

**PENGARUH KONSENTRASI ASAM TARTRAT
TERHADAP KARAKTERISTIK *HYDROGEL-FORMING*
MICRONEEDLE YANG TERINTEGRASI DENGAN
RESERVOIR POLIETILEN GLIKOL SILDENAFIL
SITRAT**

**THE EFFECT OF TARTARIC ACID CONCENTRATION
ON THE CHARACTERISTICS OF HYDROGEL-
FORMING MICRONEEDLE INTEGRATED WITH THE
POLYETHYLENE GLYCOL RESERVOIR OF
SILDENAFIL CITRATE**

**DIANY ELIM
N011 19 1144**



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

**PENGARUH KONSENTRASI ASAM TARTRAT TERHADAP
KARAKTERISTIK *HYDROGEL-FORMING MICRONEEDLE* YANG
TERINTEGRASI DENGAN RESERVOIR POLIETILEN GLIKOL
SILDENAFIL SITRAT**

**THE EFFECT OF TARTARIC ACID CONCENTRATION ON THE
CHARACTERISTICS OF HYDROGEL-FORMING MICRONEEDLE
INTEGRATED WITH THE POLYETHYLENE GLYCOL RESERVOIR OF
SILDENAFIL CITRATE**

SKRIPSI

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

**DIANY ELIM
N011 19 1144**

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

PENGARUH KONSENTRASI ASAM TARTRAT TERHADAP
KARAKTERISTIK *HYDROGEL-FORMING MICRONEEDLE* YANG
TERINTEGRASI DENGAN RESERVOIR POLIETILEN GLIKOL SILDENAFIL
SITRAT


DIANY ELIM

N011 19 1144

Disetujui oleh:

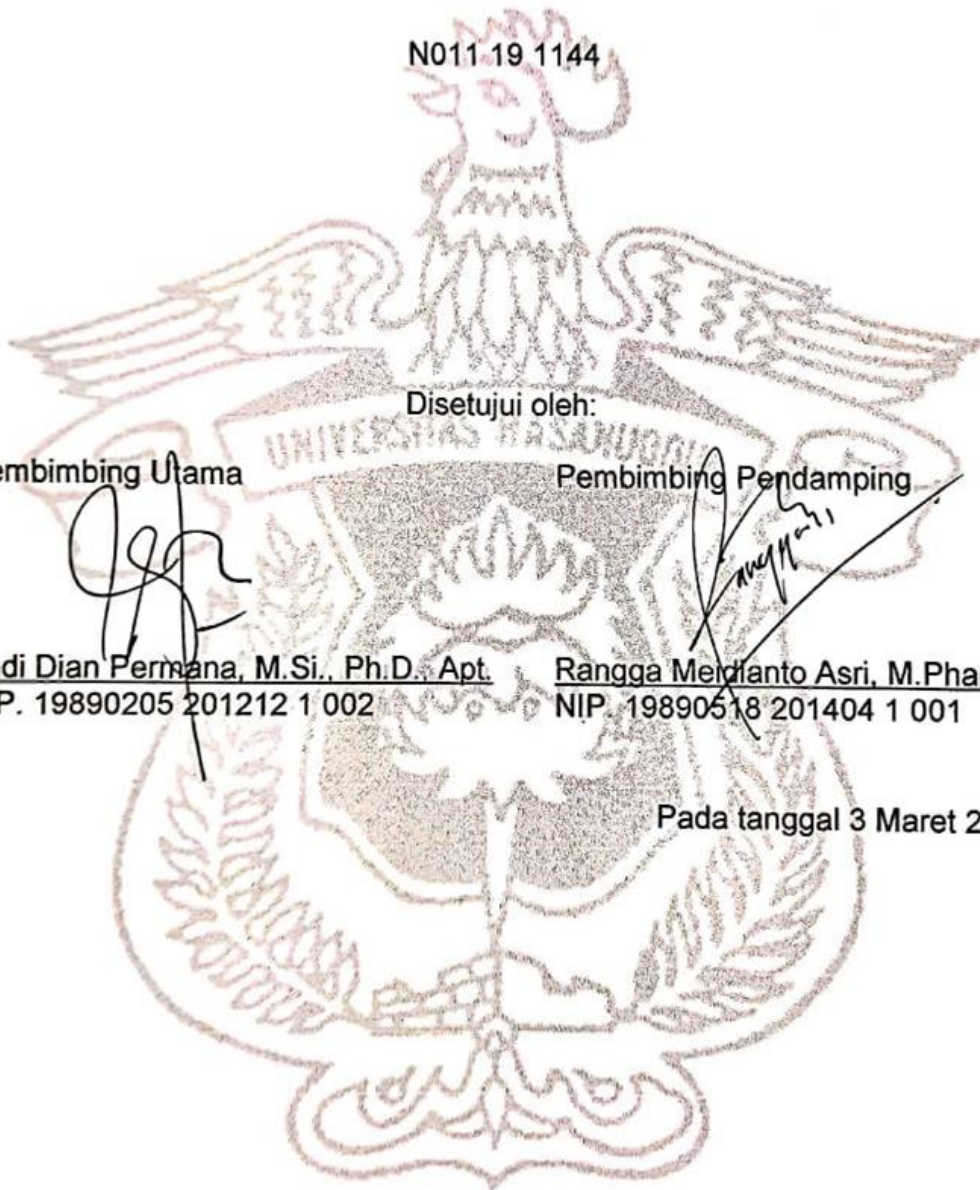
Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping


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


Rangga Merdianto Asri, M.Pharm.Sc., Apt.
NIP. 19890518 201404 1 001

Pada tanggal 3 Maret 2023



SKRIPSI
PENGARUH KONSENTRASI ASAM TARTRAT TERHADAP
KARAKTERISTIK *HYDROGEL-FORMING MICRONEEDLE* YANG
TERINTEGRASI DENGAN RESERVOIR POLIETILEN GLIKOL
SILDENAFIL SITRAT

THE EFFECT OF TARTARIC ACID CONCENTRATION ON THE
CHARACTERISTICS OF *HYDROGEL-FORMING MICRONEEDLE*
INTEGRATED WITH THE POLYETHYLENE GLYCOL RESERVOIR OF
SILDENAFIL CITRATE

Disusun dan diajukan oleh:


DIANY ELIM
N011 19 1144


telah dipertahankan di depan panitia Ujian Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal 14 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


Rangga Mejdianto Asri, M.Pharm.Sc., Apt.
NIP. 19890518 201404 1 001

Ketua Program Studi Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin



Nurhasri 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, 14 Februari 2023

Yang menyatakan



Diany Elim
N011 19 1144

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala kasih dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik sebagai persyaratan untuk memperoleh gelar sarjana di Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin. Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa adanya dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan rasa terima kasih dan apresiasi yang 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 tulus, sabar, ikhlas, serta senantiasa memberikan arahan, nasihat, dan bantuan bagi penulis untuk melaksanakan penelitian dengan penuh tanggung jawab.
2. Bapak Rangga Meidianto Asri, S.Si., M.Pharm.Sc., Apt. selaku pembimbing pendamping yang telah meluangkan waktu dan tenangnya untuk membimbing penulis dengan tulus, sabar, ikhlas, serta senantiasa memberikan nasihat dan teguran yang bertujuan baik bagi penulis.
3. Ibu Dr. Aliyah, M.S., Apt. dan Bapak Muhammad Nur Amir., S.Si., M.Si., Apt. sebagai penguji yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan saran dalam proses penyelesaian skripsi ini.
4. Kedua orang tua penulis yang tercinta, Bapak Berny Elim dan Ibu Lidia Piri, juga adik tersayang, Bill Elim, serta anggota keluarga lainnya yang

selalu dengan tulus dan ikhlas memberikan doa, perhatian, dan dukungan dalam bentuk apapun kepada penulis.

5. Ibu Sumiati, S.Si., selaku Laboran Laboratorium Farmasetika FFUH, yang dengan tulus dan sabar memberikan dukungan, nasihat, dan saran kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi.
6. Saudari Andi Maqhfirah Nurul Fitri selaku sahabat penulis yang telah berbagi beban dan pengalaman yang luar biasa selama proses perkuliahan, serta selalu dengan tulus memberikan dukungan dan bantuan kepada penulis selama masa perkuliahan hingga saat ini.
7. Saudari Putri Wulandari Resky Ananda selaku sahabat penulis yang telah mendampingi, memberikan motivasi, dukungan, saran, nasihat, juga bantuan, serta dengan tulus dan sabar mendengarkan segala keluh kesah penulis selama masa perkuliahan hingga saat ini.
8. Saudara Christopher Petra Purnomo selaku sahabat sekaligus *support system* penulis yang senantiasa dengan tulus menemani, memberikan dukungan, perhatian, serta bantuan kepada penulis sejak awal masa perkuliahan hingga saat ini.
9. Saudara Mesakh Diki Saputra selaku sahabat penulis yang senantiasa memberikan nasihat, saran, dukungan, dan bantuan kepada penulis dengan sabar dan ikhlas.
10. Teman dekat penulis, Elisa, Devina, Thalia, Dwi, Hilman, Ansal, Ai, Syafika, Hanin, Mahfud, dan Tami atas dukungan, nasihat, dan perhatian yang tulus diberikan kepada penulis selama masa studi.

11. Tim Penelitian SC, yaitu Andi Maqfirah Nurul Fitri, Muhammad Alif Sya'ban Mahfud, Nurul Aisha Fitri Sultan, Nur Afika, dan Hijrah, atas segala kerja keras, dukungan, dan bantuan yang diberikan kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
12. Korps Asisten Farmasetika dan Farset Gemoy yang selalu memberikan dukungan dan bantuan kepada penulis selama menyelesaikan skripsi ini.
13. Seluruh anggota KKN PPM Desa Sehat Belabori 2022 yang selalu sabar dan memberikan dukungan serta perhatian kepada penulis.
14. Kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat (LPPM) UNHAS yang telah membantu mendanai penelitian ini melalui program Penelitian Dosen Penasihat Akademik (PDPA).
15. Semua pihak yang telah membantu dan tidak dapat disebutkan namanya satu per satu.

Semoga Tuhan selalu membalas segala kebaikan yang telah diberikan kepada penulis. Penulis juga berharap agar skripsi ini dapat memberikan manfaat terhadap pengembangan ilmu pengetahuan dan menjadi dasar bagi penelitian-penelitian selanjutnya di masa yang akan datang.

Makassar, 14 Febuari 2023

Diany Elim

ABSTRAK

DIANY ELIM. *Pengaruh Konsentrasi Asam Tartrat Terhadap Karakteristik Hydrogel-Forming Microneedle yang Terintegrasi dengan Reservoir Polietilen Glikol Sildenafil Sitrat* (dibimbing oleh Andi Dian Permana dan Rangga Meidianto Asri).

Disfungsi ereksi (DE) adalah salah satu gangguan seksual yang paling umum dialami oleh pria. Sildenafil sitrat (SS), yang termasuk dalam golongan inhibitor PDE-5, adalah pengobatan lini pertama yang tersedia dalam bentuk oral dan injeksi. Namun, SS memiliki bioavailabilitas oral yang rendah dan mengalami metabolisme lintas pertama. Selain itu, bentuk sediaan injeksi dapat menyebabkan iritasi lokal dan ketidaknyamanan. Dalam penelitian ini, penghantaran transdermal SS dibuat dengan mengombinasikan *hydrogel-forming microneedle* (HFM) dengan reservoir PEG. Kombinasi ini dapat memuat SS dalam jumlah yang lebih besar dan lebih mudah larut. HFM akan menembus *stratum corneum* untuk memungkinkan penghantaran transdermal yang lebih baik. HFM dibuat menggunakan PVA dan PVP sebagai polimer, dan asam tartrat sebagai *crosslinking agent*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh konsentrasi asam tartarat terhadap pengembangan formulasi HFM yang optimal dengan memvariasikan konsentrasi asam tartrat sebanyak 0,5%, 1%, dan 1,5%. Evaluasi profil *swelling*, kekuatan mekanik, dan kemampuan penetrasi menunjukkan bahwa semua formula HFM memiliki kemampuan insersi yang baik dan kapasitas *swelling* sekitar 3,5-4 kali. HFM ini dirancang untuk dikombinasikan dengan reservoir PEG yang menggunakan PEG 400 dan PEG 6000 untuk meningkatkan kelarutan SS. Studi permeasi *ex vivo* menunjukkan bahwa konsentrasi asam tartrat 1% adalah konsentrasi optimal yang dapat memfasilitasi pelepasan $18,49 \pm 0,26$ mg (sekitar 70%) SS dari bentuk sediaan ini.

Kata kunci: asam tartrat, *hydrogel-forming microneedle*, reservoir polietilen glikol, rute transdermal, sildenafil sitrat

ABSTRACT

DIANY ELIM. *The Effect of Tartaric Acid Concentration on the Characteristics of Hydrogel-Forming Microneedle Integrated with the Polyethylene Glycol Reservoir of Sildenafil Citrate* (supervised by Andi Dian Permana and Rangga Meidianto Asri).

Erectile dysfunction (ED) is one of the most common sexual disorders experienced by men. Sildenafil citrate (SS), which belongs to the PDE-5 inhibitor class, is the first-line treatment available in oral and injectable forms. However, SS has low oral bioavailability and undergoes first-pass metabolism. Moreover, injectable dosage forms could cause local irritation and discomfort. In this research, transdermal delivery of SS was made by combining a hydrogel-forming microneedle (HFM) with a PEG reservoir. This combination could load SS in a larger quantity and be more soluble. The HFM would penetrate the *stratum corneum* to allow a better transdermal delivery. HFM is made using PVA and PVP as polymers, and tartaric acid as crosslinking agents. This study aim is to determine the effect of tartaric acid concentration on the development of optimal HFM formulations by varying the concentration of tartaric acid by 0,5%, 1%, and 1,5%. The evaluation of the *swelling* profile, mechanical strength, and penetration ability showed that all of the HFM formulas have good insertion properties and a *swelling* capacity of around 3,5 to 4 times. This HFM is designed to be combined with a PEG reservoir using PEG 400 and PEG 6000 to enhance the solubility of SS. The *ex vivo* permeation study shows that the tartaric acid concentration of 1% was the optimal concentration that could facilitate the release of $18,49 \pm 0,26$ mg (around 70%) SS from this dosage form.

Keywords: tartaric acid, hydrogel-forming microneedle, polyethylene glycol reservoir, transdermal route, 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	6
II.1 Disfungsi Ereksi	6
II.2 Sildenafil Sitrat	7
II.3 Kulit	9
II.4 <i>Hydrogel-forming Microneedle</i>	11
II.5 Reservoir Polietilen Glikol	13
II.6 Uraian Bahan	14
II.6.1 Polivinil alkohol	14
II.6.2 Polivinil pirolidon	15

II.6.3 Asam tartrat	16
BAB III METODE PENELITIAN	17
III.1 Alat dan Bahan	17
III.2 Metode Kerja	17
III.2.1 Analisis dengan Instrumen Spektrofotometer UV-Vis	17
III.2.1.1 Pembuatan Larutan Stok Sildenafil Sitrat	17
III.2.1.2 Pembuatan Larutan Phosphate Buffered Saline (PBS) pH 7,4	18
III.2.1.3 Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum	18
III.2.1.4 Pembuatan Kurva Baku Sildenafil Sitrat	18
III.2.2 Formulasi Film Hidrogel	18
III.2.3 Uji <i>Swelling</i>	19
III.2.4 Uji pH Permukaan	20
III.2.5 Fabrikasi <i>Hydrogel-forming Microneedle</i> (HFM)	20
III.2.6 Uji Kekuatan Mekanik dan Kemampuan Penetrasi HFM	20
III.2.7 Uji Permeasi secara <i>Ex vivo</i>	21
III.2.8 Pengumpulan dan Analisis Data	22
III.2.9 Pembahasan dan Penarikan Kesimpulan	22
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	23
IV.1 Uji <i>Swelling</i>	24
IV.2 Uji pH Permukaan	26
IV.3 Uji Kekuatan Mekanik dan Kemampuan Penetrasi HFM	27
IV.4 Uji Permeasi secara <i>Ex vivo</i>	29
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	32

V.1 Kesimpulan	32
V.2 Saran	33
DAFTAR PUSTAKA	34
LAMPIRAN	40

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
1. Komposisi formula film hidrogel	18
2. Model kinetika pelepasan SS	30
3. Data absorbansi kurva baku SS dalam PBS + polisorbat 80 2%	41
4. Data hasil uji <i>swelling</i> film hidrogel	43
5. Data hasil uji kekuatan mekanik HFM	44
6. Data hasil uji kemampuan penetrasi HFM	45
7. Data hasil uji permeasi F1	47
8. Data hasil uji permeasi F2	59
9. Data hasil uji permeasi F3	51
10. Data fluks permeasi <i>ex vivo</i> pada jam ke-8	54

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Struktur kimia sildenafil sitrat	7
2. Mekanisme kerja sildenafil sitrat	8
3. Struktur lapisan kulit	9
4. Jenis-jenis microneedle	11
5. Mekanisme kerja HFM yang terintegrasi dengan reservoir PEG	12
6. Struktur kimia PVA	14
7. Struktur kimia PVP	15
8. Struktur kimia asam tartrat	16
9. Skema sel difusi Franz untuk uji permeasi secara <i>ex vivo</i>	22
10. Penampakan makroskopik HFM dan reservoir PEG	24
11. Grafik uji <i>swelling</i>	25
12. Diagram uji pH permukaan	26
13. Diagram uji kekuatan mekanik, grafik uji kemampuan penetrasi, serta penampakan representatif HFM sebelum dan sesudah kompresi	28
14. Grafik uji permeasi <i>ex vivo</i> , penampakan mikroskopis HFM di bawah mikroskop pada perbesaran 4x sebelum dan setelah uji permeasi, serta penampakan makroskopis HFM sebelum dan sesudah uji permeasi	29
15. Panjang gelombang maksimum SS (a) dan kurva baku SS (b) dalam PBS + polisorbitat 80 2%	41
16. Analisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis	65

17. Film hidrogel	65
18. Uji <i>swelling</i> film hidrogel	65
19. Proses pembuatan, pencetakan, dan pengeringan HFM	66
20. Uji kekuatan mekanik dan uji kemampuan penetrasi	66
21. Uji permeasi <i>ex vivo</i> dengan alat-alat yang dimodifikasi	66

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Skema Kerja	40
2. Panjang Gelombang Maksimum dan Kurva Baku	41
3. Perhitungan Data dan Tabel Data %Swelling	42
4. Perhitungan Data dan Tabel Data %Kompresi	44
5. Perhitungan Data dan Tabel Data %Penetrasi	45
6. Perhitungan Data dan Tabel Data Permeasi <i>Ex Vivo</i>	46
7. Perhitungan Data dan Tabel Data Fluks	53
8. Hasil Uji Statistik Menggunakan Software IBM SPSS	55
9. Hasil Uji Kinetika Pelepasan Obat Menggunakan <i>add-ins</i> Microsoft Excel (DDsolver)	60
10. Dokumentasi	65

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Disfungsi ereksi (DE) merupakan salah satu masalah seksual yang sangat umum terjadi pada pria, utamanya di Asia, dengan prevalensi sebesar 2-81,8%. Pada tahun 2025, telah diperkirakan bahwa akan ada sekitar 322 juta pria di dunia yang mengalami disfungsi ereksi. Di Indonesia sendiri, prevalensi DE berada di angka 11% yang menunjukkan bahwa 1 dari 10 pria Indonesia berpotensi atau bahkan telah mengalami masalah ini (Shiferaw *et al.*, 2020; Park *et al.*, 2011). DE didefinisikan sebagai ketidakmampuan seorang pria dalam mencapai dan/atau mempertahankan ereksi yang cukup untuk kinerja seksual yang memuaskan. Hal tersebut tidak hanya memengaruhi fisik, namun juga psikis sehingga dapat menurunkan kualitas hidup seseorang maupun pasangannya (Sooriyamoorthy dan Leslie, 2021). Selain itu, DE juga merupakan manifestasi dari beberapa penyakit seperti hiperkolesterolemia, diabetes melitus, dan penyakit-penyakit kardiovaskular (Burnett *et al.*, 2018; Mobley *et al.*, 2017).

Salah satu pengobatan lini pertama pada DE adalah obat golongan penghambat enzim fosfodiesterase tipe-5 (PDE-5) seperti sildenafil sitrat (SS). SS bekerja dengan cara menghambat enzim PDE-5 yang memecah enzim siklik guanosin monofosfat (cGMP). Dengan demikian, keberadaan enzim cGMP akan meningkat dan memungkinkan vasodilatasi di korpus

cavernosum pada penis dan akan menyebabkan ereksi pada kondisi normal (Katzung, 2018). SS saat ini tersedia dalam bentuk sediaan oral dan injeksi. Namun, pemberian SS secara oral memiliki masalah terkait bioavailabilitas oral yang rendah, yaitu hanya sekitar 41%. Selain itu, metabolisme lintas pertama di hati merupakan salah satu permasalahan dari SS (Ouranidis *et al.*, 2021). Sedangkan, pemberian SS melalui rute injeksi memiliki kekurangan karena dapat menyebabkan iritasi lokal dan ketidaknyamanan pada pasien serta memerlukan keahlian khusus dalam pemberiannya (Ali, 2020).

Berdasarkan pertimbangan tersebut, rute transdermal dipilih karena merupakan rute yang tidak mengalami metabolisme lintas pertama di hati sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat (Ramadon *et al.*, 2021). Beberapa penelitian telah berhasil mengembangkan SS ke dalam beberapa bentuk sediaan transdermal seperti transferosom, oleosom, film, dan gel. Namun, sediaan-sediaan transdermal tersebut memiliki kekurangan seperti proses pembuatannya yang rumit, memakan waktu yang lama, serta mudah terhapus dari kulit (Patel *et al.*, 2012; Atipairin *et al.*, 2020; Sayyad, 2017; Badr-Eldin and Ahmed, 2016; Abdelalim *et al.*, 2020).

Salah satu teknologi yang sedang dikembangkan untuk penghantaran transdermal adalah *microneedle*. *Microneedle* dapat berpenetrasi melewati *stratum corneum* dan membentuk pori kecil yang memungkinkan terjadinya difusi obat secara langsung (Xu *et al.*, 2021). Jika dibandingkan dengan jenis

microneedle lainnya, *hydrogel-forming microneedle* (HFM) memiliki keunggulan yang lebih besar sebab dapat menyediakan obat dalam jumlah yang lebih besar karena terintegrasi dengan reservoir obat, tidak meninggalkan residu polimer, dan tidak memberikan rasa sakit. HFM yang masuk ke dalam kulit akan dengan cepat menyerap cairan interstisial dan mengembang, kemudian obat dari reservoir akan masuk ke dalam matriks HFM yang telah mengembang dan membantu permeasi obat melewati *stratum corneum* hingga akhirnya berdifusi ke jaringan sistemik (Donnelly *et al.*, 2012; Turner *et al.*, 2020). Bentuk reservoir polietilen glikol (PEG) dipilih karena obat dapat tersedia dalam jumlah yang lebih besar dengan penggunaan yang lebih praktis (Anjani *et al.*, 2021). PEG dapat membantu meningkatkan kelarutan dan laju disolusi dari bahan obat, terutama untuk bahan obat yang memiliki kelarutan rendah seperti SS (4,1 mg/mL dalam air), sehingga dapat turut meningkatkan bioavailabilitas dari SS (Tekko *et al.*, 2019; Pirhayati *et al.*, 2017).

Salah satu komponen yang dapat digunakan dalam formulasi HFM adalah polivinil alkohol (PVA) yang dikombinasikan dengan polivinil pirolidon (PVP) dan asam tartrat sebagai agen *crosslinking*. Kombinasi ketiga bahan ini dapat memungkinkan *swelling* yang cukup untuk membantu proses permeasi obat dan meningkatkan kekuatan mekanik dari HFM (Sonker and Verma, 2018). Namun, menurut Rynkowska *et al.* (2019), konsentrasi agen *crosslinking* yang kurang tepat dapat memengaruhi karakteristik dari sediaan yang dihasilkan. Oleh karena itu, telah dilakukan penelitian tentang pengaruh

variasi konsentrasi asam tartrat sebagai agen *crosslinking* dalam kombinasinya dengan PVA dan PVP terhadap karakteristik *hydrogel-forming microneedle* serta pengaruhnya terhadap profil permeasi sildenafil sitrat melalui reservoir polietilen glikol.

I.2 Rumusan Masalah

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

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi asam tartrat sebagai agen *crosslinking* terhadap karakteristik *hydrogel-forming microneedle*?
2. Bagaimana pengaruh konsentrasi asam tartrat sebagai agen *crosslinking* terhadap profil permeasi sildenafil siltrat secara *ex vivo*?
3. Berapakah konsentrasi asam tartrat sebagai agen *crosslinking* untuk menghasilkan formula yang paling optimal pada sediaan *hydrogel-forming microneedle* yang terintegrasi dengan reservoir PEG sildenafil sitrat?

I.3 Tujuan Penelitian

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

1. Untuk mengetahui pengaruh konsentrasi asam tartrat sebagai agen *crosslinking* terhadap karakteristik *hydrogel-forming microneedle*?
2. Untuk mengetahui pengaruh konsentrasi asam tartrat sebagai agen *crosslinking* terhadap profil permeasi sildenafil siltrat secara *ex vivo*?

3. Untuk mengetahui konsentrasi asam tartrat sebagai agen *crosslinking* untuk menghasilkan formula yang paling optimal pada sediaan *hydrogel-forming microneedle* yang terintegrasi dengan reservoir PEG sildenafil sitrat?

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

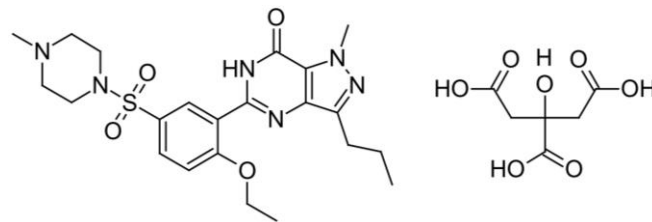
II.1 Disfungsi Ereksi

Disfungsi ereksi (DE) merupakan salah satu gangguan seksual yang paling umum diderita oleh pria. DE didefinisikan sebagai ketidakmampuan untuk mencapai ereksi penuh atau mempertahankan ereksi yang memadai untuk performa seksual yang memuaskan. DE dapat memengaruhi kesehatan fisik dan psikologis, serta dapat memberi dampak yang signifikan pada kualitas hidup penderita dan pasangannya (Sooriyamoorthy and Leslie, 2021; McMahon, 2019).

Menurut Park *et al.* (2011) dan Shiferaw *et al.* (2020), tingkat prevalensi DE yang dilaporkan di Asia sangat beragam, mulai dari 2% hingga 81,8%, dan di Indonesia sendiri, prevalensi DE adalah sebesar 11%. Selain itu, penderita DE diperkirakan akan menjadi 322 juta jiwa. Penyebab terjadinya DE seringkali bersifat multifaktoral dan salah satu faktor utamanya adalah penuaan. 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, diabetes melitus dan sindrom metabolik dapat memengaruhi beberapa sistem organ yang mengakibatkan penurunan fungsi ereksi. Maka dari itu, kasus terjadinya DE cenderung memiliki risiko yang lebih tinggi pada pria dengan diabetes

melitus, hipertensi, hiperkolesterolemia, aterosklerosis atau penyakit kardiovaskular (Mobley *et al.*, 2017).

II.2 Sildenafil Sitrat

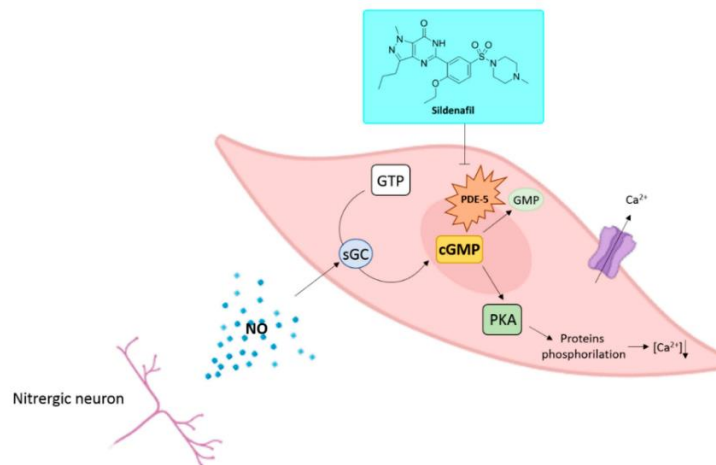


Gambar 1. Struktur kimia sildenafil sitrat (Yoon *et al.*, 2015)

Sildenafil sitrat ($C_{28}H_{38}N_6O_{11}S$) adalah salah satu obat yang tergolong ke dalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II, yaitu obat dengan kelarutan buruk namun memiliki permeabilitas yang baik (Miranda *et al.*, 2018). SS memiliki berat molekul sebesar 475 Da dan nilai log P sebesar 2,5. Sildenafil dalam bentuk basa bebas memiliki kelarutan yang sangat rendah dalam air, yaitu sekitar 0,01 mg/mL, sedangkan SS yang merupakan bentuk garamnya memiliki kelarutan yang sedikit lebih tinggi, yaitu sekitar 4,1 mg/mL, namun masih tetap tergolong ke dalam zat yang sukar larut (Loftsson, 2015).

SS memiliki bioavailabilitas oral yang rendah, yaitu sekitar 41%, waktu paruh 4-6 jam, dan terikat kepada protein plasma sebesar 96%. SS juga mengalami metabolisme lintas pertama di hati oleh isoenzim CYP450, yaitu pada CYP3A4 (rute mayor) and CYP2C9 (rute minor). Oleh enzim-enzim tersebut, SS akan diubah menjadi metabolit Bernama N-desmetil sildenafil yang memiliki aktivitas yang sama seperti SS namun efektivitas terapinya

hanya setengah dari SS (Augoustides and Fleisher, 2011; Graziano *et al.*, 2017).

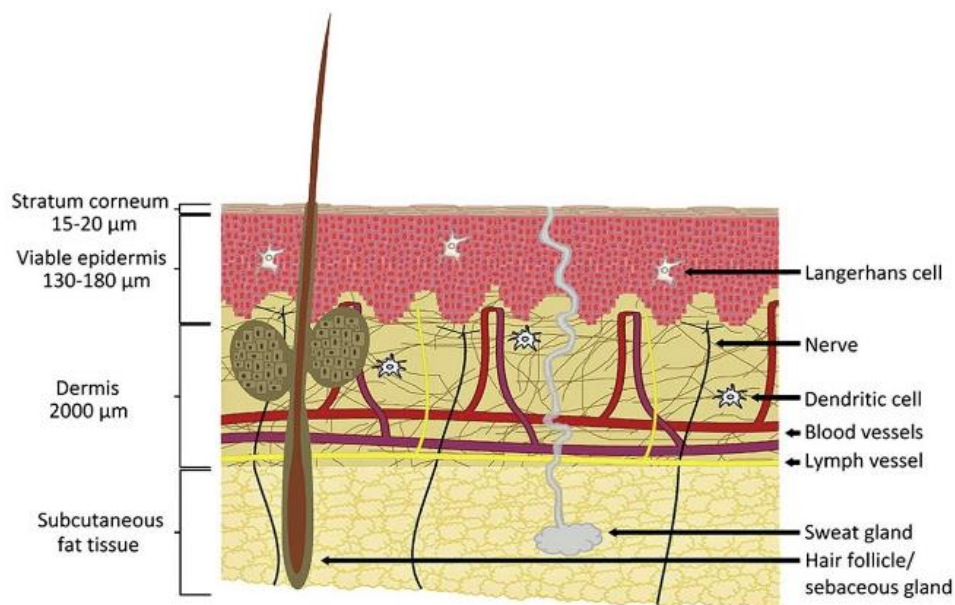


Gambar 2. Mekanisme kerja sildenafil (Haider *et al.*, 2021)

SS merupakan obat golongan inhibitor enzim PDE-5 yang menjadi pengobatan lini pertama pada penyakit DE dan umumnya dijumpai dalam bentuk sediaan tablet dan injeksi. Sediaan tablet SS memiliki kekuatan sediaan sebesar 25, 50, dan 100 mg dengan bentuk *film-coated tablet* berwarna biru dan berbentuk seperti permata (*diamond shaped*) (Roy, 2011). SS bekerja dengan menghambat enzim PDE-5 sehingga dapat menghambat pemecahan cGMP yang berimplikasi pada peningkatan konsentrasi intramuskular enzim cGMP. Melalui peningkatan konsentrasi cGMP ini, SS diharapkan dapat mengembalikan respon ereksi terhadap rangsangan seksual, tetapi tidak menyebabkan ereksi tanpa adanya rangsangan tersebut. SS biasanya diberikan dengan dosis awal sebesar 50 mg yang efektif pada 30-60 menit setelah dikonsumsi dan memiliki efikasi yang dapat dipertahankan hingga 12 jam (Hatzimouratidis *et al.*, 2015; Haider *et al.*, 2021).

II.3 Kulit

Kulit merupakan organ terbesar pada tubuh manusia. Kulit menyumbang sekitar 15% dari total berat tubuh manusia dan pada rata-rata orang dewasa, kulit memiliki luas permukaan sekitar 1,86 m². Kulit terdiri dari 3 lapisan utama, yaitu lapisan epidermis, dermis, dan jaringan subkutan (Kolarsick *et al.*, 2011; Sherwood, 2016).



Gambar 3. Struktur lapisan kulit (Alkilani *et al.*, 2015)

a. Epidermis

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. Epidermis terbagi lagi atas 5 lapisan, yaitu *stratum corneum* (lapisan tanduk), *stratum lucidum* (lapisan bening), *stratum granulosum* (lapisan granular), *stratum spinosum* (lapisan berduri), dan *stratum germinativum* (lapisan basal). Di antara 5 lapisan tersebut, *stratum*

corneum adalah satu-satunya lapisan yang hanya mengandung sel-sel kulit yang sudah mati dan mengeras, sedangkan keempat lapisan lainnya adalah lapisan yang mengandung sel-sel hidup (Kolarsick *et al.*, 2011; Zsikó *et al.*, 2019).

b. Dermis

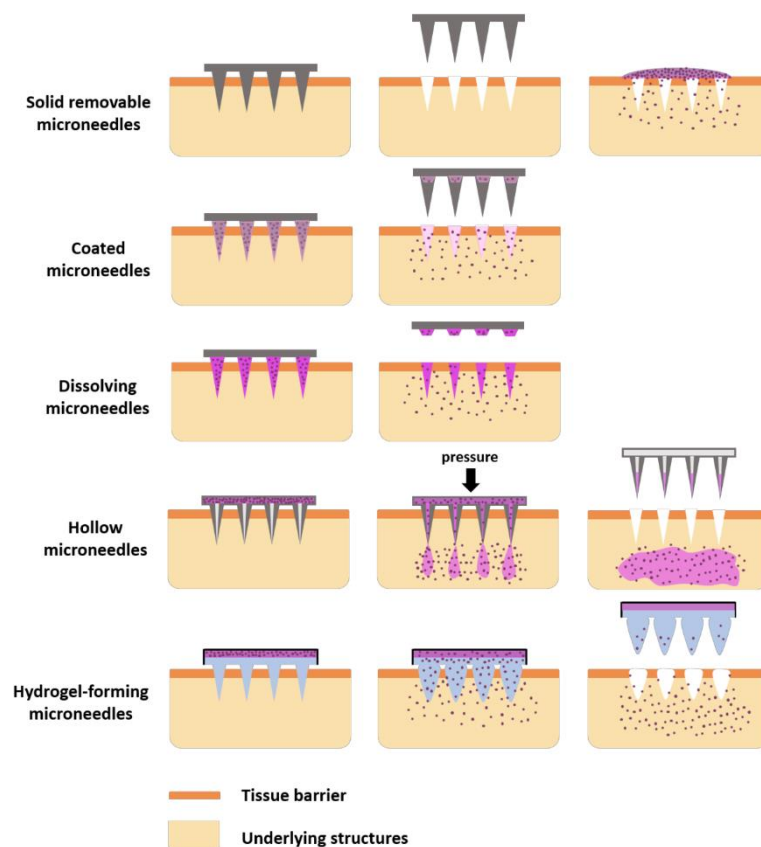
Lapisan dermis merupakan lapisan di bawah epidermis yang mengandung banyak serat elastin dan kolagen untuk menjaga elastisitas dan kekuatan dari kulit. Selain itu, dermis juga memuat beberapa ujung saraf dan pembuluh darah yang bertugas untuk menyuplai nutrisi baik ke lapisan dermis dan lapisan epidermis, serta berfungsi untuk mengatur suhu tubuh. Lapisan inilah yang biasanya menjadi target untuk sediaan-sediaan transdermal karena memungkinkan difusi obat secara pasif ke dalam pembuluh darah. Selain itu, pada lapisan dermis juga terdapat kelenjar keringat yang memproduksi keringat, kelenjar sebacea yang memproduksi sebum, dan folikel rambut (Sherwood, 2016; Alkilani *et al.*, 2015).

c. Jaringan subkutan/hipodermis

Lapisan ini adalah lapisan terdalam dari kulit yang berbatasan langsung dengan jaringan lain di bawah kulit seperti tulang dan otot. Lapisan ini merupakan salah satu tempat penyimpanan lemak yang juga dikenal dengan sebutan jaringan adiposa. Tumpukan lemak ini berfungsi sebagai proteksi terhadap jaringan/organ di bawahnya dari serangan fisik (Sherwood, 2016; Alkilani *et al.*, 2015).

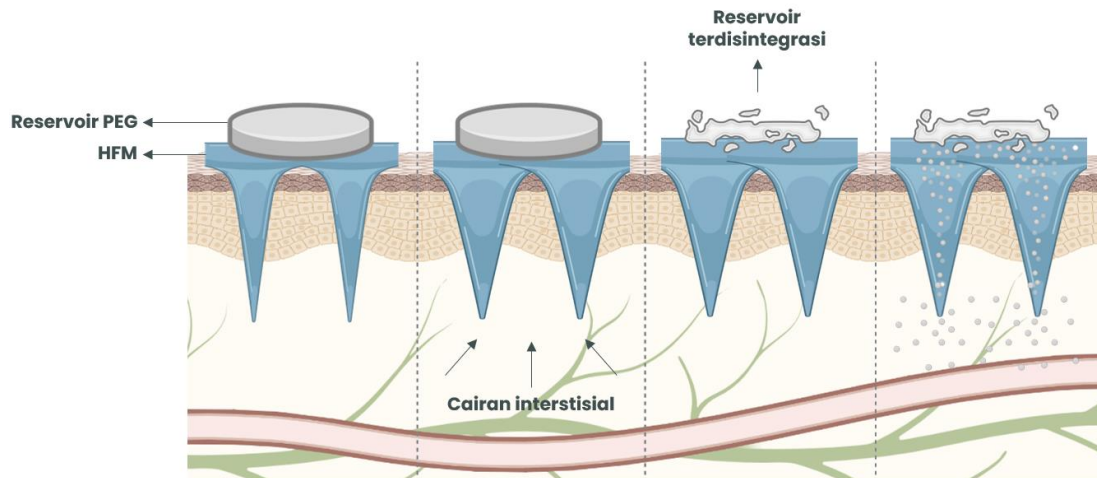
II.4 Hydrogel-Forming Microneedle

Rute penghantaran obat secara transdermal merupakan salah satu strategi yang digunakan untuk meningkatkan bioavailabilitas dari obat-obat yang utamanya mengalami metabolisme lintas pertama di hati. Beberapa jenis sediaan transdermal telah dikembangkan seperti *patch*, gel dan *microneedle* (Hanbali *et al.*, 2019; Singh and Tripathi, 2021; Xu *et al.*, 2021). *Microneedle* merupakan teknologi yang dikembangkan untuk mengatasi masalah penetrasi pada lapisan terluar kulit, yaitu *stratum corneum*. *Microneedle* dapat langsung menembus lapisan tersebut dan melepaskan obat ke dalam lapisan dermis untuk kemudian berdifusi ke sirkulasi sistemik (Waghule *et al.*, 2019).



Gambar 4. Jenis-jenis *microneedle* (Rzhevskiy *et al.*, 2018)

Di antara 5 jenis *microneedle* (**Gambar 4**), HFM merupakan pilihan yang paling tepat untuk menghantarkan SS secara transdermal. Hal ini disebabkan oleh beberapa kekurangan jenis *microneedle* lainnya. *Solid microneedle* seringkali menimbulkan ketidaknyamanan ataupun rasa sakit saat diaplikasikan. *Coated microneedle* dan *dissolving microneedle* hanya dapat memuat obat dalam jumlah kecil (maksimal 1 mg untuk *coated microneedle* dan 33 mg untuk *dissolving microneedle*). *Hollow microneedle* memiliki proses pembuatan yang sulit dan risiko jarum yang patah sehingga dapat tertinggal dalam kulit. Oleh karena itu, HFM menjadi pilihan yang paling cocok dengan kelebihanannya yang dapat memuat obat dalam jumlah yang lebih besar melalui reservoir yang berada di atasnya (Xu *et al.*, 2021).



Gambar 5. Mekanisme kerja HFM yang terintegrasi dengan reservoir PEG (gambar dibuat dengan Biorender.com)

Mekanisme kerja dari HFM dapat dilihat pada **Gambar 5**. HFM yang diinsersikan ke dalam kulit akan menyerap cairan interstisial pada kulit dan mengembang. Setelah mengembang, HFM menjadi permeabel dan perbedaan konsentrasi pada reservoir akan memicu terjadinya perpindahan

molekul obat dari reservoir ke dalam matriks HFM. Mekanisme yang sama kemudian akan menyebabkan terjadinya difusi molekul obat sekali lagi dari matriks HFM ke lapisan kulit dan masuk ke sirkulasi sistemik (Turner *et al.*, 2020). 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).

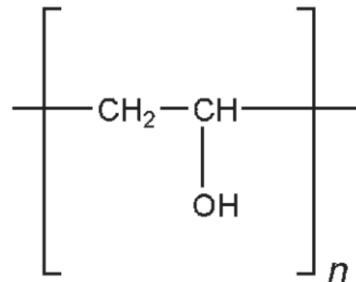
II.5 Reservoir Polietilen Glikol

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). Sistem penghantaran berbasis reservoir merupakan salah satu yang paling sering digunakan di masa kini karena dengan sistem ini, pelepasan obat dapat menjadi lebih terkontrol (Yang and Pierstorff, 2012).

Reservoir PEG menjadi salah satu kombinasi yang tepat dalam strategi peningkatan kelarutan dari SS karena reservoir PEG merupakan bentuk dispersi padat termodifikasi (Anjani *et al.*, 2021). Jenis PEG yang digunakan pada reservoir PEG SS ini terdiri atas PEG 400 dan PEG 6000. Menurut penelitian yang telah dilakukan oleh Patel *et al.* (2008) dan Pirhayati *et al.* (2017), PEG 400 dan PEG 6000 sudah terbukti dapat meningkatkan kelarutan dari SS.

II.6 Uraian Bahan

II.6.1 Polivinil alkohol

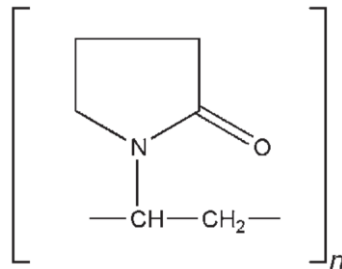


Gambar 6. Struktur kimia PVA (Rowe *et al.*, 2009)

Polivinil alkohol ((C₂H₄O)_n) adalah polimer sintetik berwarna putih dan berbentuk seperti granul, serta dapat larut dalam air. 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. 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 (Aslam *et al.*, 2018; Rowe *et al.*, 2009).

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). Selain itu, PVA memiliki gugus hidroksi yang cukup banyak sehingga dapat menjadi kandidat polimer yang baik untuk reaksi *crosslink* (Tekko *et al.*, 2020).

II.6.2 Polivinil pirolidon

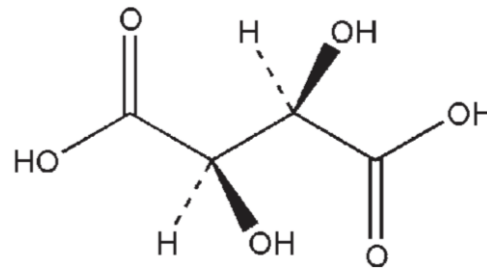


Gambar 7. Struktur kimia PVP (Rowe *et al.*, 2009)

Polivinil pirolidon ((C₆H₉NO)_n) memiliki wujud berupa serbuk halus higroskopik berwarna putih atau keputihan yang sangat mudah larut dalam air. 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. PVP akan mulai melebur pada suhu 150°C (Rowe *et al.*, 2009).

PVP merupakan polimer yang tidak toksik, biokompatibel, tahan terhadap pemanasan, memiliki pH yang stabil dan cenderung *inert* secara kimia (Teodorescu and Bercea, 2015). Dalam formulasi sediaan film atau *patch*, PVP telah banyak digunakan dan menunjukkan kemampuan yang sangat baik dalam membentuk film (Franco and de Marco, 2020). Selain itu PVP juga memiliki kemampuan untuk meningkatkan kekuatan mekanik suatu sediaan, terutama jika dikombinasikan dengan PVA dan melalui proses *crosslink* secara kimia (Zheng *et al.*, 2009). Oleh karena itu, PVP digunakan sebagai bahan yang dapat meningkatkan kemampuan insersi dari HFM.

II.6.3 Asam tartrat



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

Asam tartrat ($C_4H_6O_6$) merupakan salah satu jenis asam karboksilat yang memiliki wujud kristal berwarna putih atau hampir putih. Asam tartrat umumnya digunakan sebagai bahan perasa ataupun bahan yang dapat memberi rasa asam baik untuk makanan maupun sediaan farmasi. Asam tartrat memiliki kelarutan yang baik dalam air dan akan semakin meningkat seiring dengan bertambahnya suhu (Rowe *et al.*, 2009).

Pada penelitian ini, asam tartrat digunakan sebagai crosslinking agent dengan polimer PVA. Gugus karboksilat pada asam tartrat dan gugus hidroksi pada PVA akan mengalami reaksi esterifikasi untuk pembentukan gugus karbonil. Pembentukan gugus karbonil inilah yang akan meningkatkan kekakuan dari HFM dan meningkatkan kekuatan mekaniknya. Beberapa penelitian sebelumnya juga telah menunjukkan hasil yang baik pada penggunaan PVA dan asam tartrat sebagai crosslinking agent dalam memformulasikan hidrogel dan film hidrogel (Bozdoğan *et al.*, 2020; Sonker and Verma, 2018).