

**PENGARUH PERBANDINGAN KONSENTRASI
SODIUM CARBOXYMETHYL CELLULOSE DAN
POLYVINYLPIRROLIDONE K30 TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIK DAN PROFIL PERMEASI
NANOKRISTAL VALSARTAN DALAM FORMULASI
*DISSOLVING MICRONEEDLE***

**THE EFFECT OF COMPARISON OF SODIUM
CARBOXYMETHYL CELLULOSE AND
POLYVINYLPIRROLIDONE K30
CONCENTRATIONS ON THE PHYSICAL
CHARACTERISTICS AND PERMEATION PROFILE
OF VALSARTAN NANOCRYSTALS IN DISSOLVING
MICRONEEDLE FORMULATIONS**

**WAHDANIYAH MUSLIMIN
N011191145**



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

PENGARUH PERBANDINGAN KONSENTRASI *SODIUM CARBOXYMETHYL CELLULOSE* DAN *POLYVINYLPIRROLIDONE K30* TERHADAP KARAKTERISTIK FISIK DAN PROFIL PERMEASI NANOKRISTAL VALSARTAN DALAM FORMULASI *DISSOLVING MICRONEEDLE*

THE EFFECT OF COMPARISON OF SODIUM CARBOXYMETHYL CELLULOSE AND POLYVINYLPIRROLIDONE K30 CONCENTRATIONS ON THE PHYSICAL CHARACTERISTICS AND PERMEATION PROFILE OF VALSARTAN NANOCRYSTALS IN DISSOLVING MICRONEEDLE FORMULATIONS

SKRIPSI

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

**WAHDANIYAH MUSLIMIN
N011 19 1145**

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

PENGARUH PERBANDINGAN KONSENTRASI SODIUM
CARBOXYMETHYL CELLULOSE DAN POLYVINYLPIRROLIDONE K30
TERHADAP KARAKTERISTIK FISIK DAN PROFIL PERMEASI
NANOKRISTAL VALSARTAN DALAM FORMULASI *DISSOLVING*
MICRONEEDLE

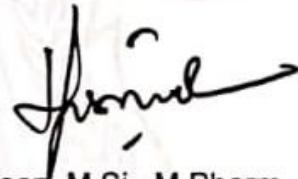
WAHDANIYAH MUSLIMIN

N011 19 1145

Disetujui oleh :

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping



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

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

Pada tanggal. (6/03)/.2023

SKRIPSI
PENGARUH PERBANDINGAN KONSENTRASI SODIUM
CARBOXYMETHYL CELLULOSE DAN POLYVINYLPIRROLIDONE
K30 TERHADAP KARAKTERISTIK FISIK DAN PROFIL PERMEASI
NANOKRISTAL VALSARTAN DALAM FORMULASI DISSOLVING
MICRONEEDLE

THE EFFECT OF COMPARISON OF SODIUM CARBOXYMETHYL
CELLULOSE AND POLYVINYLPIRROLIDONE K30
CONCENTRATIONS ON THE PHYSICAL CHARACTERISTICS AND
PERMEATION PROFILE OF VALSARTAN NANOCRYSTALS IN
DISSOLVING MICRONEEDLE FORMULATIONS

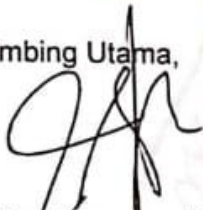
Disusun dan diajukan oleh :

WAHDANIYAH MUSLIMIN
N011191145

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal 14 Maret 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

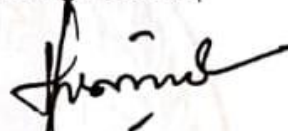
Menyetujui,

Pembimbing Utama,



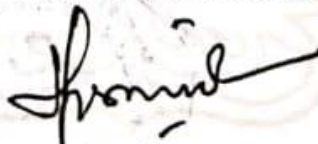
Andi Djar Permaha, M.Si., Ph.D., Apt.
NIP. 19890205 201212 1 002

Pembimbing Pertama,



Nurhasni Hasan, M.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19860116 201012 2009

Ketua Program Studi S1 Farmasi,
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin



Nurhasni Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19860116 201012 2009

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 kesarjanaan 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, 13/07/2023



Yang menyatakan

Wahdaniyah Muslimin
N011 19 1145

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah, tiada kata yang lebih patut diucapkan oleh seorang hamba yang beriman selain ucapan puji syukur ke hadirat Allah swt, Tuhan Yang Maha Mengetahui, pemilik segala ilmu, karena atas petunjuk-Nya maka skripsi ini dapat diselesaikan.

Sungguh banyak kendala yang penulis hadapi dalam rangka penyusunan skripsi ini, namun berkat dukungan dan bantuan berbagai pihak, akhirnya penulis dapat melewati kendala-kendala tersebut. Oleh karena itu, penulis dengan tulus menghaturkan banyak terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada

1. Bapak apt. Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D. selaku pembimbing utama dan Ibu Nurhasni Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt selaku pembimbing pendamping yang telah meluangkan waktu dan tenaga, membimbing, mengarahkan, serta memberi motivasi dan masukan kepada penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.
2. Ibu Prof. Dr. Latifah Rahman, DESS., Apt dan Ibu Dra. Ermina Pakki, M.Si., Apt. selaku penguji atas saran dan masukannya demi hasil penelitian yang maksimal.
3. Dekan dan para Wakil Dekan yang senantiasa memberikan fasilitas serta pendidikan kepada penulis dalam menunjang proses penyelesaian skripsi.
4. Ibu Nurhasni Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt. dan Ibu Sandra Aulia Mardikasari, S.Si., M.Farm., Apt. selaku dosen penasihat

akademik yang senantiasa memberikan dukungan dan motivasi dalam proses studi hingga penyelesaian skripsi.

5. Para Dosen Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan ilmu, motivasi, dan fasilitas dalam menunjang proses penyelesaian skripsi.
6. Seluruh staf Fakultas Farmasi atas segala fasilitas yang diberikan selama penulis menempuh studi hingga menyelesaikan penelitian ini.
7. Orang tua tercinta, Bapak Drs. Muslimin P dan Ibu Rusmiati, S.Pd serta Kakak Kartini, S.Pd dan keluarga yang telah memberi dukungan moril, spiritual, dan doa yang tiada hentinya demi kelancaran penulis selama menempuh studi di Fakultas Farmasi hingga menyelesaikan skripsi ini.
8. Teman-teman tim penelitian Skripsi Gelombang I dan II yang telah membantu dan mendukung penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi.
9. Teman-teman Korps Asisten Farmakognosi-Fitokimia serta laboran yang memberi dukungan, ilmu, menuntun, dan menyediakan fasilitas kepada penulis selama melaksanakan penelitian.
10. Saudara pemilik NIM 105191108217 yang mendukung, mendampingi dan memberikan semangat dan nasehat selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi.
11. Teman-teman terdekat, Ara, Atikah, Alya, Nadiyyah, Zalwa, Ucha, Amel, Aulia, Finsyani, Asmaria, Rabihul, Pebbi, Putbar, Nunu, dan

Pewe yang senantiasa memberi dukungan, semangat, dan bantuan selama proses belajar hingga penyusunan skripsi.

12. Teman-teman GTT tersayang, Jurana, Majat, Nunu, Mute, Dollo, Dilla, Punni, Marni, dan Nurdil yang senantiasa memberikan dukungan, semangat, dan bantuan selama 6 tahun hingga penyusunan skripsi.

13. Demikian pula penulis menyampaikan terima kasih kepada teman-teman “Seroja” serta angkatan 2019 Farmasi (Dexigen) atas dukungan, motivasi, dan bantuan dalam penyusunan skripsi. Serta kepada seluruh pihak yang telah membantu namun tidak sempat disebutkan namanya satu persatu. Semoga Allah *swt.* membalas semua kebaikan yang telah diberikan.

Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini masih memiliki kekurangan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan saran dan tanggapan dari berbagai pihak.

Semoga karya ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan. Aamiin.

Makassar,2023

Wahdaniyah Muslimin

ABSTRAK

WAHDANIYAH MUSLIMIN. *Pengaruh Perbandingan Konsentrasi Sodium Carboxymethyl Cellulose dan Polyvinylpyrrolidone K30 terhadap Karakteristik Fisik dan Profil Permeasi Nanokristal Valsartan dalam Formulasi Dissolving Microneedle* (dibimbing oleh Andi Dian Permana dan Nurhasni Hasan).

Hipertensi merupakan penyakit yang menyebabkan tingginya angka kematian tiap tahunnya. Salah satu obat hipertensi digunakan adalah tablet valsartan (VAL). Namun, VAL mengalami *first pass effect* apabila diberikan secara oral. Selain itu, VAL juga memiliki masalah pada kelarutannya. Oleh karena itu, VAL dapat diformulasikan dalam bentuk sediaan transdermal yang dapat meningkatkan bioavailabilitas obat dan juga dalam ukuran nanokristal untuk mengatasi masalah kelarutan VAL. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh perbandingan konsentrasi *sodium carboxymethyl cellulose* (Na-CMC) dan *polyvinylpyrrolidone* K30 (PVP K30) terhadap karakteristik fisik dan profil permeasi nanokristal VAL dalam formulasi *dissolving microneedle* (DMN). DMN dibuat dalam tiga formula dengan campuran polimer PVP K30 25% dan konsentrasi Na-CMC yang berbeda yaitu F1 (1%), F2 (2%) dan F3 (3%). Evaluasi tiga formula DMN yang dilakukan meliputi karakterisasi, penentuan kandungan obat VAL, uji waktu melarut dan uji permeasi secara *ex vivo*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa F3 merupakan formula terbaik dengan karakteristik yang baik dan menyerupai jarum dengan ujung yang tajam dan memiliki persentase penurunan tinggi *microneedle* yaitu $31,88 \pm 2,28\%$ ($p < 0,05$) serta penetrasi yang baik. F3 memiliki kandungan obat sebesar 69,97% dan pada uji waktu melarut menunjukkan bahwa F3 melarut sempurna pada menit ke 10 setelah pengaplikasian pada kulit tikus. Selanjutnya, konsentrasi Na-CMC mempengaruhi permeasi VAL pada sediaan DMN nanokristal dengan kumulatif obat terpermeasi ialah $125,57 \pm 1,45 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ dengan nilai fluks rata-rata sebesar $5,36 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{jam}$ dan *lagtime* 0,63 jam. Oleh karena itu, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa perbandingan konsentrasi PVP K30 dan Na-CMC mempengaruhi karakteristik fisik dan profil permeasi DMN nanokristal VAL.

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

ABSTRACT

WAHDANIYAH MUSLIMIN. The effect of Comparison of Sodium Carboxymethyl Cellulose and Polyvinylpyrrolidone K30 Concentrations on the Physical Characteristics and Permeation Profile of Valsartan Nanocrystals in Dissolving Microneedle Formulations (supervised by Andi Dian Permana and Nurhasni Hasan).

Hypertension is a disease that causes a high death rate every year. One of the hypertension drugs is Valsartan (VAL). However, VAL has a first-pass effect when administered orally. In addition, VAL also has problem with its solubility. Therefore, VAL can be formulated in a transdermal dosage form which can increase the bioavailability of the drug and also in nanocrystals from overcome the solubility problem of VAL. This study aimed to determine the effect of carboxymethyl cellulose (Na-CMC) and polyvinylpyrrolidone (PVP K30) concentrations on the physical characteristics and permeation profile of VAL nanocrystals in dissolving microneedle (DMN) formulations. Three distinct formulas of DMN were prepared using a mixture of 25% PVP K30 polymer and various Na-CMC concentrations, namely F1 (1%), F2 (2%) and F3 (3%). The evaluation of the three DMN formulas carried out included characterization, determination of the drug content of VAL, dissolution time test and ex vivo permeation test. The results showed that the F3 was the best formula with good characteristics, it resembled a needle with a sharp tip and had a high microneedle reduction percentage of $31.88 \pm 2.28\%$ ($p < 0.05$) and good penetration. F3 has a drug content of 69.97%, and the dissolving time showed that F3 completely dissolved in 10 minutes after application to the skin of rats. Furthermore, the concentration of Na-CMC affected VAL permeation in nanocrystalline DMN preparations with a cumulative drug permeation of $125.57 \pm 1.45 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, an average flux value at F3 of $5.36 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$, and a lag time of 0.63 h. Therefore, the results of this study indicate that the concentration ratio of PVP K30 and NA-CMC affects the physical characteristics and permeation profile of VAL nanocrystalline DMN.

Keywords: dissolving microneedle, hypertension, nanocrystals, valsartan

DAFTAR ISI

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI	Error! Bookmark not defined.
UCAPAN TERIMA KASIH	v
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
BAB I	1
I.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
BAB II	6
II.1 Hipertensi	6
II.4 Nanokristal	10
II.5 Penghantaran Transdermal	10
II.6 <i>Microneedle</i>	11
II.6.1 Jenis-Jenis <i>Microneedle</i>	11
II.6.1.1 <i>Solid Microneedle</i>	11
II.6.1.2 <i>Coated Microneedle</i>	12
II.6.1.3 <i>Dissolving Microneedle</i>	12
II.6.1.4 <i>Hydrogel Microneedle</i>	12
II.7.1 Valsartan	13
BAB III	16
III.1 Alat dan Bahan	16
III.2 Metode Kerja	16
III.2.1 Formulasi dan Pembuatan DMN yang mengandung VAL	16
III.2.2 Karakterisasi Fisik DMN yang Mengandung Nanokristal VAL	17
III.2.2.1 Uji morfologi	17
III.2.2.2 Uji Kekuatan Mekanik dan Kemampuan Penetrasi	17
III.2.2.3 Penentuan Volume, Berat Jarum (<i>Needle</i>), dan Berat VAL	18

III.2.2.4 Penentuan <i>LOD</i> dan Persentase Jumlah VAL Dalam Massa Kering	19
III.2.2.5 Penentuan Densitas	19
III.3 Penentuan Kandungan Obat pada VAL Sistem DMN	19
III.3.1 Pembuatan Larutan Stok VAL	19
III.3.2 Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum VAL	20
III.3.3 Pembuatan Kurva Baku VAL	20
III.3.4 Penentuan Kandungan Obat VAL	20
III.4. Uji Waktu Melarut Secara <i>Ex Vivo</i> Pada kulit	21
III.5 Uji Permeasi <i>Ex Vivo</i>	21
III.6 Pengumpulan Data dan Analisis Data	22
BAB IV	23
IV.1 Karakteristik <i>Dissolving Microneedle</i> nanokristal Valsartan	23
IV.1.1 Uji Morfologi	23
IV.1.2 Uji Kekuatan Mekanik DMN	24
IV.1.3 Densitas <i>Dissolving Microneedle</i>	28
IV.1.5 Volume, Berat Jarum, dan Berat Nanokristal Valsartan	30
IV.2 Penentuan Kandungan Obat Nanokristal Valsartan pada Sistem DMN	30
IV.3 Uji Waktu Melarut	31
IV.4 Uji Permeasi <i>ex vivo</i>	33
BAB V	38
V.1 Kesimpulan	38
V.2 Saran	38
DAFTAR PUSTAKA	39
LAMPIRAN	43

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Klasifikasi hipertensi menurut Katzung <i>et al.</i> (2017)	7
2. Rancangan formula DMN nanokristal VAL	16
3. Data tinggi dan penurunan tinggi DMN nanokristal VAL	25
4. Persentase penetrasi DMN nanokristal VAL	27
5. Data densitas, LOD, jumlah obat nanokristal VAL dalam massa kering, berat <i>microneedle</i> dan berat nanokristal VAL dalam 100 <i>microneedle</i> setiap formula DMN nanokristal VAL	29
6. Data tinggi DMN nanokristal VAL pada interval waktu tertentu	33
7. Hasil uji permeasi <i>ex vivo</i> DMN nanokristal VAL	34
8. Data fluks rata-rata dan <i>lag time</i>	36
9. Persentase penurunan panjang DMN nanokristal VAL	44
10. Persentase penetrasi DMN nanokristal VAL	44
11. Berat setiap bahan dalam formula (%b/b)	46
12. Berat basah dan berat kering sampel balok pipih tiap formula	46
13. Volume balok pipih tiap formula	46
14. Persentase kehilangan air	48
15. Persentase nanokristal VAL dalam massa kering	48
16. Berat 100 <i>needle</i> dalam massa kering	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. Uji waktu melarut DMN nanokristal VAL	53
21. Data permeasi <i>ex vivo</i> F1	54
22. Data permeasi <i>ex vivo</i> F2	57
23. Data permeasi <i>ex vivo</i> F3	61

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Anatomi kulit	8
2. Jenis-jenis <i>Microneedle</i>	11
3. Struktur Valsartan	13
4. Struktur Na-CMC	14
5. Struktur PVP K30	14
6. Dimensi <i>needle</i>	18
7. Morfologi DMN nanokristal VAL	23
8. Morfologi DMN sebelum dan sesudah uji kekuatan mekanik	24
9. Diagram persentase penurunan tinggi <i>microneedle</i>	25
10. Morfologi uji waktu melarut DMN nanokristal VAL; Grafik uji waktu melarut DMN nanokristal VAL	33
11. Grafik permeasi kumulatif DMN nanokristal VAL	35
12. Kurva baku VAL	51
13. Grafik permeasi kumulatif F1	66
14. Grafik permeasi kumulatif F1	67
15. Formulasi DMN nanokristal VAL	75
16. Proses sentrifugasi DMN nanokristal VAL	75
17. Evaluasi kekuatan mekanik dan kemampuan penetrasi	75
18. Uji waktu melarut	75
19. Uji permeasi <i>ex vivo</i>	75

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Hipertensi merupakan keadaan terjadinya peningkatan tekanan darah sistolik hingga ≥ 140 mmHg dan/atau tekanan darah diastoliknya mencapai ≥ 90 mmHg. Hipertensi mempunyai prevalensi yang cukup tinggi di dunia, yakni sekitar 7,5 juta kematian yang terjadi tiap tahunnya dan diprediksi akan terus meningkat hingga 1,56 miliar pada tahun 2025 (Singh dkk., 2017). Menurut survey skrining populasi, terjadi peningkatan prevalensi hipertensi di Indonesia yang mencapai 34,11% pada tahun 2018 apabila dibandingkan pada tahun 2013 yaitu 25,8% yang menandakan adanya peningkatan kematian yang diakibatkan oleh hipertensi (Prihartono dkk., 2022).

Valsartan (VAL) merupakan salah satu obat golongan antagonis selektif reseptor angiotensin II tipe 1 (AT1) yang digunakan untuk pengobatan kardiovaskular seperti hipertensi dan gagal jantung kronis (Mil dkk., 2021). Secara umum, VAL diberikan secara oral dalam bentuk sediaan tablet dan kapsul. Namun, pemberian VAL melalui rute oral mempunyai dua masalah utama yang pertama VAL memiliki kelarutan dalam air yang rendah ($< 0,1$ mg/mL) sehingga mengakibatkan obat ini memiliki bioavailabilitas yang rendah (23-29%) (Himawan dkk., 2022). Masalah yang kedua adalah VAL mengalami *first pass effect* dengan absorpsi yang rendah (10-35%) (Bhosale & Avachat, 2013).

Untuk mengatasi masalah kelarutan yang dimiliki VAL, salah satu alternatif yang dapat dilakukan yaitu pengembangan nanokristal. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Parmar dan Bansal (2021) bentuk nanokristal dari obat dapat digunakan untuk mengatasi masalah kelarutan dan bioavailabilitas. Nanokristal merupakan partikel yang mempunyai ukuran rata-rata dibawah 1000 nm yang distabilkan oleh surfaktan dan/atau polimer yang sesuai. Dibandingkan dengan sistem nanopartikel yang lain, nanokristal memiliki kelebihan seperti jumlah kandungan obat yang tinggi, jumlah surfaktan yang digunakan sedikit serta biaya yang rendah (Parmar & Bansal, 2021).

Seperti yang diutarakan sebelumnya, VAL juga mengalami masalah *first pass effect*, sehingga perubahan rute pemberian VAL perlu dikembangkan. Metode terapi transdermal dipilih karena sistem penghantarannya dapat menyeragamkan konsentrasi plasma, dapat menghindari gejala *first pass metabolism*, dan dapat mengontrol frekuensi penggunaan dosis sehingga obat dapat bekerja pada organ target yang diinginkan serta dapat mengurangi efek samping (Ali & Hanafy, 2017). Sebelumnya VAL telah diformulasikan dalam sediaan transdermal gel, namun gel mempunyai sifat yang mudah terhapus apabila diaplikasikan di kulit. Sehingga, hal tersebut menyebabkan absorpsi obat berkurang (Ahad dkk., 2014). Oleh karena itu perlu dikembangkan sistem transdermal yang lain.

Dalam penghantaran transdermal, senyawa obat akan berdifusi pasif apabila memiliki nilai koefisien partisi ($\log P > 5$). Obat VAL memiliki nilai $\log P$ 5,8, sehingga apabila dihantarkan melalui rute transdermal maka cenderung akan tertahan di kulit (Ruela dkk., 2016). Untuk mengatasi hal tersebut maka sistem penghantaran yang dikembangkan adalah *dissolving microneedle* (DMN) merupakan salah satu jenis penghantaran obat secara transdermal yang terbuat dari polimer *biodegradable* yang dienkapsulasi dengan obat. Kelebihan DMN dibandingkan dengan penghantaran obat yang lain adalah polimer yang ada pada DMN akan larut dalam cairan interstisial sehingga tidak menghasilkan limbah *needle* karena ikut larut ke dalam tubuh (Jung & Jin, 2021). Polimer yang sering digunakan pada pembuatan DMN adalah metil selulosa, polivinil pirolidon K30 (PVP K30 K30) dan natrium karboksimetil selulosa (Na-CMC) atau gula seperti dextrin, galaktosa dan lain sebagainya (Parhi & N, 2019). Penggunaan polimer yang larut dalam air seperti PVP K30 dan Na-CMC dalam sistem DMN mudah larut dan hancur apabila bersentuhan dengan kulit sehingga dapat meningkatkan laju disolusi dan bioavailabilitas obat (Jung & Jin, 2021).

Formulasi DMN dengan menggunakan PVP K30 sebagai polimer tunggal seringkali menghasilkan DMN dengan karakteristik fisik yang kurang baik. *Food and Drug Administration* (FDA) Amerika Serikat telah menyetujui PVP K30 dan Na-CMC sebagai bahan *biodegradable* dan biokompatibel dalam aplikasi biomedik (Zare dkk., 2021). Berdasarkan

penelitian yang dilakukan oleh Zare dkk., (2021), membuktikan bahwa formulasi DMN dengan menggunakan kombinasi polimer PVP K30 dan Na-CMC dapat menghasilkan DMN dengan karakteristik yang baik. Hal tersebut disebabkan karena PVP K30 memiliki karakteristik fisik yang baik untuk diaplikasikan ke dalam kulit dan Na-CMC memiliki laju degradasi yang rendah untuk mengatur disolusi DMN (Zare dkk., 2021).

Berdasarkan uraian diatas maka perlu dilakukan penelitian formulasi DMN dengan menggunakan kombinasi polimer PVP K30 dan Na-CMC untuk menghantarkan nanokristal VAL secara transdermal.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka masalah yang dapat dirumuskan adalah :

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi PVP K30 dan Na-CMC terhadap karakteristik fisik nanokristal VAL dalam DMN ?
2. Bagaimana profil permeasi VAL dalam DMN secara *ex vivo* ?
3. Bagaimana komposisi formula terbaik dari DMN dan nanokristal VAL yang menghasilkan karakteristik fisik dan permeasi yang baik ?

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan penelitian ini yaitu untuk :

1. Mengetahui pengaruh variasi konsentrasi PVP K30 dan Na-CMC terhadap karakteristik fisik nanokristal VAL dalam DMN ?
2. Mengetahui profil permeasi VAL dalam DMN secara *ex vivo* ?

3. Mengetahui komposisi formula terbaik dari DMN dan nanokristal VAL yang menghasilkan karakteristik fisik dan permeasi yang baik ?

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Hipertensi

II.1.1 Definisi

Hipertensi merupakan penyakit kardiovaskular yang didefinisikan sebagai peningkatan darah sistolik hingga ≥ 140 mmHg dan/ atau tekanan darah diastoliknya mencapai ≥ 90 mmHg (Khader dkk., 2019). Hipertensi merupakan salah satu faktor resiko penyebab penyakit kardiovaskular. Penelitian yang dilakukan oleh Mills dkk., (2020) melaporkan bahwa terdapat total 1,38 miliar orang yang menderita hipertensi di tahun 2010.

Studi epidemiologi untuk memperkirakan jumlah kematian akibat hipertensi yang difokuskan pada penyakit kardiovaskular dan penyakit ginjal kronis melaporkan bahwa, setiap tahun terdapat 7,7 hingga 10,4 juta kematian di seluruh dunia akibat hipertensi (Zhou dkk., 2021). Faktor usia, kelebihan berat badan, diet tidak sehat, merokok, kurang olahraga, dan riwayat hipertensi keluarga merupakan faktor risiko utama penyebab hipertensi (Khanam dkk., 2019).

II.1.2 Klasifikasi Hipertensi

Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) klasifikasi hipertensi berdasarkan tekanan darah adalah sebagai berikut :

Tabel 1. Klasifikasi hipertensi

Klasifikasi	Sistolik (mmHg)	Diastolik (mmHg)
Optimal	<120	<80
Normal	<130	<85
<i>High normal</i>	130-139	85-89
Hipertensi Tingkat 1 (<i>mild</i>)	140-159	90-99
Hipertensi Tingkat 2 (<i>moderate</i>)	160-179	100-109
Hipertensi Tingkat 3 (<i>severe</i>)	≥ 180	≥ 110

Klasifikasi hipertensi berdasarkan penyebabnya, antara lain (Katzung dkk., 2017) :

a. Hipertensi Primer

Hipertensi primer merupakan jenis hipertensi yang tidak dapat disembuhkan karena bersifat mendasar pada seseorang. Jenis hipertensi ini disebabkan oleh faktor genetik yang mempengaruhi keseimbangan natrium, pelepasan oksida nitrat dan juga ekskresi aldosterone, steroid adrenal lainnya dan angiotensin.

b. Hipertensi Sekunder

Hipertensi sekunder terjadi pada kurang 10% yang disebabkan oleh penggunaan obat-obat tertentu atau penyebab lain yang dapat meningkatkan tekanan darah. Penyakit yang seringkali ditemui pada penyakit hipertensi sekunder adalah penyakit ginjal kronis atau penyakit renovaskular yang disebabkan disfungsi ginjal.

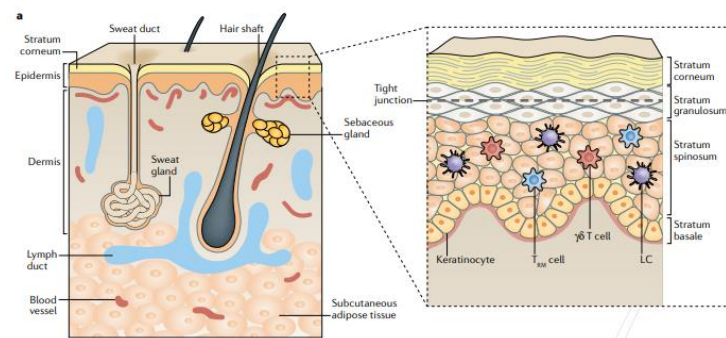
II.2 Kulit

Kulit merupakan organ terluar tubuh yang dapat melindungi dari gangguan fisika, kimia, dan juga mikroba (Kabashima dkk., 2019). Kulit

mempunyai luas $\pm 1,5 \text{ m}^2$ dan berat sekitar 15% dari berat badan manusia (Hasliani, 2019).

II.2.1 Anatomi dan Fisiologi Kulit

Kulit terdiri dari 3 lapisan utama yaitu epidermis, dermis dan hipodermis.



Gambar 1. Anatomi kulit (Kabashima dkk., 2019)

II.2.1.1 Epidermis

Epidermis merupakan lapisan terluar dari kulit dan tipis yang langsung berhubungan dengan lingkungan luar. Pada bagian epidermis terdapat stratum korneum yang terletak pada bagian luar epidermis, stratum granulosum, stratum spinosum dan juga stratum basal pada bagian terdalam epidermis (Kabashima dkk., 2019).

II.2.1.2 Dermis

Dermis merupakan lapisan kulit yang paling tebal diantara 3 lapisan lainnya dan terdapat dibawah lapisan epidermis. Pada lapisan dermis terdapat sel imun bawaan seperti, sel dendritik, makrofag, sel mast, sel $\gamma\delta$ T dan sel limfoid bawaan. (Kabashima dkk., 2019). Selain itu, dermis terdiri dari jaringan ikat yang mengandung serat elastin dan kolagen. Serat

kolagen berfisat fleksibel dan mampu menahan regangan yang berlebih sehingga mencegah kerusakan kulit. Sedangkan serat elastis mampu meregang untuk memungkinkan adanya peregangan otot dan sendi serta mempertahankan tegangan pada kulit normal (Sumiyati dkk., 2021).

II.2.1.2 Hipodermis

Hipodermis merupakan lapisan kulit paling dalam yang terdapat jaringan adiposa. Jaringan adiposa mengandung berbagai sel kekebalan termasuk sel T, sel B, dan makrofag. Selain itu jaringan adiposa memiliki peran penting dalam pertahanan tubuh terhadap *S. aureus* melalui produksi *cathelicidin* yang dapat membunuh bakteri (Kabashima dkk., 2019).

II.3 Penyerapan Obat Melalui Kulit

Penyerapan obat melalui kulit terbagi menjadi dua yaitu difusi pasif dan difusi aktif. Difusi pasif akan mengikuti urutan kinetika yaitu tingkat transfer yang berbanding lurus dengan konsentrasi obat pada penyerapan atau lokasi pengukuran. Pada difusi pasif membran akan berperan secara pasif dalam transfer obat. Kecepatan dari penyerapan obat dipengaruhi oleh sifat fisikokimia obat dan gradien konsentrasi obat di membran. Kekuatan molekul obat bergerak dari cairan gastrointestinal ke darah adalah konsentrasi obat yang terdapat pada cairan gastrointestinal dan aliran darah. Molekul obat yang melalui membran akan menjadi proses yang berkesinambungan dan selalu ada perbedaan gradien konsentrasi yang cukup besar antara saluran pencernaan dan aliran darah karena

perbedaan volume. Transfer obat akan terjadi secara terus menerus untuk mempertahankan konsentrasi berada pada tingkat yang rendah. Sedangkan difusi aktif adalah difusi yang melibatkan membrane dalam proses penyerapannya. Selain itu penggunaan energi juga penting dalam difusi aktif karena diperlukan untuk mentransfer molekul dari konsentrasi rendah ke konsentrasi yang lebih tinggi (Jambhekar dan Breen, 2012).

II.4 Nanokristal

Nanokristal merupakan partikel dengan ukuran rata-rata <1000 nm yang akan stabil dengan penambahan surfaktan dan/atau polimer yang sesuai (Parmar dan Bansal, 2021). Nanokristal adalah salah satu upaya untuk meningkatkan bioavailabilitas pada > 20 produk obat, salah satunya adalah VAL (Permana dkk., 2020). Bentuk nanokristal dapat memperbesar luas permukaan sehingga dapat meningkatkan kelarutan saturasi dan laju pembubaran pada obat hidrofobik. Pendekatan ini telah berhasil diterapkan dalam mengatasi masalah kelarutan pada obat hidrofobik, termasuk *curcumin* dan *budesonide*. Nanokristal dapat dibuat dengan 2 metode yaitu *bottom up* dan *top down*. Dibandingkan dengan metode *bottom up*, metode *top down* dilaporkan lebih mungkin untuk mempertahankan bentuk kristal (Permana dkk., 2021).

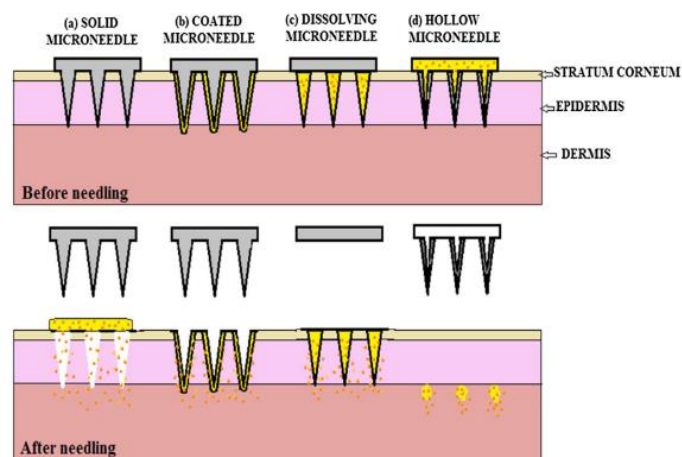
II.5 Penghantaran Transdermal

Penghantaran obat melalui rute transdermal merupakan alternative pemberian obat melalui kulit untuk mencapai efek lokal maupun sistemik. Pemberian obat dengan cara ini memiliki keuntungan seperti, pemberian

obat yang nyaman, mengurangi efek samping yang tidak diinginkan, dapat meningkatkan bioavailabilitas obat, dan dapat mencegah dari gangguan gastrointestinal. Selain itu, sistem penghantaran ini dapat menghindari *first pass effect* di hati serta menghindari kerusakan obat di saluran cerna (Hussain, 2020).

II.6 *Microneedle*

Microneedle (MN) merupakan suatu sistem yang berukuran mikro untuk membuat lubang mikroskopis pada lapisan atas kulit. Jarum pada *microneedle* memiliki panjang 10-2000 μm dan lebar 10-50 μm yang dapat berpenetrasi melalui lapisan epidermis menuju jaringan dermal tanpa rasa sakit. MN saat ini banyak digunakan untuk meningkatkan penghantaran secara transdermal (Jung & Jin, 2021).



Gambar 2. Jenis-jenis MN (Waghule dkk., 2019)

II.6.1 Jenis-Jenis *Microneedle*

II.6.1.1 *Solid Microneedle*

Solid Microneedle seringkali digunakan untuk *pretreatment* kulit dengan membentuk pori-pori berukuran mikrometer sebagai jalur obat

melalui SC. Obat yang telah melalui SC kemudian akan memasuki aliran darah untuk menghasilkan efek sistemik. *Solid Microneedle* memberikan obat melalui kulit dengan difusi pasif (Waghule dkk., 2019).

II.6.1.2 Coated Microneedle

Coated Microneedle merupakan jenis *microneedle* yang dilapisi dengan matriks yang larut dalam air sehingga obat dapat larut dengan cepat ke dalam kulit. Formulasi pelapis yang digunakan untuk membuat *Coated Microneedle* harus membentuk lapisan yang tipis pada permukaan *microneedle* dan dapat mempertahankan daya rekat selama penyimpanan (Jung & Jin, 2021).

II.6.1.3 Dissolving Microneedle

Dissolving Microneedle terbuat dari polimer biodegradable yang dibuat dengan mengenkapsulasi obat dalam polimer. Ketika jarum mikro dimasukkan ke dalam kulit, obat larut dan diserap melalui kulit. Obat yang dilepaskan ke dalam sistem ini membutuhkan waktu yang lama karena harus larut terlebih dahulu (Waghule dkk., 2019).

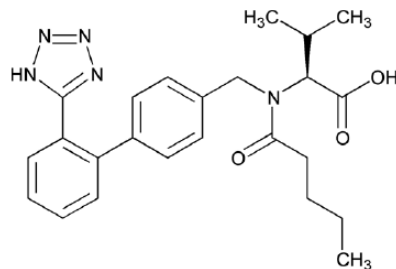
II.6.1.4 Hydrogel Microneedle

Hydrogel microneedles merupakan salah satu jenis *microneedle* yang disiapkan melalui proses ikatan silang dari campuran polimer berair. Terdiri dari jarum skala micron yang disusun pada pelat dasar dan obat akan terkandung pada reservoir yang melekat pada sisi atas pelat dasar. Setelah dimasukkan ke dalam kulit akan menyerap cairan interstisial dari jaringan kulit di bawahnya dan memungkinkan difusi obat dari lapisan

reservoir ke mikrosirkulasi kulit untuk mencapai sirkulasi sistemik (Jung & Jin, 2021).

II.7 Uraian Bahan

II.7.1 Valsartan



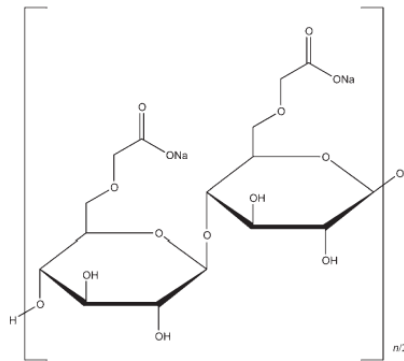
Gambar 3. Struktur Valsartan (Depkes RI, 2020)

Valsartan (VAL) merupakan penghambat reseptor angiotensin II tipe 1 (AT₁) yang sering kali digunakan sebagai obat anti hipertensi, infark miokard, dan juga gagal jantung. VAL dapat memodulasi system *renin-angioten,msin-aldosterone-system* (RAAS) dengan memblokir aktivitas angiotensin II yang mengakibatkan vasodilatasi, penurunan sekresi vasopresin, penurunan produksi dan sekresi aldosteron (Katzung dkk., 2012). VAL merupakan obat yang sering kali diberikan secara oral dalam sediaan tablet dan kapsul. VAL memiliki kelarutan yang rendah dalam air yaitu < 0,1 mg/mL dan permeabilitas membran yang tinggi dengan bioavailabilitas oral yang relatif rendah (23%-39%) (Himawan dkk., 2021).

II.7.2 Natrium Karboksimetilselulosa (Na-CMC)

Natrium Karboksilmetilselulosa (Na-CMC) merupakan turunan selulosa dengan kelarutan air yang sangat baik, terdiri dari kelompok hidrofobik polisakarida dan karboksil hidrofilik. Na-CMC berwarna putih,

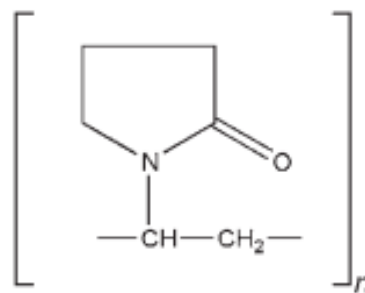
tidak berbau, tidak berasa, dan higroskopis setelah pengeringan. Na-CMC dapat digunakan sebagai bahan pembuat suatu film dan dapat meningkatkan mekanik film tersebut dan sifat anti kelembabannya (Sugiharto, 2021).



Gambar 4. Struktur Na-CMC (Rowe dkk., 2009)

Na-CMC merupakan polimer non-ionik yang memiliki kelarutan dalam air dan merupakan polisakarida linier dari anhydro-glukosa (Rahman, 2021). Na-CMC sering digunakan sebagai bahan campuran biodegradable dengan polimer karena kompatibilitas kimia yang baik serta dapat menghasilkan interaksi yang baik dengan polimer yang dapat meningkatkan mekanik dan tahan kelembaban (Tavares, 2020).

II.7.3 Polivinil Prolidon



Gambar 5. Struktur PVP K30 (Rowe dkk., 2009)

Polivinil pirolidon (PVP K30) memiliki rumus molekul C_6H_9NO dengan nama lain polividon, povidone, polivinilpirolidon, povipharm, kolidon dan plasdon. PVP K30 merupakan zat tambahan yang inert, tidak toksik, dan tidak bersifat antigenic (Rowe, 2009). PVP K30 merupakan polimer non-ionik, tahan suhu, stabil pada pH, biokompatibel, dan dapat menunjukkan afinitas yang kompleks untuk obat hidrofilik dan hidrofobik. PVP K30 aman untuk penggunaan oral, topical, okular, dan dermal dengan memperhatikan berat molekulnya. PVP K30 memiliki berat molekul sebesar 50,000 (Kurakula, 2020).