

**PENGARUH KONSENTRASI PVP TERHADAP
KARAKTERISTIK *HYDROGEL-FORMING*
MICRONEEDLES YANG TERINTEGRASI DENGAN
RESERVOIR TABLET KEMPA LANGSUNG
*SILDENAFIL CITRATE***

**THE EFFECT OF PVP CONCENTRATION ON THE
CHARACTERISTICS OF HYDROGEL-FORMING
MICRONEEDLES INTEGRATED WITH DIRECT
COMPRESSED TABLET RESERVOIRS SILDENAFIL
CITRATE**

**MUHAMMAD ALIF SYA'BAN MAHFUD
N011191133**



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

**PENGARUH KONSENTRASI PVP TERHADAP
KARAKTERISTIK *HYDROGEL-FORMING*
MICRONEEDLES YANG TERINTEGRASI DENGAN
RESERVOIR TABLET KEMPA LANGSUNG
*SILDENAFIL CITRATE***

**THE EFFECT OF PVP CONCENTRATION ON THE
CHARACTERISTICS OF HYDROGEL-FORMING
MICRONEEDLES INTEGRATED WITH DIRECT
COMPRESSED TABLET RESERVOIRS SILDENAFIL
CITRATE**

**MUHAMMAD ALIF SYA'BAN MAHFUD
N011191133**



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

**PENGARUH KONSENTRASI PVP TERHADAP KARAKTERISTIK
HYDROGEL-FORMING MICRONEEDLES YANG TERINTEGRASI
DENGAN *RESERVOIR* TABLET KEMPA LANGSUNG *SILDENAFIL
CITRATE***

**THE EFFECT OF PVP CONCENTRATION ON THE CHARACTERISTICS
OF HYDROGEL-FORMING MICRONEEDLES INTEGRATED WITH
DIRECT COMPRESSED TABLET RESERVOIRS SILDENAFIL CITRATE**

SKRIPSI

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

**MUHAMMAD ALIF SYA'BAN MAHFUD
N011191133**

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

PENGARUH KONSENTRASI PVP TERHADAP KARAKTERISTIK
HYDROGEL-FORMING MICRONEEDLES YANG TERINTEGRASI
DENGAN RESERVOIR TABLET KEMPA LANGSUNG SILDENAFIL
CITRATE

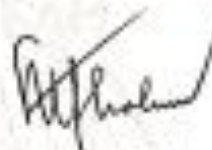
MUHAMMAD ALIF SYA'BAN MAHFUD

N011191133

Disetujui oleh

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pertama,



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

Prof. Dr. Lailah Rahman, DESS., Apt.
NIP. 19890205 201212 1 002

Pada tanggal, 13. Maret 2023

SKRIPSI
PENGARUH KONSENTRASI PVP TERHADAP KARAKTERISTIK
HYDROGEL-FORMING MICRONEEDLES YANG TERINTEGRASI
DENGAN RESERVOIR TABLET KEMPA LANGSUNG SILDENAFIL
CITRATE

THE EFFECT OF PVP CONCENTRATION ON THE CHARACTERISTICS
OF HYDROGEL-FORMING MICRONEEDLES INTEGRATED WITH
DIRECT COMPRESSED TABLET RESERVOIRS SILDENAFIL CITRATE

Disusun dan diajukan oleh :

MUHAMMAD ALIF SYA'BAN MAHFUD
N011191133

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal 15 Maret 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui,

Pembimbing Utama,



Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D. Apt.
NIP. 19861111 201504

Pembimbing Pertama,



Prof. Dr. Latifah Rahman, DESS., Apt.
NIP. 19890518 201404 1001

Ketua Program Studi S1 Farmasi,
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin



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

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

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, 15 Maret 2023



Muhammad Alif Sya'ban Mahfud
N011 19 1133

UCAPAN TERIMA KASIH

Bismillahirrahmanirrahim, alhamdulillah segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah Subhanahu Wa Ta'ala karena senantiasa memberi berkat, rahmat, dan kehidupan hingga penulis dapat mengerjakan skripsi ini hingga selesai MasyaAllah. Shalawat serta salam tak lupa memberikan junjungan besar kepada Rasulullah Shallallahu 'alaihi wasallam, seorang suri tauladan yang selalu mendukung penulis dalam melakukan penulisan skripsi ini melalui ajaran sunnahnya.

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

1. Allah Subhanahu Wa Ta'ala beserta Rasulullah Shallallahu 'alaihi wasallam yang selalu memberikan dukungan-Nya hingga saat ini, meskipun penulis masih melakukan banyak kesalahan terhadap-Nya.
2. Mardiana Rante dan Junaid selaku orang tua penulis, serta Sefriyawan Jumar Pratama, selaku saudara penulis atas kasih sayang dan kesabarannya dalam menghadapi penulis, serta dukungan yang selalu diberikan terhadap penulis hingga sekarang.
3. Bapak Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. dan Prof. Dr. Latifah Rahman, DESS., Apt. selaku pembimbing pendamping yang selalu meluangkan waktunya dan sabar dalam memberikan bimbingan,

arahan, serta saran selama penelitian hingga proses penyusunan skripsi ini.

4. Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA., Apt. dan Bapak Rangga Meidianto Asri, S.Si., M.Pharm.Sc., Apt. selaku penguji yang telah berkenan meluangkan waktunya dalam memberikan saran dalam proses penyusunan skripsi ini.
5. Bapak Muhammad Raihan, S.Si., M.Sc.Stud., Apt. selaku dosen penasehat akademik yang memberikan dukungan dan selalu sabar dalam menghadapi penulis hingga sekarang.
6. Ibu Sumiati, S.Si. yang selalu memberikan dukungan dan saran kepada penulis selama penelitian.
7. Seluruh Bapak/Ibu dosen serta staf Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah memfasilitasi penulis selama masa studi.

Adapun penulis juga ingin mengucapkan terimakasih sebanyak-banyaknya terkhusus kepada:

1. Hikmat Al Hakim dan Nurul Aisha Fitri Sultan untuk suka dukanya bersama penulis selama kuliah hingga sekarang.
2. Semua teman-teman skripsi dari pembimbing Bapak Andi Dian Permana, terkhusus Mesakh Diki Saputra, Andi Maqhfirah Nurul Fitri dan Diany Elim atas perjuangannya yang sangat luar biasa dalam memberikan dukungan dan bantuan terhadap penulis hingga sekarang.

3. Semua teman-teman korps Asisten Farmasetika yang merupakan keluarga kedua penulis di Makassar dan selalu mendukung penulis hingga sekarang.
4. Teman-teman "Unhas Oldo" atas kegiatan *healing* yang selalu diberikan, sehingga penulis bisa merasakan "dunia luar".
5. Teman-teman grup "SC" seperjuangan atas suka dukanya selama meneliti dengan penulis.
6. Nadiyah Mardhatillah Armin dan Nor Atikah Syahirah yang sabar dan mendukung penulis dalam melakukan penelitian, serta Muhammad Akram yang selalu menghibur penulis,
7. Teman-teman "Seroja" yang selalu kompak dan mendukung penulis.
8. Teman-teman KKN "Belabori Geng" yang selalu sabar dalam mengizinkan penulis melaksanakan penelitian ketika KKN berlangsung.
9. Semua pihak dalam berkontribusi dan membantu penulis yang tidak bisa disebutkan satu persatu.

Semoga semua pihak yang telah membantu penulis selama ini akan dibalas oleh Allah Subhanahu Wa Ta'ala. Penulis berharap agar skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan

Makassar, 15 Maret 2023



Muhammad Alif Sya'ban Mahfud

ABSTRAK

Muhammad Alif Sya'ban Mahfud *Pengaruh Konsentrasi PVP terhadap Karakteristik Hydrogel-Forming Microneedles yang Terintegrasi dengan Reservoir Tablet Kempa Langsung Sildenafil Citrate* (dibimbing oleh Andi Dian Permana dan Latifah Rahman).

Disfungsi ereksi (DE) adalah ketidakmampuan yang konsisten atau berulang untuk mencapai atau mempertahankan ereksi penis yang merupakan masalah utama kegagalan respon seksual pada pria, serta mempengaruhi kualitas hidup pasangannya. *Sildenafil citrate* (SC) merupakan salah satu terapi lini pertama DE, namun penggunaan oral memiliki nilai bioavailabilitas rendah sedangkan sediaan injeksi memberikan rasa tidak nyaman. Oleh karena itu, dilakukan pengembangan bentuk sediaan, berupa *hydrogel-forming microneedle* (HFMs) dengan menggunakan variasi konsentrasi PVP terhadap campuran PVA, kitosan, dan glutaraldehid. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi PVP terhadap formulasi, karakterisasi, dan profil permeasi sediaan HFMs. Hasil uji *swelling* menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi PVP berlebihan akan menurunkan kemampuan *swelling hydrogel film* dengan hasil masing-masing formula $907,25 \pm 8,84\%$ (F1), $1139,97 \pm 9,31\%$ (F2), dan $1015,08 \pm 7,89\%$ (F3) yang berbeda secara signifikan ($p < 0,05$). Selanjutnya, hasil uji kekuatan mekanik dan kemampuan penetrasi MNs menunjukkan peningkatan konsentrasi PVP mampu meningkatkan karakteristik fisik HFMs. Semua formula memiliki persentase pengurangan ketinggian MNs $< 10\%$ serta mampu menembus hingga tiga lapisan pertama Parafilm[®] M (ketebalan sekitar 378 μm) sebanyak 9%, 19%, 54% lubang untuk F1, F2 dan F3. Dalam aplikasinya, hasil uji permeasi *ex vivo* menunjukkan sebanyak $1,51 \pm 0,05$ mg; $2,02 \pm 0,11$ mg; dan $1,8 \pm 0,05$ mg *sildenafil citrate* terpermeasi dari F1, F2, dan F3 yang berbeda secara signifikan ($p < 0,05$). Hasil analisis data menunjukkan bahwa F2 merupakan formula terbaik yang mampu memberi profil pelepasan SC dari sistem HFMs dan tablet *reservoir* yang lebih baik dibandingkan formula lainnya.

Kata kunci : *Hydrogel-forming microneedles*, Polivinil pirolidon, *sildenafil citrate*, *direct compression tablet reservoir*

ABSTRACT

Muhammad Alif Sya'ban Mahfud. *The Effect of PVP Concentration on the Characteristics of Hydrogel-Forming Microneedles Integrated Direct Compressed Tablet Reservoir with Sildenafil Citrate.* (supervised by Andi Dian Permana and Latifah Rahman).

Erectile dysfunction (ED) is a consistent or recurrent inability to achieve or maintain an erection of the penis which is a major problem of sexual response failure in men and affects the quality of life of their partners. Sildenafil citrate (SC) is one of the first-line therapies for ED, but oral use has a low bioavailability value while injection preparations give discomfort. Therefore, the development of dosage forms in the form of hydrogel-forming microneedles (HFMs) was carried out using various PVP concentrations for a mixture of PVA, chitosan, and glutaraldehyde. This study was carried out to determine the effect of variations in PVP concentration on the formulation, characterization, and permeation profile of HFMs availability. Swelling test results showed that increasing the concentration of excessive PVP would reduce the swelling ability of hydrogel films with the results of each formula $907,25 \pm 8,84\%$ (F1), $1139,97 \pm 9,31\%$ (F2), and $1015,08 \pm 7,89\%$ (F3) which is significantly different ($p < 0.05$). Furthermore, the results of the mechanical strength and penetration ability tests of MNs showed that an increase in PVP concentration could improve the physical characteristics of HFMs. All formulas have a percentage reduction in height of MNs $<10\%$ and are able to penetrate up to the first three layers of Parafilm[®] M (approximately $378 \mu\text{m}$ thickness) by 9%, 19%, 54% holes for F1, F2 and F3. In its application, the results of the ex vivo permeation test showed as much as $1,51 \pm 0,05 \text{ mg}$; $2,02 \pm 0,11 \text{ mg}$; and $1,8 \pm 0,05 \text{ mg}$ permeated sildenafil citrate from F1, F2, and F3 which significantly different ($p < 0.05$). The results of data analysis showed that F2 was the best formula capable of providing a better withdrawal profile of SC from HFMs systems and reservoir tablets compared to other formulas.

Keyword : Hydrogel-forming microneedles, polyvinyl pyrrolidone, sildenafil citrate, direct compression tablet reservoir

DAFTAR ISI

halaman

| | |
|---|-----|
| PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI | vi |
| UCAPAN TERIMAKASIH..... | vii |
| ABSTRAK..... | x |
| ABSTRACT | xi |
| DAFTAR ISI..... | xii |
| DAFTAR TABEL..... | xv |
| DAFTAR GAMBAR..... | xvi |
| DAFTAR LAMPIRAN | xix |
| BAB I PENDAHULUAN..... | 1 |
| I.1 Latar belakang | 1 |
| I.2 Rumusan masalah..... | 4 |
| I.3 Tujuan Penulisan | 4 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA | 5 |
| II.1 Disfungsi ereksi | 5 |
| II.2 <i>Sildenafil citrate</i> (SC) | 5 |
| II.3 <i>Hydrogel forming microneedles</i> (HFMs)..... | 6 |
| II.4 <i>Direct compression tablet reservoir</i> | 7 |
| II.5 Uraian bahan tambahan | 8 |
| II.5.1 Polivinil pirolidon (PVP)..... | 8 |

| | |
|---|----|
| II.5.2 Polivinil alkohol (PVA)..... | 9 |
| II.5.3 Kitosan..... | 10 |
| II.5.4 Glutaraldehid | 11 |
| II.5.5 Asam asetat..... | 12 |
| II.5.6 Aquadest | 13 |
| BAB III METODE KERJA..... | 14 |
| III.1 Alat dan bahan..... | 14 |
| III.2 Cara kerja | 14 |
| III.2.1 Analisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis | 14 |
| III.2.1.1 Pembuatan larutan PBS pH 7,4 | 14 |
| III.2.1.2 Pembuatan larutan stok SC | 15 |
| III.2.1.3 Penentuan panjang gelombang serapan maksimum..... | 15 |
| III.2.1.4 Penentuan kurva baku SC | 15 |
| III.2.2 Formulasi <i>hydrogel film</i> | 16 |
| III.2.3 Uji <i>swelling hydrogel film</i> | 16 |
| III.2.4 Fabrikasi HFMs..... | 17 |
| III.2.5 Karakterisasi HFMs..... | 17 |
| III.2.5.1 Uji ketahanan mekanik..... | 18 |
| III.2.5.2 Uji kemampuan penetrasi MNs | 18 |
| III.2.6 Penyiapan DCT <i>reservoir</i> SC..... | 18 |
| III.2.7 Uji permeasi <i>ex vivo</i> | 19 |
| III.2.8 Pengumpulan dan analisis data | 20 |
| III.2.9 Pembahasan dan penarikan kesimpulan data..... | 20 |

| | |
|--|----|
| BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN..... | 21 |
| IV.1 Uji <i>swelling hydrogel film</i> | 21 |
| IV.2 Karakterisasi HFMs | 22 |
| IV.2.1 Uji ketahanan mekanik | 22 |
| IV.2.2 Uji kemampuan penetrasi MNs..... | 25 |
| IV.3 Uji permeasi <i>ex vivo</i> | 26 |
| BAB V KESIMPULAN DAN SARAN | 30 |
| V.1 Kesimpulan | 30 |
| V.2 Saran | 31 |
| DAFTAR PUSTAKA..... | 32 |
| LAMPIRAN | 37 |

DAFTAR TABEL

| Tabel | halaman |
|--|---------|
| 1. Komposisi formula <i>hydrogel film</i> | 16 |
| 2. Komposisi formula DCT <i>reservoir</i> SC | 18 |
| 3. Persentase rata-rata pengurangan ketinggian MNs | 23 |
| 4. Rata-rata nilai flux HFMs | 27 |
| 5. Model kinetika pelepasan obat uji permeasi <i>ex vivo</i> | 27 |
| 6. Data hasil uji <i>swelling hydrogel film</i> F1 | 39 |
| 7. Data hasil uji <i>swelling hydrogel film</i> F2 | 40 |
| 8. Data hasil uji <i>swelling hydrogel film</i> F3 | 41 |
| 9. Data hasil uji ketahanan mekanik HFMs | 42 |
| 10. Data hasil uji kemampuan penetrasi HFMs F1 | 43 |
| 11. Data hasil uji kemampuan penetrasi HFMs F2 | 43 |
| 12. Data hasil uji kemampuan penetrasi HFMs F3 | 44 |
| 13. Data hasil uji permeasi <i>ex vivo</i> HFMs F1 | 45 |
| 14. Data hasil uji permeasi <i>ex vivo</i> HFMs F2 | 47 |
| 15. Data hasil uji permeasi <i>ex vivo</i> HFMs F3 | 49 |
| 16. Data hasil fluks HFMs F1 | 51 |
| 17. Data hasil fluks HFMs F2 | 52 |
| 18. Data hasil fluks HFMs F3 | 53 |

DAFTAR GAMBAR

| Gambar | halaman |
|---|---------|
| 1. Mekanisme kerja SC | 6 |
| 2. Mekanisme kerja HFMs DCT <i>reservoir</i> SC dalam kulit | 8 |
| 3. Struktur kimia PVP | 9 |
| 4. Reaksi pembentukan ikatan hidrogen antara PVP dengan PVA..... | 9 |
| 5. Struktur kimia PVA | 10 |
| 6. Struktur kimia kitosan | 11 |
| 7. Mekanisme glutaraldehid sebagai <i>crosslinking agent</i> | 12 |
| 8. Struktur kimia asam asetat | 13 |
| 9. Struktur kimia aquadest..... | 13 |
| 10. Skema kerja karakterisasi HFMs | 17 |
| 11. Skema sel difusi Franz untuk pengujian permeasi secara <i>ex vivo</i> | 20 |
| 12. Grafik % <i>swelling hydrogel film</i> | 21 |
| 13. Hasil morfologi uji ketahanan mekanik F1 (A); F2 (B); dan F3 (C) | 23 |
| 14. Grafik %pengurangan ketinggian MNs uji ketahanan mekanik | 24 |
| 15. Grafik %jumlah lubang parafilm [®] M uji kemampuan penetrasi | 25 |
| 16. Grafik jumlah permeasi SC dalam uji permeasi <i>ex vivo</i> | 27 |
| 17. Panjang gelombang maksimum SC..... | 38 |
| 18. Kurva baku SC | 38 |
| 19. Hasil analisis statistik uji <i>swelling hydrogel film</i> | 57 |
| 20. Hasil analisis statistik uji kekuatan mekanik..... | 58 |

| | |
|---|----|
| 21. Hasil analisis statistik uji kemampuan penetrasi MNs | 59 |
| 22. Hasil analisis statistik uji permeasi <i>ex vivo</i> | 61 |
| 23. Hasil analisis statistik nilai fluks | 62 |
| 24. Hasil analisis model kinetika orde 0 HFMs F1 | 63 |
| 25. Hasil analisis model kinetika orde 1 HFMs F1 | 63 |
| 26. Hasil analisis model kinetika higuchi HFMs F1 | 64 |
| 27. Hasil analisis model kinetika <i>korsmeyer-peppas</i> HFMs F1 | 64 |
| 28. Hasil analisis model kinetika <i>hixson-crowell</i> HFMs F1 | 65 |
| 29. Hasil analisis model kinetika orde 0 HFMs F2 | 66 |
| 30. Hasil analisis model kinetika orde 1 HFMs F2 | 66 |
| 31. Hasil analisis model kinetika higuchi HFMs F2 | 67 |
| 32. Hasil analisis model kinetika <i>korsmeyer-peppas</i> HFMs F2 | 67 |
| 33. Hasil analisis model kinetika <i>Hixson-crowell</i> HFMs F2 | 68 |
| 34. Hasil analisis model kinetika orde 0 HFMs F3 | 69 |
| 35. Hasil analisis model kinetika orde 1 HFMs F3 | 69 |
| 36. Hasil analisis model kinetika higuchi HFMs F3 | 70 |
| 37. Hasil analisis model kinetika <i>korsmeyer-peppas</i> HFMs F3 | 70 |
| 38. Hasil analisis model kinetika <i>hixson-crowell</i> HFMs F3 | 71 |
| 39. Proses pencetakan <i>hydrogel film</i> | 72 |
| 40. <i>Hydrogel film</i> setelah dikeringkan | 72 |
| 41. Uji <i>swelling hydrogel film</i> | 72 |
| 42. Kondisi <i>hydrogel film</i> setelah uji <i>swelling</i> | 72 |
| 43. Proses pencetakan HFMs | 73 |

| | |
|---|----|
| 44. HFMs setelah dikeringkan | 73 |
| 45. Karakterisasi HFMs | 74 |
| 46. Kondisi parafilm® M setelah uji kemampuan penetrasi | 74 |
| 47. DCT <i>reservoir</i> SC | 75 |
| 48. Uji permeasi <i>ex vivo</i> | 75 |

DAFTAR LAMPIRAN

| Lampiran | halaman |
|---|---------|
| 1. Skema kerja | 37 |
| 2. Hasil panjang gelombang maksimum dan kurva baku SC | 38 |
| 3. Tabel data hasil pengujian..... | 39 |
| 4. Contoh perhitungan | 54 |
| 5. Hasil analisis data secara statistik | 57 |
| 6. Dokumentasi penelitian | 72 |

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar belakang

Disfungsi ereksi (DE) adalah ketidakmampuan yang konsisten atau berulang untuk mencapai atau mempertahankan ereksi penis yang merupakan masalah utama kegagalan respon seksual pada pria (McCabe et al., 2016). Hasil survei secara global menunjukkan bahwa kasus tertinggi DE ditemukan di Asia (8–71,2%) sebagai peringkat kedua, sedangkan di Indonesia sebanyak 35,6%. Meskipun tidak mengancam nyawa secara langsung, DE merupakan masalah besar bagi kaum pria yang memiliki dampak besar pada kualitas hidup pasangan seksual mereka, sehingga mengakibatkan ketakutan konsekuensial, depresi dan kehilangan kepercayaan diri (Birowo et al., 2019; Kessler et al., 2019).

Sildenafil citrate (SC) merupakan golongan inhibitor fosfodiesterase tipe-5 (PDE-5) yang digunakan sebagai terapi lini pertama dalam pengobatan DE (Burnett et al., 2018; Jannini and Droupy, 2019). SC banyak tersedia dalam bentuk sediaan tablet salut selaput, tablet orodispersibel, suspensi oral, injeksi, intranasal, dan inhalasi (Goldstein et al., 2016; Ouranidis et al., 2021). Namun, penggunaan SC secara oral memiliki efek samping yang serius seperti penglihatan, sakit kepala, hidung tersumbat, mual, diare, ruam kulit, muntah, gastritis, dan priapismus (El-Wakeel et al., 2020). Selain itu, SC memiliki bioavailabilitas absolut oral sebesar 40% yang termasuk kategori

buruk karena memiliki *first-pass metabolism* cepat, serta memiliki nilai kelarutan dalam air yang buruk, sehingga proses disolusi semakin lama (Graziano *et al.*, 2017; Jung *et al.*, 2011). Penggunaan dalam sediaan injeksi dapat memberikan rasa sakit, menimbulkan perasaan takut dan cemas pada pasien, serta infeksi pada tempat penggunaan (Cheung and Das, 2016). Adapun sediaan intranasal memiliki permeabilitas buruk dalam mukosa hidung, sedangkan sediaan inhalasi mudah mengalami pembersihan di kompartemen organ paru dan mengalami *first-pass metabolism* (Ouranidis *et al.*, 2021).

Salah satu sistem penghantaran obat yang dapat dikembangkan untuk permasalahan tersebut adalah sistem penghantaran transdermal berupa *hydrogel forming microneedles* (HFMs) dengan menggunakan *direct compression tablet* (DCT) sebagai *reservoir* dan sediaan transdermal dalam bentuk gel (Anjani *et al.*, 2021; Ouranidis *et al.*, 2021). Namun, sediaan transdermal gel memiliki waktu yang lama diserap dibandingkan dengan HFMs (Ouranidis *et al.*, 2021). HFMs merupakan sediaan yang dibuat dari polimer dan kemudian akan menjadi matriks hidrogel serta dicetak dalam bentuk *microneedles* (MNs) (Donnelly *et al.*, 2012). HFMs menjadi salah satu strategi utama dalam meningkatkan penetrasi obat melalui *stratum corneum* sehingga proses permeasi obat ke saluran sistemik akan berlangsung lebih cepat, aman, dan tanpa rasa sakit (Jung and Jin, 2021).

MNs dalam matriks akan menyerap cairan interstisial kulit dengan cepat sehingga membuat matriks mengembang (Donnelly *et al.*, 2014). Namun, obat itu sendiri tidak terdapat pada matriks hidrogel, melainkan dalam *reservoir* berupa tablet secara terpisah yang terletak di atas matriks hidrogel. DCT *reservoir* akan terdisintegrasikan ketika hidrogel mengembang, sehingga obat dalam *reservoir* akan masuk ke dalam hidrogel yang telah mengembang dan membantu proses difusi obat ke dalam sirkulasi sistemik melalui kulit. Pembuatan DCT *reservoir* merupakan salah satu teknik *solubility-enhancement* yang bertujuan untuk mengatasi permasalahan kelarutan SC yang bersifat hidrofobik. Teknik ini dilakukan dengan cara menambahkan *superdisintegrant* dalam formulasi DCT *reservoir*, sehingga dapat meningkatkan kelarutan partikel dan mempercepat proses disolusi obat (Deshmukh *et al.*, 2018; Volpe-Zanutto *et al.*, 2022).

Dalam membuat sediaan HFMs yang optimal, perlu dilakukan formulasi dengan tepat. Polivinil pirolidon (PVP) merupakan salah satu komponen polimer utama dalam formulasi sediaan HFMs yang sering digunakan karena memengaruhi sifat elastisitas dan kekuatan dari HFMs (Tekko *et al.*, 2020). Beberapa penelitian sebelumnya telah melakukan formulasi HFMs pada variasi konsentrasi PVP dengan polivinil alkohol (PVA) dan asam sitrat, serta telah dilakukan penelitian formulasi HFMs dengan variasi konsentrasi PVA, kitosan, dan glutaraldehid (Anjani *et al.*, 2021; Khan and Ranjha, 2014; Tekko *et al.*, 2020). Namun hingga saat ini, belum pernah dilakukan studi penelitian mengenai pengaruh penggunaan variasi konsentrasi PVP yang

dikombinasikan dengan PVA, kitosan, dan glutaraldehid dalam formulasi HFMs. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi PVP terhadap formulasi HFMs serta potensinya sebagai terapi disfungsi ereksi.

I.2 Rumusan masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka rumusan masalah pada penelitian ini yaitu:

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi PVP terhadap karakteristik HFMs?
2. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi PVP terhadap profil permeasi SC dalam DCT *reservoir* yang terintegrasi dengan HFMs?
3. Berapakah konsentrasi PVP optimal dalam menghasilkan formula HFMs terintegrasi DCT *reservoir* SC?

I.3 Tujuan penulisan

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

1. Mengetahui bagaimana pengaruh variasi konsentrasi PVP terhadap karakteristik HFMs.
2. Mengetahui bagaimana pengaruh variasi konsentrasi PVP terhadap profil permeasi SC dalam DCT *reservoir* yang terintegrasi dengan HFMs.
3. Mengetahui berapa konsentrasi PVP optimal dalam menghasilkan formula HFMs terintegrasi DCT *reservoir* SC.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

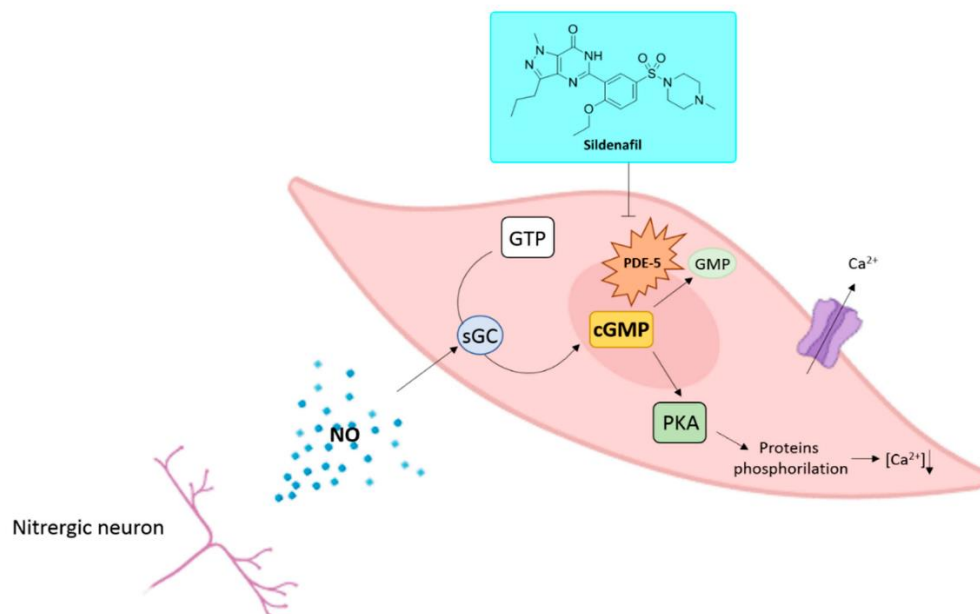
II.1 Disfungsi ereksi

Disfungsi ereksi (DE) merupakan jenis disfungsi seksual yang paling umum dan mengganggu pada pria, didefinisikan sebagai ketidakmampuan untuk mencapai ereksi penuh atau mempertahankan ereksi yang memadai untuk keintiman seksual. Penyebabnya seringkali bersifat multifaktoral dan penuaan merupakan faktor utama. Banyak penyakit yang berkaitan dengan DE seperti penyakit kardiovaskular dan hipertensi yang menyebabkan penyempitan dan pengerasan arteri, sehingga aliran darah yang penting untuk ereksi berkurang. Diabetes melitus dan sindrom metabolik dapat memengaruhi beberapa sistem organ yang mengakibatkan penurunan fungsi ereksi, maka dari itu pria dengan disfungsi ereksi cenderung memiliki masalah-masalah kesehatan di atas (Mobley *et al.*, 2017).

II.2 Sildenafil citrate (SC)

SC merupakan obat golongan inhibitor enzim PDE-5 yang menjadi pengobatan lini pertama pada penyakit disfungsi ereksi dan umumnya dijumpai dalam bentuk sediaan tablet dan injeksi. SC bekerja dengan meningkatkan konsentrasi intramuskular enzim *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP). Enzim cGMP ini akan dipecah di otot polos oleh enzim PDE-5. Oleh karena itu, SC bekerja menghambat secara selektif proses degradasi cGMP dalam otot polos *cavernosal* yang disebabkan oleh enzim

PDE-5, sehingga terjadi proses relaksasi. Dengan demikian, peningkatan cGMP diharapkan mengembalikan respon ereksi terhadap rangsangan seksual, tetapi tidak menyebabkan ereksi tanpa adanya rangsangan tersebut (Katzung *et al.*, 2018).



Gambar 1. Mekanisme kerja SC (Haider *et al.*, 2021)

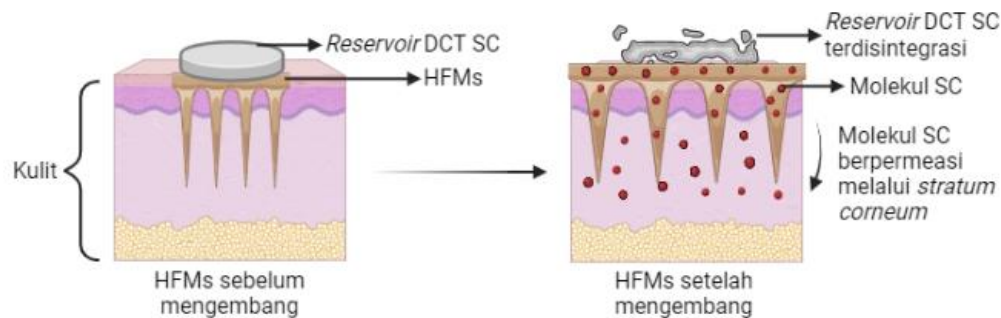
II.3 Hydrogel forming microneedles (HFMs)

HFMs merupakan salah satu bentuk MNs yang digunakan untuk rute penghantaran transdermal dengan memasukkan obat ke dalam matriks polimer atau ditempatkan dalam *reservoir* terpisah (tablet kempa langsung, film polimer, atau *lyophilized reservoir*) yang melekat pada MNs (Turner *et al.*, 2021). MNs akan menembus *stratum corneum*, menyerap cairan interstisial, dan menyebabkan matriks polimer mengembang. Rute transdermal dapat mengatasi masalah bioavailabilitas absolut oral yang buruk dari SC dan

menghindari *first-pass metabolism* (Graziano *et al.*, 2017). Dibandingkan dengan sediaan transdermal dan jenis MNs yang lain, HFMs memiliki kapasitas muat yang lebih tinggi dengan laju pelepasan yang dapat disesuaikan, serta tidak meninggalkan residu maupun berpotensi toksik seperti MNs berbahan silikon atau logam (Cheung and Das, 2016; Turner *et al.*, 2021).

II.4 *Direct compressed tablet reservoir*

Reservoir obat adalah tempat menyimpan suatu zat aktif untuk dilepaskan ke dalam tubuh. *Reservoir* obat dalam sediaan HFMs harus memiliki karakteristik disolusi yang cepat, contohnya yaitu *reservoir*, *lyophilised reservoirs* dan *solid reservoirs* (Anjani *et al.*, 2021). Salah satu jenis bahan yang dapat dikempa adalah bahan dispersi padat (DP). DP adalah upaya untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas dari suatu obat, yang melibatkan dispersi bahan aktif dalam pembawa *inert* dalam keadaan padat (Aldawsari *et al.*, 2021). DCT umumnya digunakan sebagai *reservoir* utama dalam HFMs karena jenis tablet berupa *fast disintegrating tablet* dan 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) Selain itu, metode pembuatan DCT *reservoir* praktis lebih cepat dan sederhana dibandingkan pembuatan *lyophilised reservoir* (Anjani *et al.*, 2021).

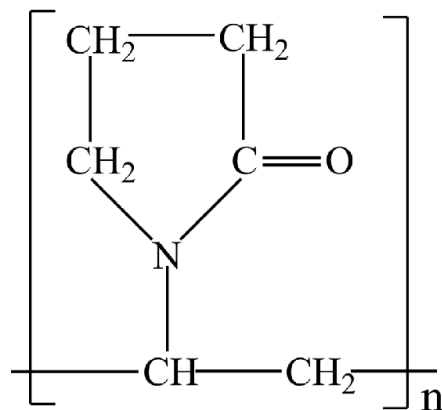


Gambar 2. Mekanisme kerja HFMs DCT reservoir SC dalam kulit (dibuat menggunakan biorender.com)

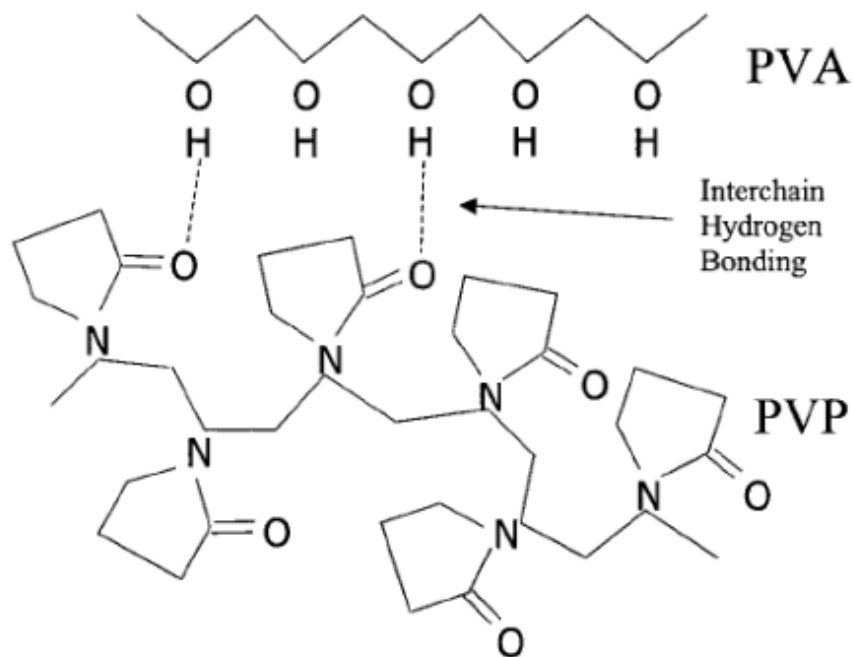
II.5 Uraian bahan tambahan

II.5.1 Polivinil pirolidon (PVP)

PVP merupakan salah satu jenis polimer yang digunakan dalam formulasi HFMs. PVP sering digunakan karena bersifat hidrofilik, *biodegradable*, biokompatibel, dan sitotoksitas yang sangat rendah (Husain *et al.*, 2018). PVP juga merupakan polimer yang mampu menyerap sejumlah besar air atau cairan biologis, sehingga dapat memengaruhi kondisi morfologi HFMs. Polimer ini digunakan karena berpengaruh dalam menentukan kekuatan serta elastisitas HFMs (Tekko *et al.*, 2020). Hal ini disebabkan PVP dapat menghasilkan ikatan hidrogen untuk membentuk struktur seperti gel yang berikatan silang secara fisik. Peningkatan kekuatan fisik dan mekanik dilakukan dengan cara meningkatkan ikatan hidrogen dari hidrogel antara rantai protein keratin atau antara keratin dan lainnya seperti kombinasi polimer antara PVP dengan PVA (Husain *et al.*, 2018).



Gambar 3. Struktur kimia PVP (Gan *et al.*, 2020)

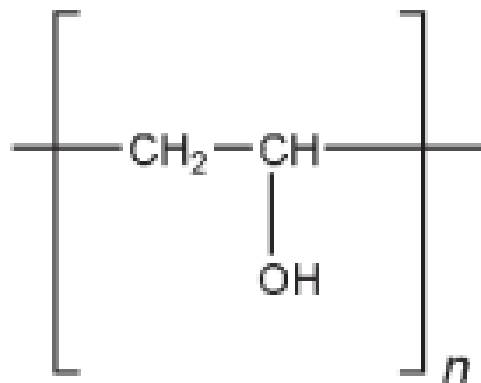


Gambar 4. Reaksi pembentukan ikatan hidrogen antara PVP dengan PVA (Roy and Saha, 2016)

II.5.2 Polivinil alkohol (PVA)

PVA merupakan polimer larut air dan bersifat inert dengan gugus hidroksil berulang, serta menjadi pilihan ideal yang digunakan untuk ikatan silang fisik dan kimia. Oleh karena itu, PVA sering digunakan sebagai bahan baku polimer hidrogel dan umumnya dikombinasikan dengan PVP (Tekko *et*

al., 2020). Hal ini disebabkan PVA memiliki sejumlah besar gugus alkohol dalam strukturnya sehingga bersifat sangat hidrofilik yang juga dapat membentuk hidrogel dengan kemampuan *swelling* yang cukup tinggi (Khan and Ranjha, 2014). Selain itu, PVA lebih mudah didispersikan dalam air pada suhu 90°C, bersifat kompatibel, dan tidak mengiritasi kulit serta merupakan bahan yang tidak beracun (Rowe, *et al.*, 2009).

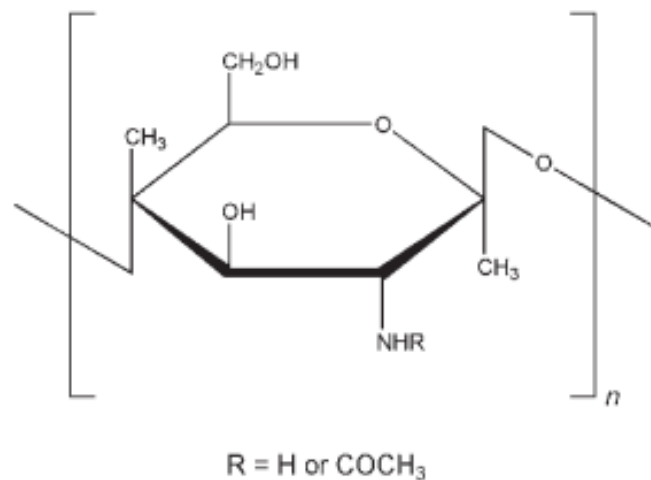


Gambar 5. Struktur kimia PVA (Rowe, *et al.*, 2009)

II.5.3 Kitosan

Kitosan adalah biopolimer alami kationik yang ditemukan dalam dinding sel seperti jamur, ragi dan di kutikula dan kerangka luar krustasea. Kitosan merupakan kandidat ideal untuk digunakan dalam formulasi pelepasan obat terkontrol. Polimer ini sering digunakan dalam proses pembentukan ikatan silang secara kimia dalam formulasi hidrogel (Khan and Ranjha, 2014). Kitosan juga merupakan poliamina kationik sehingga kehadiran sejumlah gugus amino memungkinkan kitosan untuk bereaksi secara kimia dengan anionik sistem, yang menghasilkan perubahan karakteristik fisikokimia dari

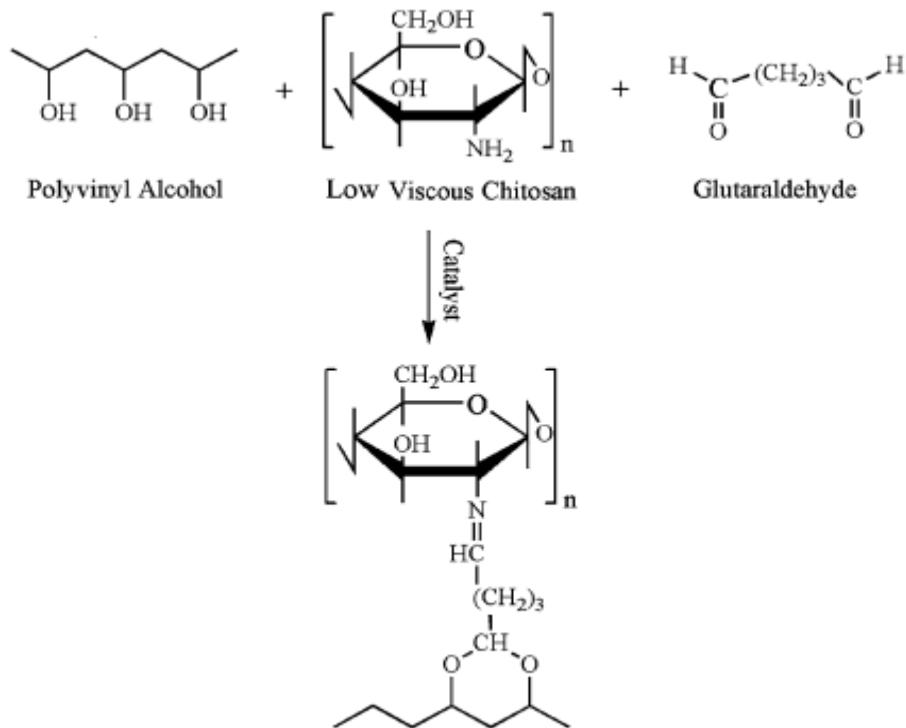
kombinasi tersebut. Kitosan bersifat sedikit larut dalam air; praktis tidak larut dalam etanol (95%), pelarut organik lainnya, dan netral atau alkali larutan pada pH di atas sekitar 6,5. Namun, kitosan mudah larut dalam larutan konsentrasi rendah dari asam organik (Rowe, *et al.*, 2009).



Gambar 6. Struktur kimia kitosan (Rowe, *et al.*, 2009)

II.5.4 Glutaraldehid

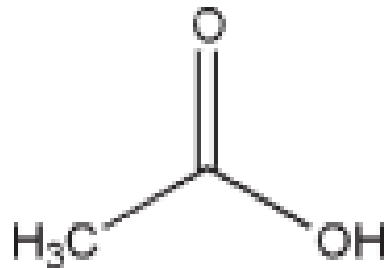
Glutaraldehid merupakan *crosslinking agent* yang umum digunakan dalam polisakarida dan protein karena aktivitas tinggi gugus aldehid yang terkandung dalam glutaraldehid, sehingga membentuk basa schiff dengan amino kelompok protein/polisakarida (Khan and Ranjha, 2014). Glutaraldehid umumnya sering dikombinasi dengan kitosan dalam membentuk ikatan silang. Hal ini disebabkan ikatan silang kitosan dengan glutaraldehida terjadi pada amino kelompok (-NH₂) dari kitosan (Akakuru and Isiuku, 2017).



Gambar 7. Mekanisme glutaraldehid sebagai *crosslinking agent* (Khan and Ranjha, 2014)

II.5.5 Asam asetat

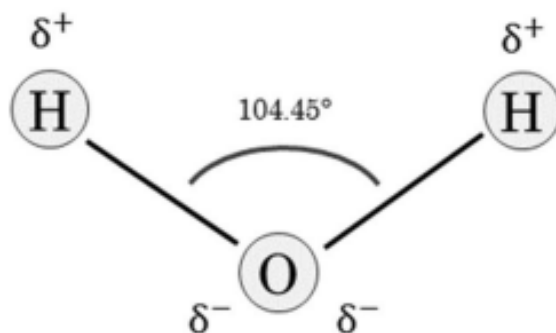
Asam asetat banyak digunakan dalam aplikasi farmasi terutama untuk menyesuaikan pH formulasi dan umumnya dianggap relatif tidak mengiritasi dan beracun (Rowe, *et al.*, 2009). Tujuan penggunaan asam asetat dalam formulasi HFMs untuk melarutkan kitosan yang sifatnya larut pada pelarut asam organik (Khan and Ranjha, 2014). Selain itu, fungsi asam asetat dalam formulasi HFMs yaitu untuk memengaruhi kitosan yang dalam membantu dalam proses *swelling* hidrogel melalui nilai pH yang bersifat asam (Khan and Ranjha, 2014; Akakuri and Isiuku, 2017).



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

II.5.6 Aquadest

Aquadest atau biasa disebut air merupakan pelarut umum yang stabil secara kimiawi di semua keadaan fisik, baik dalam bentuk es, cairan maupun uap. Penggunaan aquadest dalam formulasi HFMs berfungsi untuk melarutkan PVA dan PVP (Khan and Ranjha, 2014). Selain itu, aquadest merupakan pelarut yang bersifat aman dan tidak beracun dibandingkan dengan pelarut lainnya (Rowe, *et al.*, 2009).



Gambar 9. Struktur kimia aquadest (Andreas and Casini, 2019)