalam sistem penghantaran obat transdermal karena tidak menimbulkan rasa sakit, nyaman, dan pengiriman obat yang efisien (Hao *et al.*, 2017). *Microneedle* diklasifikasikan menjadi lima jenis, yaitu *solid microneedle*, *hollow microneedle*, *coated microneedle*, *dissolving microneedle*, dan *hydrogel forming microneedle* (Turner *et al.*, 2020).



Gambar 1. Mekanisme penghantaran obat *solid microneedle*, *hollow microneedle*, *coated microneedle*, *dissolving microneedle*, dan *hydrogel forming microneedle*

II.4 Hydrogel Forming Microneedle (HFMs)

Hydrogel Forming Microneedle adalah salah satu jenis *microneedle* yang dibuat melalui proses ikatan silang dari campuran polimer berair. HFMs terdiri dari jarum skala mikron yang disusun pada pelat dasar yang tidak mengandung obat. Namun, obat tersebut terkandung dalam reservoir yang menempel pada sisi atas pelat dasar. Setelah dimasukkan ke dalam kulit, HFMs akan menyerap cairan interstisial dari jaringan kulit di bawahnya. Hal ini memungkinkan difusi obat dari lapisan reservoir yang melekat ke mikrosirkulasi dermal yang akhirnya mencapai sirkulasi sistemik (Anjani *et al.*, 2021).



Gambar 2. Pengaplikasian *Hydrogel forming microneedle* (Al-Kasasbeh *et al.*, 2020).

II.5 Dispersi Padat

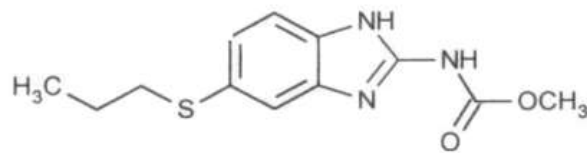
Sistem ini pertama kali dikenalkan oleh Sekiguchi dan Obi. Sistem dispersi padat digunakan untuk meningkatkan karakteristik obat yang sukar larut dalam air dan meningkatkan bioavailabilitas obat *Biopharmaceutical Classification System* kelas II (Dhirendra *et al.*, 2009). Ketika dispersi padat terkena media berair, pembawa akan larut dan obat dilepaskan sebagai partikel koloid halus. Formulasi obat sebagai dispersi padat menjadikan berbagai pemrosesan dan eksipien fleksibilitas saat memberikan sistem penghantaran untuk obat-obat yang sukar larut dalam air (Singh *et al.*, 2011).

II.6 Formulasi Tablet Kempa Langsung

Metode kempa langsung adalah metode paling sederhana dan ekonomis untuk pembuatan tablet karena membutuhkan proses yang lebih sedikit daripada teknik lainnya. Keuntungan dari metode kempa langsung yaitu perubahan profil disolusi kemungkinan kecil pada tablet daripada dibuat dengan menggunakan metode granulasi, pengerjaan membutuhkan waktu yang lebih singkat sehingga peluang kecil untuk terkontaminasi, dan peluang pertumbuhan mikroba minimum karena tidak adanya air (Iqbal *et al.*, 2014).

II.7 Uraian Bahan

II.7.1 Albendazol

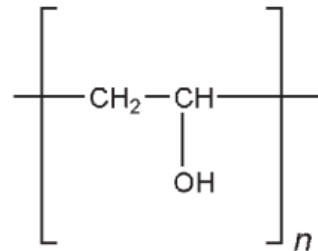


Gambar 3. Rumus struktur albendazol (FI VI)

Albendazol (ABZ) adalah turunan dari benzimidazol karbamat yang merupakan antihelmintik oral spektrum luas. Obat ini disetujui di Amerika Serikat untuk pengobatan penyakit hidatidosa dan sistiserkosis. Pada pemberian oral, ABZ diserap dengan buruk di usus (<5%) kemudian dengan cepat mengalami metabolisme lintas pertama di hati ke metabolit aktif albendazol sulfoksida. Hal ini mencapai konsentrasi plasma maksimum sekitar 3 jam setelah dosis oral 400 mg dan waktu paruh plasma 8-12 jam. Sulfoksida sebagian besar terikat pada protein, terdistribusi dengan baik ke jaringan dan memasuki empedu, cairan serebrospinal, dan kista hidatidosa. Metabolit albendazol diekskresikan dalam urin (Katzung *et al.*, 2012).

ABZ dapat menghambat beta tubulin polimerase yang menyebabkan gangguan pembentukan mikrotubulus sitoplasma. ABZ tidak hanya membunuh cacing dewasa yang tinggal di usus, tetapi juga membunuh atau mensterilkan telur dan larva cacing (Horton, 2000).

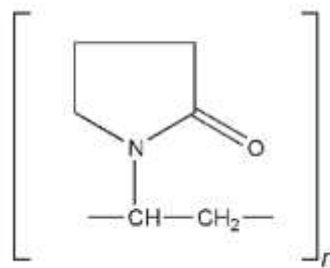
II.7.2 Polivinil Alkohol (PVA)



Gambar 4. Rumus struktur polivinil alkohol (Rowe *et al.*, 2009)

Polivinil alkohol (PVA) adalah polimer yang larut dalam air dengan profil yang sangat baik dalam hal toksisitas dan biokompatibilitas yang rendah. Polimer ini banyak digunakan dalam pembuatan *microneedle*. PVA adalah polimer inert dengan gugus hidroksil berulang yang menjadikannya sesuai untuk ikatan silang fisika dan kimia (Tekko *et al.*, 2020).

II.7.3 Polivinil Pirolidon (PVP)

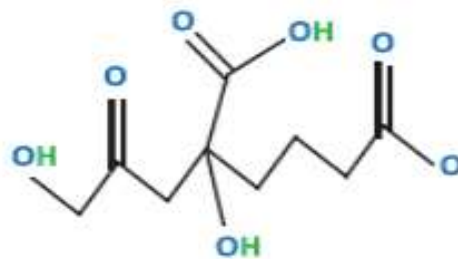


Gambar 5. Rumus struktur polivinil pirolidon (Rowe *et al.*, 2009)

Polivinil pirolidon (PVP) merupakan polimer yang larut dalam air, yang mempunyai sifat biokompatibilitas dan kelarutan air yang tinggi, pembengkakan tingkat tinggi dan toksisitas yang sangat rendah (Thongsuksaengcharoen *et al.*, 2020). PVP merupakan polimer

biokompatibel dan banyak digunakan dalam pembuatan *microneedle* dan sistem penghantaran obat lainnya (Tekko *et al.*, 2020).

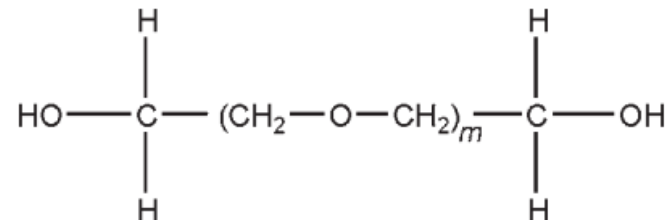
II.7.4 Asam Sitrat



Gambar 6. Rumus struktur asam sitrat (Agreha & Bhatt, 2019)

Asam sitrat adalah agen pengikat silang yang memiliki toksisitas yang rendah dan harga yang murah dibandingkan dengan pengikat silang lainnya. Asam sitrat menjadi salah satu agent *crosslink* yang sangat baik dan bersifat tidak beracun sehingga mendukung dalam sintesis hidrogel (Saputra *et al.*, 2015). Pada suhu yang cukup tinggi, asam sitrat membentuk anhidrida siklik dan diesterifikasi gugus hidroksil yang ada pada rantai polimer yang berdekatan, hal ini yang menyebabkan pembentukan ikatan silang (Mali *et al.*, 2018).

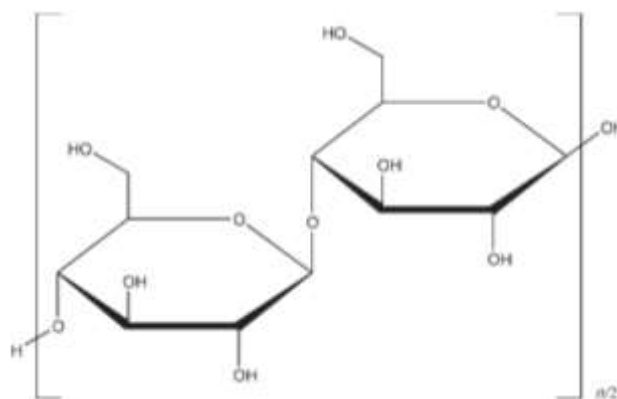
II.7.5 Polietilen Glikol (PEG)



Gambar 7. Rumus struktur polietilen glikol (Rowe *et al.*, 2009)

Polietilen glikol (PEG) banyak digunakan dalam berbagai formulasi farmasi, termasuk sediaan parenteral, topikal, oftalmik, oral, dan rektal. PEG telah digunakan sebagai matriks polimer *biodegradable* yang digunakan dalam sistem pelepasan terkontrol (Rowe *et al.*, 2009). PEG 6000 telah digunakan sebagai pembawa untuk meningkatkan laju disolusibeberapa obat yang sukar larut dalam air (Leonardi *et al.*, 2007).

II.7.6 Avicel PH

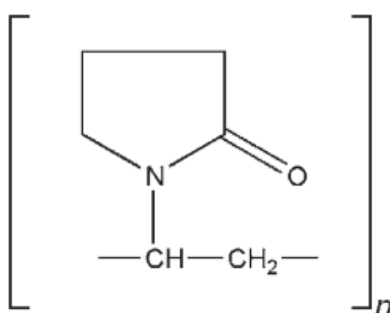


Gambar 8. Rumus struktur avicel PH (Rowe *et al.*, 2009)

Avicel PH banyak digunakan dalam sediaan farmasi terutama sebagai pengikat atau pengisi dalam formulasi tablet dan kapsul yang baik digunakan dalam proses kempa langsung. Selain digunakan sebagai

pengikat atau pengencer, avicel PH juga digunakan sebagai penghancur yang dapat berguna dalam pembuatan tablet. Avicel PH 102 berbentuk granul dengan sifat alir yang baik sehingga dapat menghasilkan tablet dengan kekerasan yang memenuhi syarat (Rowe *et al.*, 2009).

II.7.7 Crospovidone



Gambar 9. Rumus struktur crospovidon (Rowe *et al.*, 2009)

Crospovidone memiliki karakteristik serbuk berwarna putih atau putih kekuningan, tidak berasa, tidak berbau, tidak larut dalam air dan dalam alkohol dan bersifat higroskopis. Crospovidone digunakan sebagai superdisintegran pada konsentrasi 2-5% dalam tablet yang dibuat dengan metode kempa langsung atau granulasi basah dan kering. Crospovidone dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat yang sukar larut (Rowe *et al.*, 2009).