

**PENGARUH WAKTU PEMANASAN POLIMER  
TERHADAP KARAKTERISTIK FISIK DAN PERMEASI  
*HYDROGEL-FORMING MICRONEEDLE*  
TERINTEGRASI RESERVOIR TABLET KEMPA  
LANGSUNG SILDENAFIL SITRAT**

**THE EFFECT OF POLYMER HEATING TIME ON THE  
PHYSICAL CHARACTERISTICS AND PERMEATION  
OF HYDROGEL-FORMING MICRONEEDLE  
INTEGRATED TABLET RESERVOIR DIRECT  
COMPRESSION OF SILDENAFIL CITRATE**

**ANDI MAQHFIRAH NURUL FITRI  
N011 19 1035**



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

**PENGARUH WAKTU PEMANASAN POLIMER TERHADAP  
KARAKTERISTIK FISIK DAN PERMEASI *HYDROGEL-FORMING*  
*MICRONEEDLE* TERINTEGRASI RESERVOIR TABLET KEMPA  
LANGSUNG SILDENAFIL SITRAT**

**THE EFFECT OF POLYMER HEATING TIME ON THE PHYSICAL  
CHARACTERISTICS AND PERMEATION OF HYDROGEL-FORMING  
MICRONEEDLE INTEGRATED TABLET RESERVOIR DIRECT  
COMPRESSION OF SILDENAFIL CITRATE**

**SKRIPSI**

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

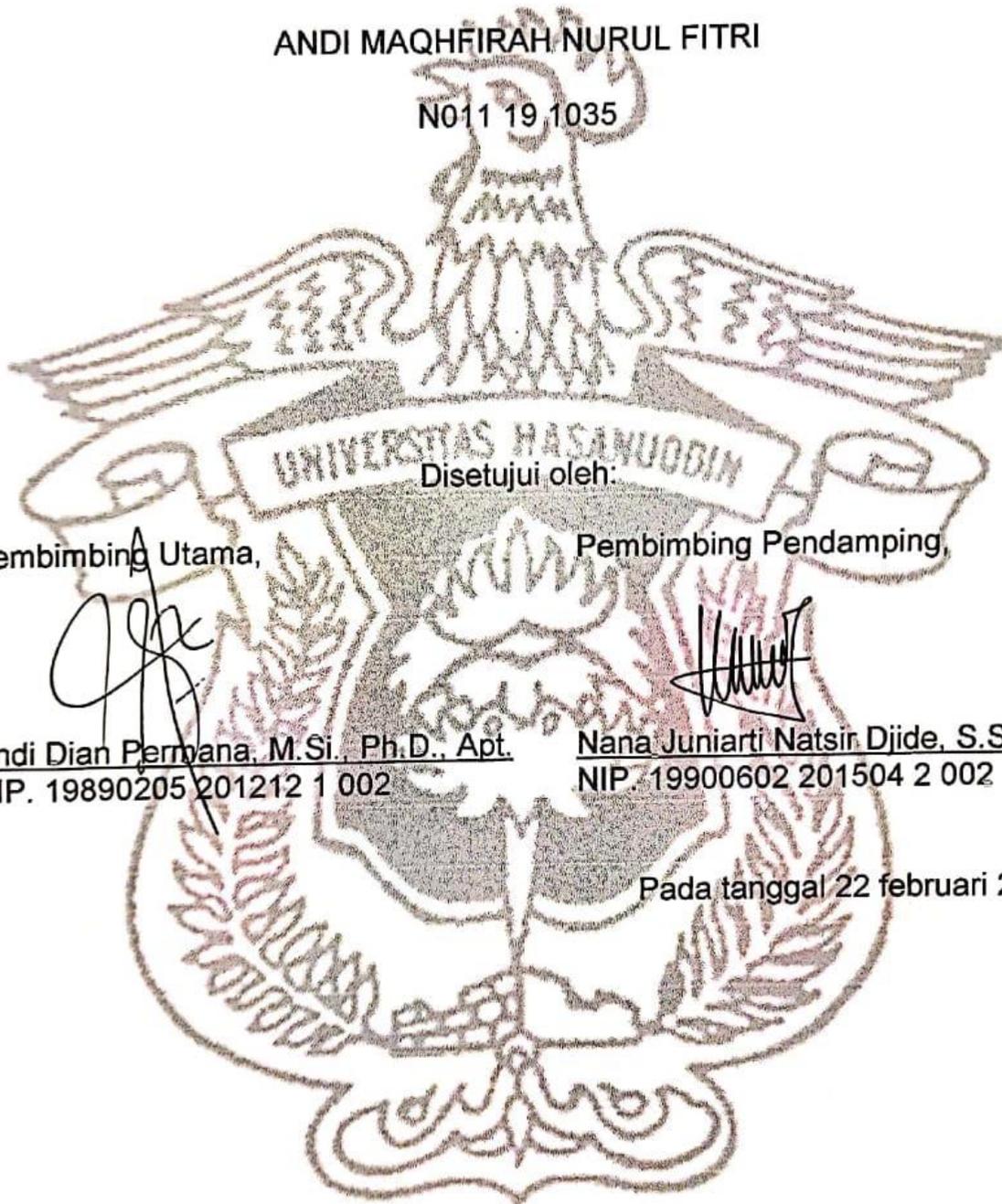
**ANDI MAQHFIRAH NURUL FITRI  
N011 19 1035**

**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
MAKASSAR  
2023**

PENGARUH WAKTU PEMANASAN POLIMER TERHADAP  
KARAKTERISTIK FISIK DAN PERMEASI *HYDROGEL-FORMING*  
*MICRONEEDLE* TERINTEGRASI RESERVOIR TABLET KEMPA  
LANGSUNG SILDENAFIL SITRAT

ANDI MAQHIRAH NURUL FITRI

N011 19 1035



Disetujui oleh:

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

  
Andi Dian Permana, 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 22 februari 2023

**SKRIPSI**  
**PENGARUH WAKTU PEMANASAN POLIMER TERHADAP**  
**KARAKTERISTIK FISIK DAN PERMEASI *HYDROGEL-FORMING***  
***MICRONEEDLE* TERINTEGRASI RESERVOIR TABLET KEMPA**  
**LANGSUNG SILDENAFIL SITRAT**

**THE EFFECT OF POLYMER HEATING TIME ON THE PHYSICAL**  
**CHARACTERISTICS AND PERMEATION OF *HYDROGEL-FORMING***  
***MICRONEEDLE* INTEGRATED TABLET RESERVOIR DIRECT**  
**COMPRESSION OF SILDENAFIL CITRATE**

Disusun dan diajukan oleh:

**ANDI MAQHFIH NURUL FITRI**  
**N011 19 1035**

telah dipertahankan di depan panitia Ujian Skripsi  
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin  
pada tanggal 22 Februari 2023  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

  
Andi Dian Permana, 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 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

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, 22 Februari 2023



menyatakan

Andi Maqfirah Nurul Fitri  
N011 19 1035

## UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini sebagai syarat untuk lulus dan memperoleh gelar sarjana. Penulis menyadari bahwa tanpa adanya bantuan dan dorongan dari berbagai pihak, penyelesaian skripsi ini tidak akan terwujud. Oleh karena itu, dengan ketulusan dan kerendahan hati, penulis mengucapkan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. Bapak Andi Dian Permana S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. selaku pembimbing utama yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan materinya untuk membimbing penulis dengan sabar, tulus, dan ikhlas serta senantiasa memberikan arahan dan nasehat yang membantu dan melatih penulis untuk berkembang, berpikir kritis, dan bertanggungjawab dalam segala hal yang penulis lakukan.
2. Ibu Nana Juniarti Natsir Djide, S.Si., M.Si., Apt. selaku pembimbing pendamping yang telah meluangkan waktu dan tenaganya untuk membimbing penulis dengan tulus, sabar, ikhlas, serta senantiasa memberikan nasehat dan teguran yang bertujuan baik bagi penulis.
3. Ibu Prof. Dr. rer.nat. Marianti A. Manggau, Apt. dan Bapak Dr. Syaharuddin Kasim, M.Si., Apt. selaku penguji yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan nasehat dan saran dalam proses penyelesaian skripsi ini.

4. Kedua orang tua penulis yang tercinta, Bapak Andi Syafiuddin, S.T. dan Ibu Andi Syarifah Muhaeminah, S.Si., M.Si, adik-adik penulis yang tersayang, Daffah, Fathiyah, dan Syasya, serta anggota keluarga lainnya yang selalu memberikan doa, semangat dan dukungan, serta selalu sabar dan perhatian kepada penulis.
5. Saudari Diany Elim selaku sahabat penulis yang telah berbagi beban dan pengalaman yang luar biasa selama proses perkuliahan dan penelitian, selalu ada bagi penulis baik dalam suka maupun duka, serta selalu dengan sabar, ikhlas, dan tulus memberikan dukungan dan bantuan kepada penulis hingga saat ini.
6. Saudara Muhammad Alif Sya'ban Mahfud dan Mesakh Diki Saputra serta saudari Nurul Aisha Fitri Sultan selaku sahabat penulis yang selalu setia menunggu penulis di lab. sampai malam, selalu menemani makan nasi padang, selalu dapat diandalkan, serta dengan tulus dan sabar selalu membantu penulis hingga saat ini.
7. Sahabat-sahabat penulis yang dirindukan, Reskyuni, Nurfadilah, Fika, Azzahra Maghfirah, Elsa Safaruddin, Ilvi Nurul Izzah, dan Putri Karini, yang selalu bersedia mendengarkan keluh-kesah penulis, menjadi tempat bercerita dan penyemangat bagi penulis, serta selalu dengan sabar dan ikhlas mendukung dan mendampingi penulis dari dulu hingga sekarang.
8. Tim Penelitian SC, yaitu Diany Elim, Muhammad Alif Sya'ban Mahfud, Nurul Aisha Fitri Sultan, Nur Afika, dan Hijrah, atas segala kerja keras,

- dukungan, dan bantuan yang diberikan bagi penulis dalam proses penelitian serta atas pengalaman luar biasa selama setahun belakangan.
9. Teman-teman penelitian gelombang 1 dan 2 yang selalu berbagi ilmu dan bantuan kepada penulis dalam menyusun skripsi.
  10. Korps Asisten Farmasetika dan Farset Gemoy yang selalu memberikan dukungan dan bantuan kepada penulis selama menyelesaikan skripsi.
  11. Ibu Sumiati, S.Si., selaku Laboran Laboratorium Farmasetika FFUH, yang dengan tulus dan sabar selalu memberikan dukungan, nasehat, dan saran kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
  12. 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 menyelesaikan penelitian ini.
  13. Semua pihak yang telah membantu dan tidak dapat disebutkan namanya satu per satu.

Semoga Allah SWT. membalas segala kebaikan yang telah diberikan kepada penulis. Penulis berharap agar skripsi ini dapat bermanfaat dan menjadi dasar bagi penelitian-penelitian selanjutnya.

Makassar, 22 Februari 2023

Andi Maqfirah Nurul Fitri

## ABSTRAK

**ANDI MAQHFIK NURUL FITRI.** Pengaruh Waktu Pemanasan Polimer Terhadap Karakteristik Fisik Dan Permeasi Hydrogel-Forming Microneedle Terintegrasi Reservoir Tablet Kempa Langsung Sildenafil Sitrat (dibimbing oleh Andi Dian Permana dan Nana Juniarti Natsir Djide).

Disfungsi ereksi (DE) adalah kelainan respons ereksi pada pria sehingga tidak dapat mempertahankan ereksi untuk kinerja seksual yang memuaskan. Sildenafil sitrat (SS), pengobatan lini pertama DE, tersedia dalam bentuk oral dan injeksi dengan beberapa kelemahan seperti kenyamanan pasien yang buruk dan bioavailabilitas oral yang rendah. Untuk mengatasi kelemahan tersebut, SS dihantarkan secara *transdermal* melalui kombinasi *hydrogel-forming microneedle* (HFM) dan reservoir tablet kempa langsung SS. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh waktu pemanasan terhadap karakteristik fisik dan profil permeasi sistem di atas serta menentukan waktu pemanasan terbaik dalam formulasi HFM melalui pengujian persentase *swelling*, kemampuan penetrasi, kekuatan mekanik, dan uji permeasi *ex vivo*. HFM dibuat menggunakan polivinil alkohol (PVA), polivinil pirolidon (PVP), dan asam sitrat dengan tiga variasi waktu pemanasan yaitu 50 menit (F1), 100 menit (F2), dan 150 menit (F3). Hasil yang diperoleh menunjukkan semakin lama waktu pemanasan, maka HFM yang dihasilkan semakin kuat dari segi kekuatan mekanik dan kemampuan penetrasi namun memiliki persentase pengembangan dan profil permeasi yang rendah, dan begitupun sebaliknya. Waktu pemanasan terbaik yaitu selama 50 menit (F1). HFM F1 memiliki profil *swelling* sebesar  $472,99 \pm 3,14\%$  dan kemampuan insersi yang memadai sehingga dapat dengan kuat menembus lapisan kulit serta mengembang dengan baik untuk memfasilitasi permeasi obat hingga  $12,05 \pm 0,46$  mg atau sekitar 24%.

Kata kunci: *Hydrogel-forming microneedle*, reservoir tablet kempa langsung, sildenafil sitrat, waktu pemanasan polimer

## ABSTRACT

**ANDI MAQHIFIRAH NURUL FITRI.** *The Effect Of Polymer Heating Time On The Physical Characteristics And Permeation Of Hydrogel-Forming Microneedle Integrated With Directly-compressed Sildenafil Citrate's Tablet Reservoir* (supervised by Andi Dian Permana and Nana Juniarti Natsir Djide).

Erectile dysfunction (ED) is a disorder of the erectile response in men resulting in the inability to maintain an erection for satisfactory sexual performance. Sildenafil citrate (SS), a first-line treatment of ED, is available in oral and injectable forms with some drawbacks such as poor patient comfort and low oral bioavailability. Therefore, SS was delivered transdermally through a combination of hydrogel-forming microneedle (HFM) and SS' directly-compressed tablet reservoir. This study aims to determine the effect of heating time on the physical characteristics and permeation profile of the above system and to determine the best heating time in the HFM formulation through the testing of swelling percentage, penetration ability, mechanical strength, and ex vivo permeation study. HFM was prepared using polyvinyl alcohol (PVA), polyvinyl pyrrolidone (PVP), and citric acid with three variations of heating time, namely 50 minutes (F1), 100 minutes (F2), and 150 minutes (F3). The results showed that the longer the heating time, the stronger the resulting HFM in terms of mechanical strength and penetration ability but had a lower swelling percentage and permeation profile, and vice versa. The best HFM's heating time is 50 minutes (F1). HFM F1 has a swelling profile of  $472.99 \pm 3.14\%$  and sufficient insertion capabilities so that it can firmly penetrate the skin layers and expands well to facilitate drug permeation of up to  $12.05 \pm 0.46$  mg or around 24%.

Keywords: Directly-compressed tablet reservoir, *hydrogel forming microneedle*, polymer's heating time, sildenafil citrate

## DAFTAR ISI

	halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
II.1 Disfungsi Ereksi	5
II.2 Sildenafil Sitrat	6
II.3 Kulit	8
II.4 <i>Hydrogel-forming Microneedle</i>	10
II.5 Reservoir Tablet Kempa Langsung	12
II.6 Uraian Bahan	13
II.6.1 Polivinil alkohol	13
II.6.2 Polivinil pirolidon	14

II.6.3 Asam Sitrat	16
BAB III METODE PENELITIAN	17
III.1 Alat dan Bahan	17
III.2 Metode Kerja	17
III.2.1 Analisis Sildenafil Sitrat dengan Spektrofotometer UV-Vis	17
III.2.1.1 Pembuatan Larutan Stok Sildenafil Sitrat	17
III.2.1.2 Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum	18
III.2.1.3 Pembuatan Kurva Baku Sildenafil Sitrat	18
III.2.2 Formulasi <i>Film</i> Hidrogel	18
III.2.3 Uji <i>Swelling Film</i> Hidrogel	19
III.2.4 Pembuatan <i>Hydrogel-forming Microneedle</i> (HFM)	20
III.2.5 Uji Kemampuan Penetrasi HFM	20
III.2.6 Uji Kekuatan Mekanik HFM	20
III.2.7 Uji Permeasi secara <i>Ex vivo</i>	21
III.2.8 Analisis Data, Pembahasan, dan Penarikan Kesimpulan	22
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	23
IV.1 Uji <i>Swelling</i>	24
IV.2 Uji Kemampuan Penetrasi	26
IV.3 Uji Kekuatan Mekanik	27
IV.4 Uji Permeasi <i>Ex vivo</i>	29
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	33
V.1 Kesimpulan	33
V.2 Saran	33

DAFTAR PUSTAKA	35
LAMPIRAN	43

## DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
1. Komposisi formula <i>film</i> hidrogel	19
2. Model kinetika pelepasan SS	31
3. Data absorbansi kurva baku SS dalam PBS + polisorbat 80 2%	44
4. Data hasil uji swelling <i>film</i> hidrogel	45
5. Data hasil uji kemampuan penetrasi HFM	47
6. Data hasil uji kekuatan mekanik HFM	48
7. Data hasil uji permeasi F1	50
8. Data hasil uji permeasi F2	53
9. Data hasil uji permeasi F3	56
10. Data fluks permeasi <i>ex vivo</i> pada jam ke-24	59

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Struktur kimia sildenafil sitrat	6
2. Mekanisme kerja sildenafil dalam penanganan DE	7
3. Representasi mikroadatomi kulit	9
4. Jenis-jenis <i>microneedle</i>	11
5. Mekanisme kerja HFM yang terintegrasi dengan reservoir tablet kempa langsung	12
6. Reservoir tablet kempa langsung sildenafil sitrat	13
7. Struktur kimia PVA	13
8. Struktur kimia PVP	15
9. Struktur kimia asam sitrat	16
10. Skema sel difusi Franz untuk uji permeasi secara ex vivo	22
11. Grafik persentase <i>swelling</i> HFM	25
12. Grafik kemampuan penetrasi HFM	26
13. Diagram uji kekuatan mekanik, serta penampakan representatif HFM sebelum dan sesudah kompresi	28
14. Grafik uji permeasi ex vivo, penampakan HFM di bawah mikroskop pada perbesaran 4x sebelum dan setelah uji permeasi, serta penampakan makroskopis HFM sebelum dan setelah uji permeasi	29
15. Panjang gelombang maksimum sildenafil sitrat dan kurva baku sildenafil sitrat dalam PBS + Polisorbit 80 2%	44
16. Analisis menggunakan Spektrofotometer UV-Vis	85

17. Pencetakan <i>film</i> hidrogel	85
18. <i>Film</i> hidrogel	85
19. <i>Film</i> hidrogel setelah <i>crosslink</i>	85
20. Uji <i>swelling film</i> hidrogel	85
21. <i>Swelling</i> 24 jam	85
22. Menyiapkan cetakan <i>microneedle</i>	86
23. Cetakan <i>microneedle</i>	86
24. <i>Microneedle</i> siap dikeringkan	86
25. Pencetakan <i>microneedle</i>	86
26. Pengeringan <i>microneedle</i>	86
27. <i>Microneedle</i> setelah <i>crosslink</i>	86
28. Uji kemampuan penetrasi	86
29. Pengaturan uji kemampuan penetrasi	87
30. Uji kekuatan mekanik	87
31. Preparasi kulit sebelum uji <i>ex vivo</i>	87
32. Pencucian kulit	87
33. Reservoir tablet kempa langsung	87
34. Tampilan kompartemen donor	87
35. Pengujian <i>ex vivo</i>	88
36. Pencuplikan dan penggantian media pada uji <i>ex vivo</i>	88

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Skema Kerja	43
2. Panjang Gelombang Maksimum dan Kurva Baku	44
3. Tabel data hasil uji dan perhitungan	45
4. Hasil Uji Statistik Menggunakan Software IBM SPSS®	61
5. Hasil Uji Kinetika Pelepasan Obat Menggunakan <i>add-ins</i> Microsoft Excel (Ddsolver®)	74
6. Dokumentasi	85

# BAB I

## PENDAHULUAN

### I.1 Latar belakang

Disfungsi ereksi (DE) merupakan kelainan komponen respons ereksi pada pria yang berujung pada ketidakmampuan untuk mencapai atau mempertahankan ereksi yang cukup untuk kinerja seksual yang memuaskan (McCabe *et al.*, 2016). Prevalensi DE di Indonesia yaitu sebesar 11% (Park *et al.*, 2011). DE berdampak besar pada kualitas hidup penderita bahkan menyebabkan kehilangan kepercayaan diri dan depresi (Birowo *et al.*, 2019). Dalam penanganan DE, obat inhibitor *phosphodiesterase-5* (PDE5), seperti sildenafil sitrat (SS), dikenal karena kemanjuran, kemudahan penggunaan, dan efek samping yang minimal (Wang *et al.*, 2021). Saat ini, SS tersedia dalam sediaan oral maupun injeksi (Graziano *et al.*, 2017). Namun, pemberian SS secara oral memiliki kelemahan seperti bioavailabilitas yang rendah akibat metabolisme lintas pertama serta onset kerja yang lambat (Alali *et al.*, 2021; Jung *et al.*, 2011). Adapun penggunaannya secara injeksi dapat memberi rasa sakit, menimbulkan perasaan takut dan cemas pada pasien, serta risiko infeksi pada tempat pengaplikasian (Cheung & Das, 2016).

Beberapa penelitian telah mengembangkan sistem penghantaran SS secara *transdermal* yang tidak mengalami metabolisme lintas pertama, nyaman saat diaplikasikan, dan memungkinkan pelepasan obat yang berkelanjutan. (Badr-Eldin & Ahmed, 2016). Namun, penghantarannya dapat

terhalang oleh stratum korneum (Dharadhar *et al.*, 2019). Oleh karena itu, sediaan *microneedles* dapat menjadi solusi. *Microneedles* merupakan jarum berukuran 100 hingga 1000  $\mu\text{m}$  yang mampu menembus stratum korneum untuk menghantarkan obat secara efektif tanpa mencapai ujung saraf sehingga tidak menimbulkan rasa sakit (Ye *et al.*, 2018; Jung & Jin, 2021).

Di antara jenis *microneedles* yang ada, *hydrogel-forming microneedles* (HFM) memiliki kapasitas muat yang paling tinggi dengan laju pelepasan yang dapat disesuaikan serta tidak meninggalkan residu polimer atau zat berpotensi toksik (Cheung & Das, 2016; Turner *et al.*, 2020). HFM dapat digunakan dengan memasukkan obat ke dalam reservoir terpisah yang dilekatkan di atas HFM (Turner *et al.*, 2021). Reservoir tablet kempa langsung dapat mengatasi kelarutan obat yang buruk serta memiliki keuntungan yaitu metode pembuatan yang praktis, cepat, dan sederhana (Pattekari & Kulkarni, 2017; Miranda *et al.*, 2018) (Anjani *et al.*, 2021). Setelah pengaplikasian pada kulit, HFM akan menyerap cairan interstisial jaringan kulit sehingga menyebabkan matriks hidrogel mengembang dan memicu difusi molekul obat dari reservoir ke dalam lapisan kulit (Turner *et al.*, 2021; McAlister *et al.*, 2021).

HFM dibuat melalui proses ikatan silang dari campuran polimer yang membentuk matriks hidrogel (Anjani *et al.*, 2021). PVA adalah polimer inert dengan gugus hidroksil berulang yang ideal untuk ikatan silang fisika dan kimia (Demir *et al.*, 2013). Hidrogel berbasis PVA memiliki toksisitas yang rendah, penyerapan air yang tinggi, serta sifat mekanik dan biokompatibilitas yang baik (Daza Agudelo *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2021). Asam sitrat digunakan sebagai

agen pengikat silang karena murah, tidak beracun, hidrofilik, dan merupakan bahan organik alami dengan gugus 3-OH yang dapat membentuk jaringan di sebagian besar sediaan hidrogel (Gyawali *et al.*, 2010). Menurut penelitian, asam sitrat telah terbukti membentuk ikatan hidrogen untuk meningkatkan pengembangan air dan stabilitas termal, serta memiliki situs pengikatan ikatan hidrogen (Reddy & Yang, 2010; Stone *et al.*, 2013). Penambahan PVP dalam formula bertujuan untuk memberikan struktur (*backbone*) pada HFM (Yang *et al.*, 2021). Kombinasi PVA, PVP, dan asam sitrat dapat meningkatkan kekuatan mekanik dan profil mengembang pada HFM (Tekko *et al.*, 2020).

Selain jenis polimernya, profil mengembang HFM juga dipengaruhi oleh waktu pemanasan (Raj *et al.*, 2009). Proses pemanasan berperan penting dalam reaksi ikatan silang antara asam sitrat dengan gugus hidroksil dalam PVA (Truong *et al.*, 2017). Menurut penelitian Kabiri *et al.* (2008), pemanasan pada hidrogel dapat meningkatkan kapasitas pengembangan matriks karena mengurangi ikatan silang yang terjadi antar polimer. Dalam penelitian lain, dilaporkan adanya penurunan rasio pengembangan matriks hidrogel seiring peningkatan waktu pemanasan pada proses ikatan silang PVA dan karaginan (Rahmi *et al.*, 2020). Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh waktu pemanasan polimer terhadap karakteristik fisik dan permeasi *hydrogel-forming microneedle* terintegrasi reservoir tablet kempa langsung sildenafil sitrat.

## **I.2 Rumusan masalah**

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

1. Bagaimana pengaruh waktu pemanasan terhadap karakteristik fisik dan profil permeasi *hydrogel-forming microneedle* terintegrasi reservoir tablet kempa langsung sildenafil sitrat?
2. Berapa lama waktu pemanasan yang terbaik untuk *hydrogel-forming microneedle* terintegrasi reservoir tablet kempa langsung sildenafil?

## **I.3 Tujuan penelitian**

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

1. Untuk mengetahui bagaimana pengaruh waktu pemanasan terhadap karakteristik fisik dan profil permeasi *hydrogel-forming microneedle* terintegrasi reservoir tablet kempa langsung sildenafil sitrat.
2. Untuk menentukan berapa lama waktu pemanasan yang terbaik untuk *hydrogel-forming microneedle* terintegrasi reservoir tablet kempa langsung sildenafil sitrat.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

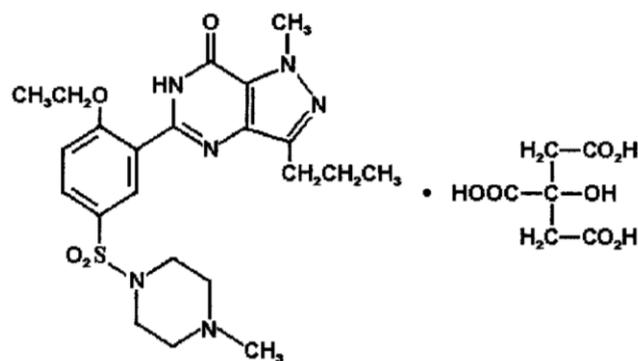
#### **II.1 Disfungsi ereksi**

Disfungsi ereksi (DE) merupakan salah satu kondisi kelainan seksual pada pria yang melibatkan perubahan pada salah satu komponen respons ereksi. DE didefinisikan sebagai ketidakmampuan untuk mencapai atau mempertahankan ereksi yang cukup untuk kinerja seksual yang memuaskan (McCabe *et al.*, 2016). Menurut Park *et al.* (2011), prevalensi DE di Asia sangat beragam, yaitu dalam rentang 2% hingga 81.8% dengan kisaran 11% dilaporkan di Indonesia. DE memengaruhi hingga 150 juta pria di seluruh dunia serta diperkirakan akan meningkat hingga 322 juta pria pada tahun 2025 (Yafi *et al.*, 2016; Kessler *et al.*, 2019).

DE dapat disebabkan oleh gangguan psikologis, neurologis, hormonal, arteri, atau dari kombinasi faktor-faktor tersebut (Lue, 2000). Meskipun secara umum disfungsi ereksi dianggap tidak mengancam jiwa, kondisi ini penting untuk ditangani karena berdampak besar pada kualitas hidup penderita dengan salah satu konsekuensinya yaitu kehilangan kepercayaan diri atau bahkan depresi (Birowo *et al.*, 2019). Dari sudut pandang klinis, disfungsi ereksi seringkali mendahului kejadian kardiovaskular dan dapat digunakan sebagai penanda awal untuk mengidentifikasi pria yang berisiko tinggi terkena penyakit kardiovaskular (Gandaglia *et al.*, 2014). Terdapat beberapa penyakit yang berkaitan dengan DE, seperti penyakit kardiovaskular dan hipertensi

yang menyebabkan penyempitan dan penumpukan plak arteri, sehingga aliran darah yang penting untuk ereksi berkurang (Randrup *et al.*, 2015). Selain itu, disfungsi ereksi dapat menjadi pertanda kondisi lain yang tidak terdiagnosis seperti hiperkolesterolemia dan diabetes mellitus (Mobley *et al.*, 2017).

## II.2 Sildenafil sitrat

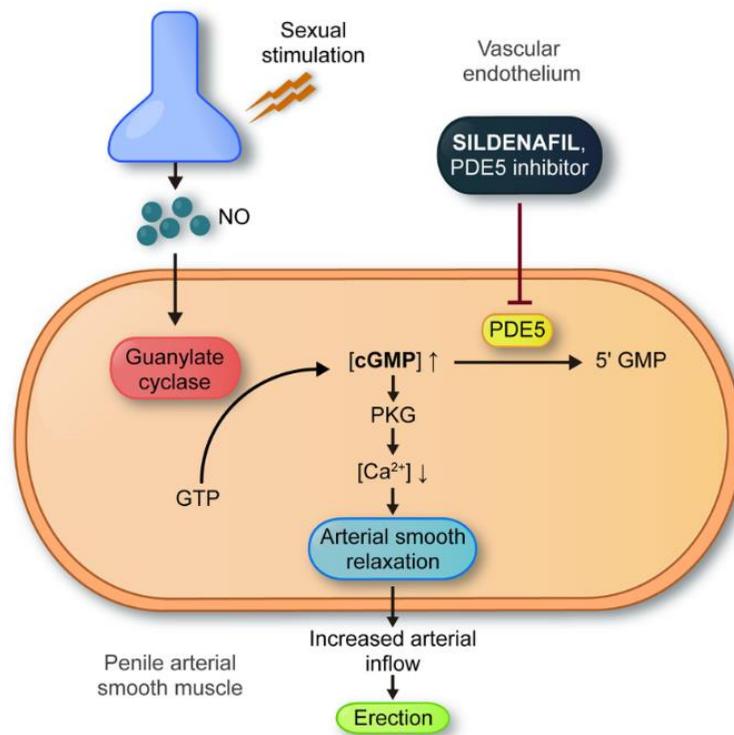


Gambar 1. Struktur kimia sildenafil sitrat (Melnikov *et al.*, 2003)

Sildenafil sitrat ( $C_{28}H_{38}N_6O_{11}S$ ) (SS) adalah obat basa lemah. Serbuk kristal putihnya memiliki berat molekul 666,70 dan kelarutan 3,5 mg/ml dalam air atau tergolong dalam zat yang sukar larut dalam air (Akula & Lakshmi, 2018). Struktur SS dapat dilihat pada Gambar 1. SS memiliki berat molekul sebesar 475 Da, nilai log P sebesar 2,5, dan pKa sebesar 7,2 (Loftsson, 2015). SS tergolong ke dalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II, yaitu obat dengan kelarutan buruk namun memiliki permeabilitas yang baik (Miranda *et al.*, 2018).

SS adalah salah satu obat golongan inhibitor *phosphodiesterase-5* (PDE5) yang menjadi terapi oral lini pertama untuk penanganan disfungsi ereksi (Wang *et al.*, 2021). SS bekerja pada jalur siklik guanosin monofosfat (cGMP) di corpora cavernosa, jaringan ereksi penis (Graziano *et al.*, 2017).

Saat terjadi stimulasi seksual, nitrat oksida (NO) akan berikatan dengan guanylyl cyclase sehingga mengubah guanosisin 5'-trifosfat (GTP) menjadi cGMP. SS memblokir degradasi cGMP melalui penghambatan pada enzim PDE5. Akibatnya, akumulasi cGMP menyebabkan penurunan kadar kalsium intraseluler sehingga meningkatkan aliran arteri penis (Gambar 2) (Cruz-Burgos *et al.*, 2021). SS tersedia dalam bentuk tablet salut selaput, tablet *orodispersible*, serbuk untuk suspensi oral, dan larutan untuk injeksi. Dosis terapeutiknya berkisar antara 10 hingga 100 mg/hari dan dapat ditoleransi dengan baik (Mehrotra *et al.*, 2007).



**Gambar 2. Mekanisme kerja sildenafil dalam penanganan DE** (Cruz-Burgos *et al.*, 2021)

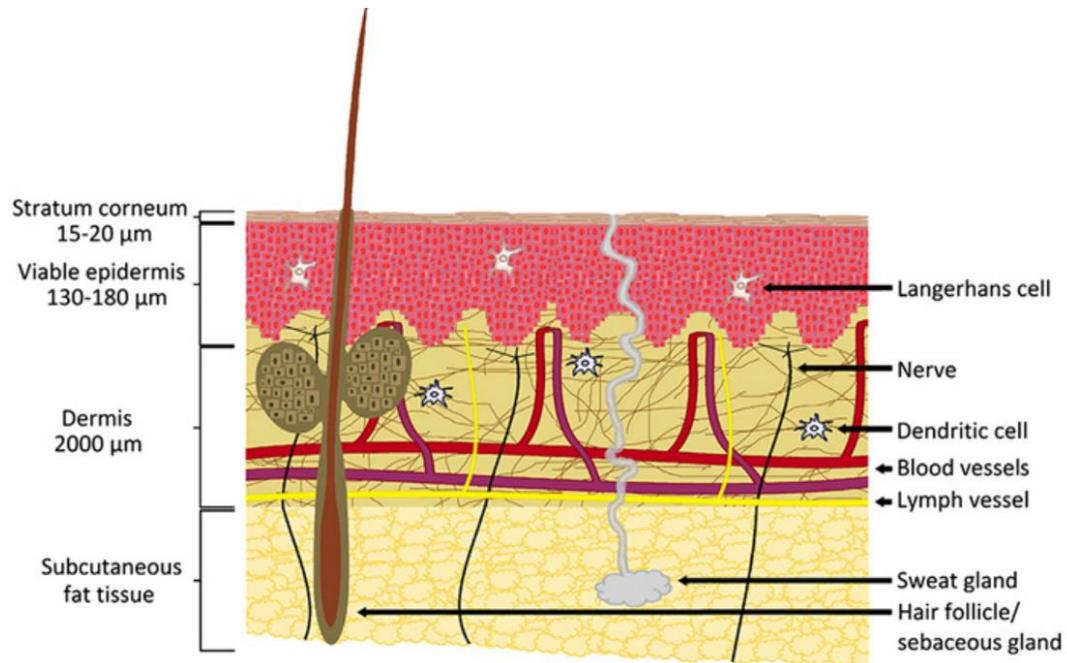
SS memiliki bioavailabilitas oral absolut sekitar 40% dan mengalami metabolisme lintas pertama di hati oleh enzim sitokrom P450 isozim mikrosomal 3A4 (jalur utama) dan 2C9 (jalur minor) (Nichols *et al.*, 2002).

Ketika sildenafil diberikan secara oral kepada sukarelawan sehat, sildenafil dengan cepat diserap dan dimetabolisme, dengan konsentrasi plasma maksimum dicapai dalam 1 jam dan waktu paruh terminal antara 3-6 jam (Muirhead *et al.*, 2002). Metabolit primer dari SS adalah N-desmethyl sildenafil, UK-103, 320, yang memiliki profil spesifisitas PDE-5 yang serupa, namun dengan potensi setengah dari SS. Selain itu, setelah pemberian oral, konsentrasi plasma mencapai sekitar 40-50% dari SS (Graziano *et al.*, 2017). Sildenafil memiliki volume distribusi 105 L, yang menunjukkan pengikatan jaringan yang luas karena sildenafil memiliki pengikatan protein plasma sekitar 96% (Park *et al.*, 2019).

### **II.3 Kulit**

Kulit adalah organ terbesar dalam tubuh manusia dan memiliki banyak fungsi vital seperti perlindungan dari zat fisika, kimia, dan biologis eksternal, serta pencegahan kehilangan air berlebih dari tubuh (termoregulasi) (Kolarsick *et al.*, 2006). Kulit tersusun atas tiga lapisan yaitu epidermis, dermis, dan hipodermis (Wong *et al.*, 2016). Lapisan epidermis adalah lapisan terluar dari kulit yang terdiri dari beberapa lapis jaringan epitel. Lapisan epidermis tidak memiliki pembuluh darah sehingga nutrisi yang diberikan agar lapisan ini tetap hidup berasal dari lapisan di bawahnya (Kolarsick *et al.*, 2006). Lapisan epidermis terdiri dari stratum basale (bagian terdalam dari epidermis), stratum spinosum, stratum granulosum, stratum lucidum, dan stratum korneum (bagian paling dangkal dari epidermis). Sifat perlindungan kulit difasilitasi oleh stratum korneum (ketebalan 15-20  $\mu\text{m}$ ), untuk fungsi penghalang yang tepat

karena mempersulit senyawa asing, termasuk obat-obatan, untuk menembus kulit (Alkilani *et al.*, 2015).



**Gambar 3. Representasi mikroanatomi kulit** (Maaden *et al.*, 2012)

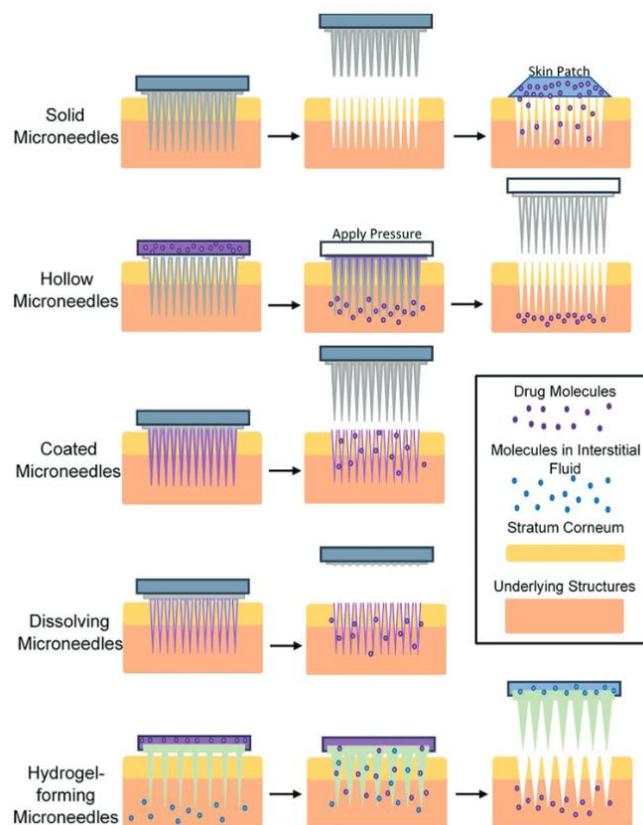
Lapisan tengah, dermis, terhubung ke epidermis pada tingkat membran dasar dan terdiri dari dua lapisan jaringan ikat, yaitu lapisan papiler dan retikuler. Lapisan papiler adalah lapisan atas, lebih tipis, terdiri dari jaringan ikat longgar dan epidermis kontak. Lapisan retikuler adalah lapisan yang lebih dalam, lebih tebal, dan terdiri dari jaringan ikat padat/bundel serat kolagen (Yousef *et al.*, 2022). Dermis memiliki ketebalan sekitar 2-3 mm dan jarak antara stratum korneum menuju dermis yaitu sekitar 130-180  $\mu\text{m}$  (Gambar 3) (Maaden *et al.*, 2012). Pembuluh darah yang ditemukan di dermis memberikan nutrisi baik untuk dermis dan epidermis. Saraf, makrofag dan pembuluh limfatik juga terdapat pada lapisan dermis (Wong *et al.*, 2016).

Lapisan hipodermis atau subkutan merupakan lapisan kulit yang paling dalam dan terdiri dari jaringan sel lemak yang berbatasan langsung dengan otot dan tulang. Sel-sel lemak penghuni hipodermis menyumbang sekitar 50% lemak tubuh dengan sel-sel utama hipodermis lainnya yang terdiri dari fibroblas dan makrofag (McLennan *et al.*, 2005). Oleh karena itu, fungsi utama dari hipodermis adalah perlindungan terhadap serangan fisik, insulasi panas, serta pendukung konduktansi sinyal vaskular dan saraf kulit (Kolarsick *et al.*, 2006).

#### **II.4 Hydrogel-Forming microneedle**

Dalam penghantaran secara *transdermal*, *microneedle* (MN) dapat menjadi solusi untuk mengatasi masalah penetrasi stratum korneum yang terasosiasi dengan penggunaan sediaan *transdermal* lain seperti *patch* dan gel. *Microneedles* merupakan jarum berukuran 100 hingga 1000  $\mu\text{m}$  yang mampu menembus stratum korneum untuk menghantarkan obat secara *transdermal* dengan efektif tanpa mencapai ujung saraf sehingga tidak menimbulkan rasa sakit (Ye *et al.*, 2018; Jung & Jin, 2021). Diantara jenis *microneedle* yang tersedia saat ini (Gambar 4), *hydrogel-forming microneedle* merupakan bentuk terbaru yang mengatasi keterbatasan bentuk-bentuk *microneedle* sebelumnya. HFM dapat mengatasi masalah biokompatibilitas MN silikon atau logam yang berpotensi toksik, karena HFM dibuat dengan bahan yang *biodegradable* (Cheung & Das, 2016). Selain itu, pembuatan HFM lebih mudah dibandingkan dengan MN yang lain karena tidak ada risiko patah seperti pada *hollow microneedle* (Donnelly *et al.*, 2012). HFM memiliki

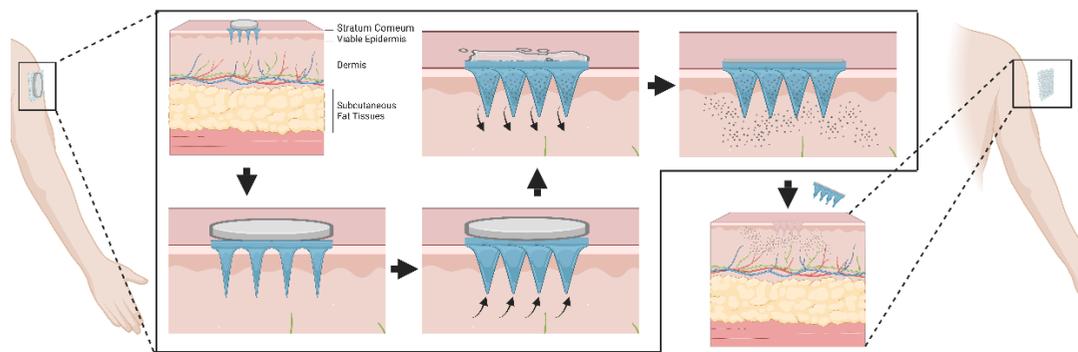
kapasitas pemuatan obat yang lebih tinggi dan tingkat pelepasan obat yang dapat disesuaikan. Faktor-faktor ini seringkali terkait langsung dengan rasio pengikatan silang polimer yang tidak dapat dengan mudah dikontrol dalam bentuk MN konvensional serta pemanfaatan reservoir yang diletakkan di bagian atas HFM (Xu *et al.*, 2021).



**Gambar 4. Jenis-jenis microneedle** (Turner *et al.*, 2020)

Mekanisme kerja dari HFM dapat dilihat pada Gambar 5. Setelah dimasukkan ke kulit, HFMs akan menyerap cairan interstisial jaringan kulit sehingga matriks hidrogel mengembang. Melalui jalur osmotik ke reservoir yang mengandung obat, air yang diserap menyebabkan *reservoir* larut/hancur. Hal ini kemudian memicu difusi molekul obat dari reservoir menuruni gradien konsentrasinya menuju matriks hidrogel lalu ke dalam lapisan kulit yang

akhirnya akan mencapai sirkulasi sistemik (McAlister *et al.*, 2021). Meskipun secara internal HFM mendukung penghantaran obat yang hidrofilik, obat hidrofobik seperti sildenafil sitrat tetap dapat dihantarkan dengan menggunakan teknik *solubility enhancer* yang sesuai (Volpe-Zanutto *et al.*, 2022). Beberapa penelitian yang telah dilakukan juga telah membuktikan keberhasilan HFM untuk penghantaran metformin, glabridin, dan obat-obat lainnya secara transdermal (Pan *et al.*, 2022; Migdadi *et al.*, 2018; Anjani *et al.*, 2021; McAlister *et al.*, 2021).



**Gambar 5. Mekanisme kerja HFM yang terintegrasi dengan reservoir tablet kempa langsung (dibuat menggunakan [website Biorender.com](http://www.biorender.com))**

## II.5 Reservoir tablet kempa langsung

Dalam sistem penghantaran secara transdermal, obat dapat disimpan dalam suatu reservoir yang dilarutkan dalam basis cairan atau gel (tipe matriks) atau bahkan padatan (Alkilani *et al.*, 2015). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Pattekari dan Kulkarni (2017), penggabungan obat golongan BCS kelas II dengan superdisintegran dalam formulasi tablet meningkatkan kelarutan partikel obat serta profil disolusi secara *in vitro* (Gambar 6). Dengan demikian, untuk meningkatkan kelarutan serta profil pelepasan sildenafil sitrat, digunakan reservoir tablet kempa langsung dengan

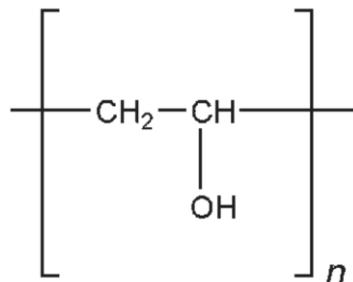
tambahan superdisintegran sebagai strategi peningkat kelarutan obat. Sebagai reservoir, tablet kempa langsung memiliki keuntungan dibandingkan dengan *lyophilised reservoirs* maupun *solid reservoirs* karena metode pembuatan *reservoir* tablet kempa langsung praktis lebih cepat dan sederhana (Anjani *et al.*, 2021). Selain itu, *reservoir* ini hanya membutuhkan sedikit air untuk terdisolusi secara cepat, sehingga cocok dengan sediaan HFMs karena jumlah media air yang disediakan oleh susunan HFMs ketika mengembang cukup terbatas (Donnelly *et al.*, 2014).



Gambar 6. Reservoir tablet kempa langsung sildenafil sitrat

## II.6 Uraian Bahan

### II.6.1 Polivinil alkohol



Gambar 7. Struktur kimia PVA (Rowe *et al.*, 2009)

Polivinil alkohol (PVA)  $((\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_n)$  adalah polimer sintetik berwarna putih dan berbentuk seperti granul. PVA adalah polimer sintetik semikristalin (Gambar 7) yang larut dalam air, sedikit larut dalam etanol dan tidak larut

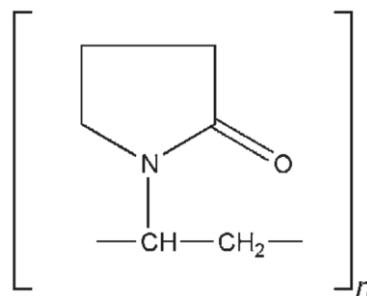
dalam pelarut organik lainnya (Kadajji & Betageri, 2011) PVA tidak berasa, tidak berbau, memiliki sifat mekanik yang baik, kemampuan tinggi untuk membentuk film, serta biodegradabilitas yang baik dalam jaringan dan cairan manusia (Marin *et al.*, 2014). PVA memiliki bobot molekul yang bervariasi, yaitu berkisar antara 20.000-400.000 Da. PVA memiliki titik lebur sekitar 180-190°C yang disertai dengan hidrolisis sebagian, dan akan terhidrolisis sempurna pada suhu 230°C (Marin *et al.*, 2014). Pada suhu di atas 100°C, PVA akan mengalami perubahan warna menjadi kekuningan dan akan semakin gelap pada suhu 150°C atau di atasnya, serta akan terdegradasi pada suhu sekitar 200°C (Rowe, *et al.*, 2009).

PVA adalah polimer biodegradable, dan degradabilitasnya ditingkatkan melalui hidrolisis karena adanya gugus hidroksil pada atom karbon (Birck *et al.*, 2014) Untuk memberikan ketahanan air yang lebih tinggi, PVA harus diikat silang secara kimia menggunakan aldehida, asam karboksilat, dan anhidrida untuk membuatnya tahan terhadap air karena hidrofilitasnya dan untuk meningkatkan kekuatan mekanik dan sifat termalnya (Kamoun *et al.*, 2015). PVA juga merupakan polimer yang tidak toksik dan biokompatibel sehingga telah banyak digunakan dalam formulasi-formulasi obat dan alat-alat biomedis seperti gel penyembuh luka, lensa kontak, dan microneedle (Massarelli *et al.*, 2021; Yusong *et al.*, 2015; Pan *et al.*, 2022).

### **II.6.2 Polivinil pirolidon**

Polivinil pirolidon (PVP)  $((C_6H_9NO)_n)$  memiliki wujud berupa serbuk halus higroskopik berwarna putih atau keputihan. PVP larut dalam air, etanol,

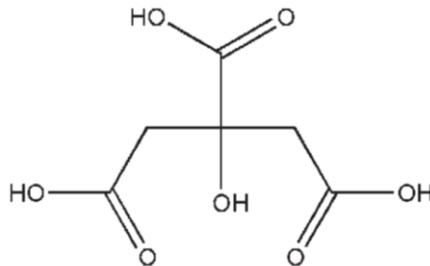
metanol, kloroform, asam, dan amina namun tidak larut dalam eter, hidrokarbon, beberapa ester, beberapa keton, dan minyak mineral (Kurakula & Rao, 2020). PVP tersedia dalam berbagai bobot molekul berbeda yang biasanya ditandai dengan nilai K. Nilai K pada PVP berkisar antara 12 hingga 120 dengan bobot molekul 2.500-3.000.000 Da. Pada penelitian ini, PVP yang digunakan adalah PVP K30 dengan bobot molekul sekitar 50.000 Da (Rowe *et al.*, 2009).



**Gambar 8. Struktur kimia PVP** (Rowe *et al.*, 2009)

PVP tidak beracun, non-ionik, inert, tahan suhu, pH-stabil, biokompatibel, dan menunjukkan afinitas kompleks untuk obat hidrofilik dan hidrofobik (Yang *et al.*, 2021). Dalam formulasi sediaan film atau *patch*, PVP telah banyak digunakan dan menunjukkan kemampuan yang sangat baik dalam membentuk film (Franco and de Marco, 2020). PVP digunakan sebagai bahan yang dapat meningkatkan kemampuan insersi dari HFM (Tekko *et al.*, 2020). Selain itu PVP juga memiliki kemampuan untuk meningkatkan kekuatan mekanik suatu sediaan, terutama jika dikombinasikan dengan PVA dan melalui proses *crosslink* secara fisika (Zheng *et al.*, 2009).

### II.6.3 Asam sitrat



**Gambar 9. Struktur kimia asam sitrat** (Rowe *et al.*, 2009)

Asam sitrat ( $C_6H_8O_7$ ) merupakan salah satu jenis asam trikarboksilat yang memiliki wujud berupa bubuk kristal berwarna putih dengan nilai pK 3,14, 4,77 dan 6,39 (untuk setiap gugus karboksilat) (Sun, 2005). Asam sitrat tidak berbau, sangat larut dalam air (62,07% pada 25°C), dan sedikit higroskopis. Dari sudut pandang lingkungan, asam sitrat cepat terdegradasi di permukaan air dan tidak menimbulkan bahaya bagi lingkungan atau kesehatan manusia (Ciriminna *et al.*, 2017). Asam sitrat berhasil diterapkan untuk mengikat silang banyak bahan lain, termasuk serat protein *ultrafine* untuk aplikasi biomedis dan poliol untuk membuat film biodegradable yang cocok misalnya untuk kemasan ramah lingkungan (Reddy & Yang, 2010).

Dalam penelitian ini, asam sitrat digunakan sebagai agen pengikat silang karena murah, tidak beracun, hidrofilik, dan merupakan bahan organik alami dengan gugus 3-OH yang dapat membentuk jaringan di sebagian besar sediaan hidrogel (Gyawali *et al.*, 2010). Menurut penelitian, asam sitrat telah terbukti membentuk ikatan hidrogen untuk meningkatkan pengembangan air dan stabilitas termal, serta memiliki situs pengikatan (Yang, 2010; Stone *et al.*, 2013).