

**FORMULASI SILDENAFIL SITRAT DALAM SISTEM
HYDROGEL-FORMING MICRONEEDLES TERINTEGRASI
RESERVOIR TABLET KOMPLEKS INKLUSI DAN STUDI
PERMEASI SECARA *EX VIVO***

**SILDENAFIL CITRATE FORMULATION IN THE SYSTEM OF
HYDROGEL-FORMING MICRONEEDLES INTEGRATED
WITH AN INCLUSION COMPLEX TABLET RESERVOIR AND
EX VIVO PERMEATION STUDY**

SULISTIAWATI
N012221042



SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR

2024

**FORMULASI SILDENAFIL SITRAT DALAM SISTEM
HYDROGEL-FORMING MICRONEEDLES TERINTEGRASI
RESERVOIR TABLET KOMPLEKS INKLUSI DAN STUDI
PERMEASI SECARA *EX VIVO***

Tesis

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar magister

Program Studi Farmasi

Disusun dan diajukan oleh

SULISTIAWATI
N012221042

kepada

**SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

FORMULASI SILDENAFIL SITRAT DALAM SISTEM *HYDROGEL-FORMING* *MICRONEEDLES* TERINTEGRASI RESERVOIR TABLET KOMPLEKS INKLUSI DAN STUDI PERMEASI SECARA *EX VIVO*

Disusun dan diajukan oleh:

SULISTIAWATI
N012 22 1042

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam
rangka Penyelesaian Studi Program Magister Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin

Pada tanggal 4 April 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,



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

Pembimbing Pendamping,



Muhammad Aswad, M.Si., Ph. D., Apt.
NIP. 19800101 200312 1 004

Ketua Program Studi Magister Ilmu Farmasi
Fakultas Farmasi



Muhammad Aswad, M.Si., Ph. D., Apt.
NIP. 19800101 200312 1 004

Dekan Fakultas Farmasi Universitas
Hasanuddin



Prof. Dr. rer-nat. apt. Marianti A. Manggau
NIP. 19670319 199203 2 002

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "Formulasi Sildenafil Sitrat dalam Sistem *Hydrogel-Forming Microneedles* Terintegrasi Reservoir Tablet Kompleks Inklusi dan Studi Permeasi Secara *Ex Vivo*" adalah benar karya saya dengan arahan dari tim pembimbing (Prof. Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. sebagai Pembimbing Utama dan Muhammad Aswad, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini. Sebagian dari isi tesis ini telah dikumpulkan pada Jurnal (International Journal of Pharmaceutics) sebagai artikel dengan judul "*Bioavailability enhancement of sildenafil citrate via hydrogel-forming microneedle strategy in combination with cyclodextrin complexation*". Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 4 April 2024



Sulistiawati
N012221042

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah Rabiil 'alamiin segala puji bagi Allah *subhanahu wa ta'ala* yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya, berupa kesehatan, kekuatan ilmu yang sempurna dan waktu yang begitu berharga sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini sebagai persyaratan untuk menyelesaikan studi dan memperoleh gelar magister di Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan tesis ini banyak kesulitan yang dihadapi dan tidak terlepas dari dukungan berbagai pihak. Peneliti banyak menerima bimbingan, petunjuk dan bantuan serta dorongan dari berbagai pihak baik yang bersifat moral maupun material. Rasa syukur dan ucapan terima kasih yang sebesar - besarnya kepada:

1. Prof. Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. selaku pembimbing utama dan Bapak Muhammad Aswad, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. selaku pembimbing pendamping yang telah meluangkan waktu dan tenaganya untuk memberikan bimbingan, arahan, saran, serta bantuan bagi penulis dalam melaksanakan penelitian dan senantiasa mengingatkan penulis untuk selalu berhati-hati dan bekerja secara efisien selama penelitian dan melatih penulis untuk berpikir kritis dan logis dalam menyelesaikan suatu permasalahan.
2. Prof. Dr. Sartini, M.Si., Apt., Prof. Yusnita Rifai, M.Pharm., Ph.D., Apt., dan Prof. Dr. Latifah Rahman, DESS., Apt. selaku penguji yang telah meluangkan waktunya, memberikan masukan dan saran terkait penelitian ini dan dalam proses penyelesaian tesis ini.
3. Dekan, wakil dekan, seluruh Bapak/Ibu dosen Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah memberikan ilmunya dan membimbing penulis selama masa studi, serta seluruh civitas akademika atas segala fasilitas dan pelayanan yang telah diberikan kepada penulis selama menempuh studi hingga penyelesaian penelitian ini.

4. Kedua orang tua penulis yaitu bapak Muh. Johan (Almarhum) dan ibu Yulismayanti, serta seluruh keluarga penulis yang selalu memberikan dukungan, motivasi, kasih sayang, ridhonya serta doa tulus yang selalu mengiringi langkah penulis.
5. Teman-teman *Microneedles 2022*, Cindy Kristina Enggi, Stephanie, Frederika Tangdilintin, Alghifary Anas Achmad, Rasma Adelia Putri, dan Habiburrahim Burhanuddin yang selalu memberikan motivasi, ilmu, dan bantuan kepada penulis dalam penyelesaian penelitian ini.
6. Lembaga DAAD (*Deutscher Akademischer Austauschdienst*) yang telah memberikan beasiswa pendidikan magister hingga penulis dapat menyelesaikan studi ini.
7. Seluruh laboran laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin, khususnya kepada ibu Sumiati, S.Si. atas segala bantuan yang diberikan dalam pelaksanaan penelitian ini.
8. Rekan-rekan Korps. Asisten Farmasetika yang senantiasa membantu dan memberikan dukungan kepada penulis.
9. Semua pihak yang terlibat yang tidak sempat penulis sebutkan namanya satu persatu.

Penulis berharap agar tesis ini dapat memberikan manfaat dalam sumbangsih ilmu pengetahuan khususnya dalam bidang Farmasi dan dapat dijadikan acuan untuk mengembangkan penelitian - penelitian selanjutnya.

Makassar, 4 April 2024



Sulistiawati

ABSTRAK

SULISTIAWATI. “Formulasi Sildenafil Sitrat dalam Sistem *Hydrogel-Forming Microneedles* Terintegrasi Reservoir Tablet Kompleks Inklusi dan Studi Permeasi Secara *Ex Vivo*” (dibimbing oleh Andi Dian Permana dan Muhammad Aswad).

Sildenafil sitrat (SIL), yang dikenal secara luas dalam mengatasi kasus disfungsi ereksi, dilaporkan masih memiliki masalah dalam pengobatannya. Bioavailabilitas dan kelarutannya yang buruk pada administrasi oral, serta ketidaknyamanan saat diberikan secara injeksi masih menjadi masalah utama yang harus diatasi. Oleh karena itu, penelitian ini mengembangkan sistem penghantaran baru terhadap SIL melalui sistem *hydrogel-forming microneedle* (HFM) terintegrasi reservoir tablet kompleks inklusi secara transdermal. Variasi konsentrasi *crosslinker*, suhu dan waktu *crosslink* diselidiki pada formulasi HFM. Hasil menunjukkan peningkatan kemampuan penetrasi dan kekuatan mekanik dari HFM terjadi bersamaan peningkatan konsentrasi *crosslinker*, suhu dan waktu *crosslink*; namun pada saat yang sama, penurunan kemampuan *swelling* juga terjadi. Pengembangan reservoir berbasis kompleksasi SIL dan β -cyclodextrine (β -CD) dilakukan untuk meningkatkan kelarutan SIL. Kompleks inklusi SIL/ β -CD yang terbentuk telah dikonfirmasi dari hasil analisis FTIR, XRD, dan *molecular docking* yang menunjukkan bahwa SIL berhasil dienkapsulasi dalam rongga β -CD; konformasi ini yang paling sesuai dibandingkan dengan turunan CD lainnya. Kekerasan tablet yang semakin menurun dan waktu melarut tablet yang semakin cepat juga diamati pada peningkatan konsentrasi *sodium starch glycolate* (SSG) dalam reservoir. Pada studi permeasi secara *ex vivo*, kombinasi formula F3(G) (2.5% asam tartrat, kondisi *crosslink* 110°C 40 menit) dan reservoir tablet R3 (5% SSG) menunjukkan permeasi yang optimal sebesar 28.49 ± 3.09 mg setelah 24 jam.

Kata kunci: disfungsi ereksi, sildenafil sitrat, *hydrogel-forming microneedle*, reservoir tablet kompleks inklusi, *crosslink*

ABSTRACT

SULISTIAWATI. “Sildenafil Citrate Formulation in the System of *Hydrogel-Forming Microneedles* Integrated with an Inclusion Complex Tablet Reservoir and Ex vivo Permeation Study” (supervised by Andi Dian Permana and Muhammad Aswad).

Sildenafil citrate (SIL), which is widely known for treating cases of erectile dysfunction, is reported to still have problems in its treatment. Poor bioavailability and solubility upon oral administration and discomfort when administered by injection are still major problems that must be overcome. Therefore, this research developed a new delivery system for SIL through a transdermal hydrogel-forming microneedle (HFM) system integrated with an inclusion complex tablet reservoir. Variations in crosslinker concentration, temperature, and time crosslink were investigated in the HFM formulation. The results show that the increase in penetration ability and mechanical strength of HFM coincides with increases in crosslinker concentration, temperature, and crosslink time; however, a decrease in swelling ability also occurs. Reservoir was developed by using the complexation of SIL and β -cyclodextrine (β -CD) to increase the solubility of SIL. Formation of SIL/ β -CD inclusion complex was confirmed in FTIR, XRD, and molecular docking analysis results; this showed that SIL was successfully encapsulated in the β -CD cavity and was the most suitable conformation compared to other CD derivatives. A decrease in tablet hardness and faster tablet dissolving time was also observed, along with increased sodium starch glycolate (SSG) concentration in the reservoir. In the ex vivo permeation study, the combination of F3(G) (2.5% tartaric acid, crosslink conditions 110°C 40 minutes) formula and R3 (5% SSG) reservoir showed optimal permeation of 28.49 ± 3.09 mg after 24 hours.

Keywords: erectile dysfunction, sildenafil citrate, hydrogel-forming microneedle, inclusion complex tablet reservoir, crosslink

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMBUNG.....	i
PERNYATAAN PENGANTAR.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN TESIS.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA.....	iv
UCAPAN TERIMA KASIH.....	v
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT.....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penulisan.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.5 Kerangka Teori.....	5
1.6 Kerangka Konsep.....	6
BAB II METODE PENELITIAN.....	7
2.1 Rancangan dan Lokasi Penelitian.....	7
2.2 Alat dan Bahan.....	7
2.3 Metode Kerja.....	8
2.3.1 Formulasi Film Hidrogel.....	8
2.3.2 Karakterisasi Film Hidrogel.....	9
2.3.3 Fabrikasi HFM.....	10
2.3.4 Uji kekuatan mekanik dan kemampuan penetrasi HFM.....	10
2.3.5 Uji pH permukaan.....	11
2.3.6 Uji <i>Water Vapor Transmission</i> (WVT).....	11
2.3.7 Uji <i>Moisture Absorption Ability</i> (MAA).....	11
2.3.8 Analisis Sildenafil Sitrat.....	12
2.3.9 <i>Molecular Docking</i>	13
2.3.10 Uji <i>Phase Solubility</i>	14

2.3.11	Pembuatan Kompleks Inklusi	14
2.3.12	Uji <i>Saturation Solubility</i>	15
2.3.13	Karakterisasi Fisikokimia Kompleks Inklusi	15
2.3.14	Uji Pelepasan Obat Secara <i>In vitro</i>	16
2.3.15	Penyiapan Reservoir Tablet Kompleks Inklusi	16
2.3.16	Karakterisasi Reservoir Tablet Kompleks Inklusi.....	16
2.3.17	Studi Permeasi Secara <i>Ex vivo</i>	17
2.3.18	Analisis Statistik.....	18
BAB III HASIL DAN PEMBAHASAN		19
3.1	Penyiapan Film Hidrogel dan Uji <i>Swelling</i>	19
3.2	Uji Fraksi Gel	22
3.3	Fabrikasi dan Karakterisasi HFM.....	23
3.4	Uji pH Permukaan.....	27
3.5	Uji WVT.....	28
3.6	Uji MAA	29
3.7	<i>Molecular Docking</i>	30
3.8	Uji <i>Phase Solubility</i>	32
3.9	Uji <i>Saturation Solubility</i>	34
3.10	Karakterisasi Fisikokimia Kompleks Inklusi	35
3.11	Uji Pelepasan Obat Secara <i>In vitro</i>	37
3.12	Penyiapan dan Karakterisasi Reservoir Tablet Kompleks Inklusi 38	
3.12.1	Uji Kekuatan dan Waktu Melarut Tablet	38
3.12.2	Uji Kandungan Obat	40
BAB IV KESIMPULAN DAN SARAN.....		42
4.1	Kesimpulan	42
4.2	Saran	42
DAFTAR PUSTAKA		43
LAMPIRAN		59

DAFTAR TABEL

Nomor urut	Halaman
Rancangan Formula Film Hidrogel	8
Nilai grid box yang digunakan untuk analisis molecular docking	14
Rancangan Formula Reservoir Tablet Kompleks Inklusi	16
Hasil simulasi <i>molecular docking</i> antara SIL dan turunan siklodekstrin.....	31
Kelarutan SIL murni dan kompleks inklusi (Rata-rata \pm SD, n=3).....	35

DAFTAR GAMBAR

Nomor Urut	Halaman
1. Skema sel difusi Franz uji permeasi <i>ex vivo</i> (dibuat menggunakan Biorender.com).....	18
2. Persentase <i>swelling</i> kelompok formula F1, F2, dan F3 tanpa <i>crosslink</i> (A) dan kelompok formula F1 (B), F2 (C), dan F3 (C) dengan proses <i>crosslink</i> pada suhu 80°C, 110°C, dan 140°C, dan masing-masing suhu dengan waktu <i>crosslink</i> 20, 40, 80, dan 120 menit (rata-rata ± SD, n = 3)	20
3. Persentase fraksi gel kelompok formula F1, F2, dan F3 tanpa <i>crosslink</i> (A) dan kelompok formula F1 (B), F2 (C), dan F3 (C) dengan proses <i>crosslink</i> pada suhu 80°C, 110°C, dan 140°C, dan masing-masing suhu dengan waktu <i>crosslink</i> 20, 40, 80, dan 120 menit (rata-rata ± SD, n = 3)	23
4. Representatif <i>microneedles</i> sebelum dan setelah proses <i>crosslink</i> (A) dan representatif HFM secara mikroskopis (perbesaran 4x) sebelum dan setelah penetrasi melalui Parafilm® M (B)	24
5. Kemampuan penetrasi kelompok formula F1 (A), F2 (B), dan F3 (C), tanpa dan dengan proses <i>crosslink</i> pada suhu 80°C, 110°C, dan 140°C, serta masing-masing suhu dengan waktu <i>crosslink</i> 20, 40, 80, dan 120 menit (rata-rata ± SD, n = 3).....	25
6. Persentase pengurangan tinggi jarum pada kelompok formula F1, F2, dan F3 tanpa <i>crosslink</i> (A) dan kelompok formula F1 (B), F2 (C), dan F3 (C) dengan proses <i>crosslink</i> pada suhu 80°C, 110°C, dan 140°C, dan masing-masing suhu dengan waktu <i>crosslink</i> 20, 40, 80, dan 120 menit (rata-rata ± SD, n = 3)	26
7. pH permukaan film hidrogel (rata-rata ± SD, n = 3)	28
8. Nilai WVT film hidrogel (rata-rata ± SD, n = 3).....	29
9. MAA hidrogel pada RH 33% (A), RH 65% (B), dan RH 97% (C) (rata-rata ± SD, n = 3)	30
10. Model 3D SIL dan α-CD (A), SIL dan β-CD (B), and SIL dan γ-CD (C)	31
11. <i>Phase solubility</i> SIL dalam larutan β-CD (rata-rata ± SD, n = 3)	33
12. Spektra IR (A) dan XRD (B) dari sildenafil sitrat, β-siklodekstrin, campuran fisik, dan kompleks inklusi.....	36
13. Profil permeasi <i>in vitro</i> dari obat murni, campuran fisik, dan kompleks inklusi SIL/β-CD (rata-rata ± SD, n = 3)	38

14. Penampilan fisik (A), kekerasan (B), dan waktu melarut (C) reservoir tablet kompleks inklusi R1, R2, R3, R4, dan R5 (rata-rata \pm SD, n = 3).....	40
15. <i>Drug recovery</i> reservoir tablet kompleks inklusi R1, R2, R3, R4, and R5 (rata-rata \pm SD, n = 3).....	41
16. Film hidrogel yang telah dicetak.....	60
17. HFM yang telah dicetak	60
18. Film hidrogel sebelum <i>swelling</i>	60
19. Film hidrogel setelah <i>swelling</i>	60
20. Pengujian fraksi gel.....	60
21. Karakterisasi HFM menggunakan Parafilm [®] M	60
22. Pembuatan kompleks inklusi.....	60
23. Karakterisasi reservoir tablet kompleks inklusi	60
24. Studi permeasi secara <i>ex vivo</i>	61

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor Urut	Halaman
Alur Penelitian	59
Dokumentasi Penelitian	60

DAFTAR SINGKATAN

Lambang/singkatan	Arti dan penjelasan
SIL	Sildenafil Sitrat
DE	Disfungsi Ereksi
TDDS	<i>Transdermal Drug Delivery System</i>
HFM	<i>Hydrogel-Forming Microneedles</i>
β -CD	<i>β-cyclodextrine</i>
PBS	<i>Phosphate Buffer Saline</i>
SSG	<i>Sodium Starch Glycolate</i>
PVP	<i>Polyvinylpyrrolidone</i>
PVA	<i>Polyvinyl alcohol</i>
MAA	<i>Moisture Absorption Ability</i>
RH	<i>Relative Humadity</i>
WVT	<i>Water Vapor Transmission</i>
CE	<i>Complexation Efficiency</i>
FTIR	<i>Fourier transform infrared</i>
XRD	<i>X-ray diffraction</i>
b/b	Bobot dalam bobot
μ	mikro

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Gangguan kesehatan seksual saat ini menjadi masalah krusial yang sangat penting untuk diperhatikan, dengan menurunnya gairah seksual dapat menimbulkan masalah khususnya dalam kehidupan rumah tangga. Hal yang paling umum dikeluhkan oleh pria dengan gangguan kesehatan seksual adalah disfungsi ereksi (DE) atau yang dikenal juga dengan “Impotensi”, ditandai dengan ketidakmampuan seorang pria untuk melakukan hubungan seksual akibat ereksi penis yang tidak dapat terjadi yang diakibatkan oleh terjadinya perubahan dari salah satu komponen ereksi, seperti relasional, organik dan psikologis (Yafi *et al.*, 2016; Y. Zhang *et al.*, 2021). DE terutama terjadi pada usia >40 tahun (Goldstein *et al.*, 2019). Namun, pada pria usia muda <40 tahun juga dapat mengalami penyakit tersebut. Berdasarkan studi oleh Nguyen *et al.* (2017), DE pada pria usia muda dapat terjadi disebabkan oleh efek samping dari konsumsi obat-obatan tertentu, serta dapat pula disebabkan oleh faktor risiko umum yang bersifat psikogenik (Nguyen *et al.*, 2017). Penyakit ini diketahui telah dialami oleh >150 juta pria di seluruh dunia dengan jumlah yang diperkirakan akan terus meningkat hingga mencapai >300 juta pria pada tahun 2025 mendatang (Rinkūnienė *et al.*, 2021). Selain faktor usia, berbagai faktor risiko lain yang dikaitkan dengan peningkatan kasus DE ini meliputi, faktor gaya hidup, penyakit sindrom metabolik, diabetes, dan penyakit kardiovaskular (CVD) (Pizzol *et al.*, 2021).

DE tidak mengancam nyawa penderita secara langsung, namun dapat menjadi masalah besar bagi kaum pria yang dikaitkan dengan kondisi fisik dan psikologis penderitanya dengan memberikan dampak buruk pada *Quality of Life* dan pasangan dari penderita tersebut (Droupy & Colson, 2022; Lee *et al.*, 2020). Sildenafil sitrat (SIL) yang direkomendasikan kuat oleh *American Urological Association* merupakan obat golongan

phosphodiesterase type 5 inhibitors pertama yang disetujui dan mewakili pengobatan oral yang efektif serta aman untuk DE (Burnett *et al.*, 2018; Droupy & Colson, 2022). SIL yang digunakan dalam pengobatan DE dan juga hipertensi arteri pulmonalis ini, secara komersial tersedia dalam bentuk sediaan yang diberikan melalui rute oral dan injeksi (Ouranidis *et al.*, 2021). Namun, secara oral SIL dilaporkan memiliki masalah metabolisme dengan bioavailabilitas absolut yang buruk (25-41%) (Abdelalim *et al.*, 2020; Nichols *et al.*, 2002). Selain itu, SIL yang dikategorikan dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II memiliki kelarutan yang rendah dalam air (3.5 - 4.0 mg/mL) sehingga dosis yang lebih tinggi diperlukan dan dapat berdampak pada efek samping yang terjadi (Bharate, 2021). Sedangkan, secara injeksi memiliki beberapa kekurangan, seperti dalam pengaplikasiannya membutuhkan bantuan tenaga kesehatan terlatih dan penanganan limbah sehabis injeksi, serta dapat memberikan rasa sakit pada sebagian pasien sehingga dapat menurunkan tingkat kepatuhan pasien dan tidak mendapatkan pengobatan secara teratur (Mc Crudden *et al.*, 2019; Orkin *et al.*, 2020).

Pendekatan melalui *transdermal drug delivery system* (TDDS) dapat mengatasi berbagai masalah yang telah dijelaskan diatas dengan menawarkan pengiriman obat pada tingkat efektif, terlindungi, serta nyaman bagi pasien (Phatale *et al.*, 2022). Beberapa penelitian sebelumnya telah mengembangkan strategi yang sama terhadap SIL secara *transdermal* dalam bentuk sediaan hidrogel konvensional dan film (Atipairin *et al.*, 2020; Badr-Eldin & Ahmed, 2016; Sadab *et al.*, 2022). Namun, penghantarannya terhalang oleh adanya lapisan terluar kulit yaitu stratum korneum (Dharadhar *et al.*, 2019; Matsuo *et al.*, 2012). Microneedle (MN) yang dikenal sebagai mikrosistem dengan *minimally invasive* ini dapat menjadi solusi baru dalam penghantaran SIL secara transdermal dengan mengirimkan obat secara efisien melintasi penghalang kulit (Gera & Burra, 2022; Y. Yang *et al.*, 2021). Walaupun dapat menembus penghalang kulit, namun MN memiliki jarum yang cukup pendek dan sempit, sehingga dapat

menghindari stimulasi serabut saraf atau tusukan pembuluh darah yang terutama berada di lapisan kulit bagian dermis (McAlister *et al.*, 2021).

MN memiliki berbagai bentuk yang telah berhasil digunakan dalam berbagai aplikasi biomedis (Vora *et al.*, 2021). *Hydrogel-forming microneedle* (HFM) merupakan bentuk generasi terbaru dengan mekanisme kerja yang berbeda dari MN generasi sebelumnya, karena sifat hidrofiliknya akan menyerap cairan interstisial dan mengalami pembengkakan ketika diaplikasikan ke dalam kulit (G. S. Liu *et al.*, 2020; Turner *et al.*, 2020; Xu *et al.*, 2021). Kemudian, setelah pengaplikasian HFM dapat ditarik utuh tanpa meninggalkan residu polimer pada lapisan kulit (Ranjan Yadav *et al.*, 2022). Dosis obat pada HFM tidak hanya terbatas pada apa yang dapat dimuat oleh MN itu sendiri, namun memiliki reservoir obat yang diformulasikan secara terpisah pada bagian atasnya, sehingga bentuk sediaan HFM dapat mengatasi keterbatasan dari desain MN konvensional sebelumnya (Donnelly *et al.*, 2012). Setelah mengalami *swelling*, reservoir tersebut akan larut dan melepaskan obat melalui HFM dengan pelepasan terkontrol (Volpe-Zanutto *et al.*, 2022).

Secara intrinsik, walaupun sediaan ini sangat cocok untuk penghantaran obat yang bersifat hidrofilik, namun berdasarkan penelitian sebelumnya oleh Anjani *et al.* mengungkapkan bahwa ternyata senyawa hidrofobik juga dapat berhasil dihantarkan melalui sediaan tersebut, jika dikombinasikan dengan teknik peningkatan kelarutan yang sesuai (Anjani *et al.*, 2021). Oleh karena itu, pada penelitian ini kelarutan dari SIL ditingkatkan melalui teknik kompleksasi dengan β -cyclodextrine (β -CD) untuk memperoleh formulasi reservoir tablet yang dapat larut dengan sempurna. β -cyclodextrine dapat memfasilitasi peningkatan kelarutan dari obat yang bersifat hidrofobik, karena memiliki rongga dalam yang bersifat hidrofobik, sehingga senyawa hidrofobik dapat tertampung dalam rongga tersebut dan membentuk kompleks yang lebih mudah larut dalam lingkungan berair (Yavuz *et al.*, 2020).

Pendekatan ini diharapkan dapat meningkatkan penghantaran SIL secara transdermal melalui investigasi dan pengembangan formula HFM

potensial dengan variasi konsentrasi *crosslinker*, suhu dan waktu *crosslink*. Reservoir tablet pada HFM juga dieksplorasi melalui kompleksasi bersama β -CD untuk meningkatkan kelarutan SIL. Selanjutnya, untuk melihat efektivitas dari kombinasi ini investigasi melalui studi permeasi secara *ex vivo* juga dilakukan.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas maka diperoleh rumusan masalah dari penelitian ini yaitu:

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi asam tartrat sebagai *crosslinker*, suhu, dan waktu *crosslink* terhadap karakteristik HFM?
2. Bagaimana pengaruh β -siklodekstrin terhadap kelarutan dan profil pelepasan sildenafil sitrat?
3. Bagaimana formulasi reservoir tablet kompleks inklusi dengan variasi konsentrasi *sodium starch glycolate* dapat menghasilkan karakteristik reservoir tablet yang baik?
4. Bagaimana karakteristik kombinasi HFM dan reservoir yang optimal yang dapat menghasilkan profil permeasi *ex vivo* sildenafil sitrat yang baik?

1.3 Tujuan Penulisan

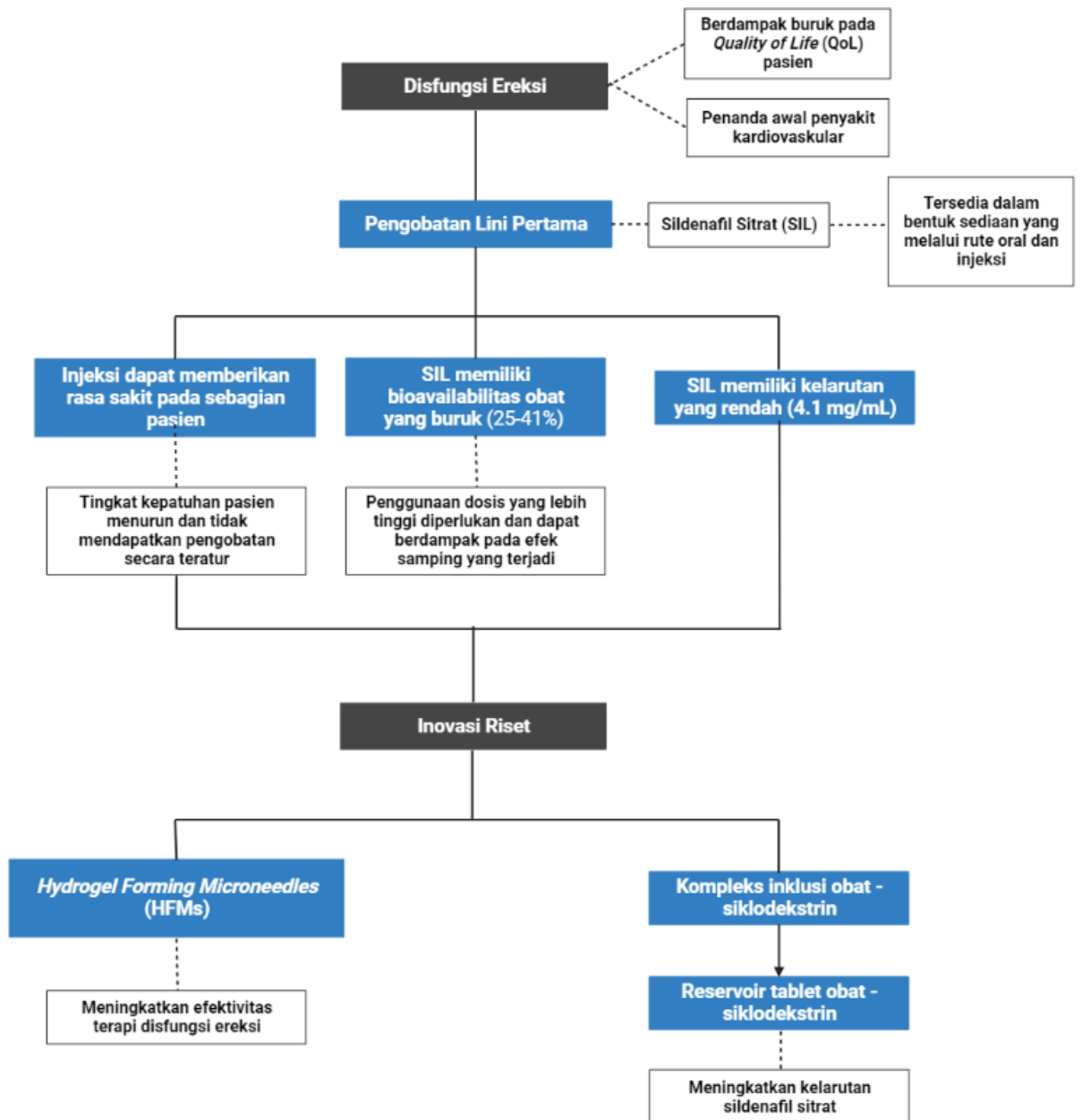
Berdasarkan uraian rumusan masalah di atas maka tujuan dari penelitian ini yaitu:

1. Untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi asam tartrat sebagai *crosslinker*, suhu, dan waktu *crosslink* terhadap karakteristik HFM.
2. Untuk mengetahui pengaruh β -siklodekstrin terhadap kelarutan dan profil pelepasan sildenafil sitrat.
3. Untuk mengetahui bagaimana formulasi reservoir tablet kompleks inklusi dengan variasi konsentrasi *sodium starch glycolate* dapat menghasilkan karakteristik reservoir tablet yang baik.
4. Untuk mengetahui kombinasi HFM dan reservoir yang optimal yang dapat menghasilkan profil permeasi *ex vivo* sildenafil sitrat yang baik.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan landasan yang kuat dalam pengembangan ilmu pengetahuan dibidang kesehatan, khususnya dalam terapi disfungsi ereksi yang lebih efektif dan efisien.

1.5 Kerangka Teori



1.6 Kerangka Konsep

