

SKRIPSI

FORMULASI, UJI KARAKTERISTIK DAN UJI PERMEASI *DISSOLVING MICRONEEDLE* *CEFTRIAZONE* MENGGUNAKAN POLIVINIL PIROLIDON DAN POLIVINIL ALKOHOL DENGAN BERBAGAI PERBANDINGAN KONSENTRASI

FORMULATION, CHARACTERISTICS AND PERMEATION STUDY OF DISSOLVING MICRONEEDLE OF CEFTRIAZONE USING POLIVINYL PYROLIDONE AND POLIVINIL ALCOHOL WITH VARIOUS CONCENTRATIONS

Disusun dan diajukan oleh

**HAMITA ESA PUTRI
N011 17 1034**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**FORMULASI, UJI KARAKTERISTIK DAN UJI PERMEASI *DISSOLVING
MICRONEEDLE CEFTRIAZONE* MENGGUNAKAN POLIVINIL
PIROLIDON DAN POLIVINIL ALKOHOL DENGAN BERBAGAI
PERBANDINGAN KONSENTRASI**

**FORMULATION, CHARACTERISTICS AND PERMEATION STUDY OF
DISSOLVING MICRONEEDLE OF CEFTRIAZONE USING POLIVINYLL
PYROLIDONE AND POLIVINIL ALCOHOL WITH VARIOUS
CONCENTRATIONS**

SKRIPSI

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

HAMITA ESA PUTRI

N011 17 1034

PROGRAM STUDI FARMASI

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

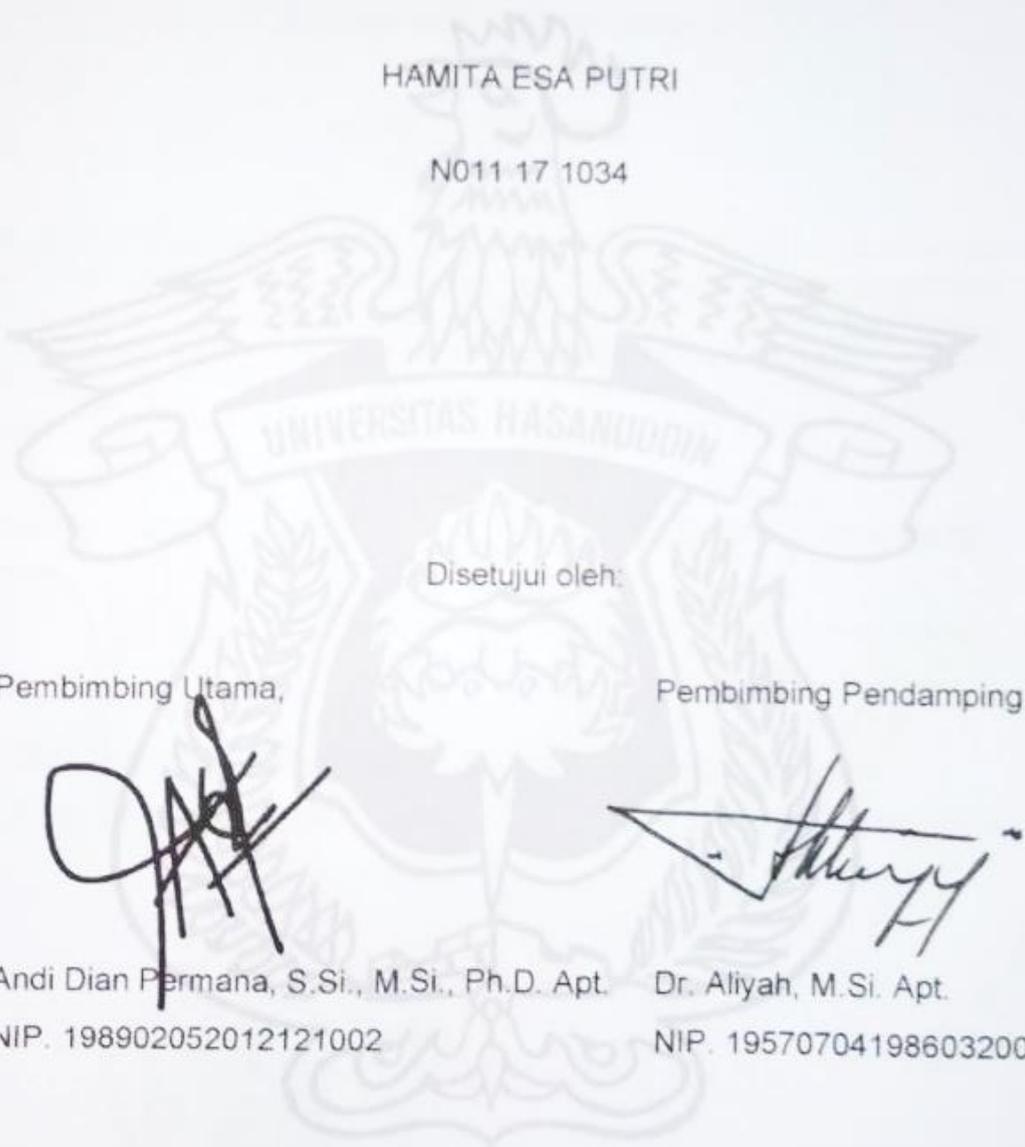
MAKASSAR

2021

FORMULASI, UJI KARAKTERISTIK DAN UJI PERMEASI *DISSOLVING MICRONEEDLE CEFTRIAXONE* MENGGUNAKAN POLIVINIL PIROLIDON DAN POLIVINIL ALKOHOL DENGAN BERBAGAI PERBANDINGAN KONSENTRASI

HAMITA ESA PUTRI

N011 17 1034



Disetujui oleh:

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and lines, positioned below the name of the main supervisor.

Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D. Apt.

NIP. 198902052012121002

A handwritten signature in black ink, featuring a prominent horizontal line and a stylized 'A' shape, positioned below the name of the co-supervisor.

Dr. Aliyah, M.Si. Apt.

NIP. 195707041986032001

Pada tanggal 10 Februari 2021

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

**FORMULASI, UJI KARAKTERISTIK DAN UJI PERMEASI *DISSOLVING*
MICRONEEDLE CEFTRIAXONE MENGGUNAKAN POLIVINIL
PIROLIDON DAN POLIVINIL ALKOHOL DENGAN BERBAGAI
PERBANDINGAN KONSENTRASI**

Disusun dan diajukan oleh

**HAMITA ESA PUTRI
N011 17 1034**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin pada tanggal 11/02/2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

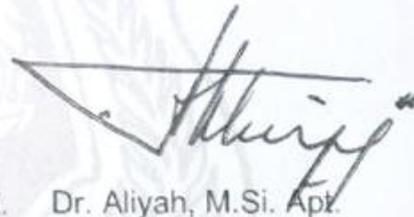
Menyetujui,

Pembimbing Utama,



Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D. Apt.
NIP. 198902052012121002

Pembimbing Pendamping



Dr. Aliyah, M.Si. Apt.
NIP. 195707041986032001



Ketua Program Studi,


Fizan Nainu, S.Si., M.Biomed.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19820610 200801 1 012

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini ;

Nama : Hamita Esa Putri
NIM : N011171034
Program Studi : Farmasi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa Skripsi dengan judul "Formulasi, Uji Karakteristik dan Uji Permeasi *Dissolving Microneedle Ceftriaxone* Menggunakan Polivinil Piroolidon dan Polivinil Alkohol dengan Berbagai Perbandingan Konsentrasi" adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian hari Skripsi karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 10 Februari 2021

Yang Menyatakan



Hamita Esa Putri

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah *swt* atas segala rahmat dan kasih karunia-Nya yang telah memberikan kesehatan dan kesempatan pada penulis, sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.

Skripsi ini disusun untuk memenuhi persyaratan guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Universitas Hasanuddin. Dalam penyusunan skripsi ini tidak terlepas dari dukungan berbagai pihak, untuk itu penulis menyampaikan rasa terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. selaku pembimbing utama yang dengan tulus membimbing, memberi arahan dan memotivasi penulis dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini.
2. Ibu Dr. Aliyah, M.S., Apt., selaku pembimbing pendamping dan dosen penasehat akademik atas segala bimbingan dan arahan serta motivasi untuk tetap percaya diri dan bangga dengan pencapaian diri.
3. Ibu Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA., Apt., dan ibu Dra. Ermina Pakki, M.Si., Apt., selaku tim penguji yang telah banyak memberikan saran agar hasil penelitian yang didapatkan maksimal.
4. Dekan, para Wakil Dekan, seluruh staf dosen dan pegawai Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang selalu membantu dalam

memberikan fasilitas, ilmu, pelayanan administrasi serta pendidikan kepada penulis hingga dapat menunjang dalam penyelesaian skripsi ini.

5. Laboran dan dosen penanggungjawab laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin Ibu Sumiati, S.Si., dan Bapak Achmad Himawan, S.Si., M.Si., Apt., yang telah membantu dalam memberikan fasilitas, saran dan masukan dalam penyelesaian skripsi ini.
6. Orang tua tercinta, Ayahanda Samiung, Ibunda Ramasia, Adik Muhammad Jabal Nur dan keluarga yang telah membantu memberikan semangat, kasih, harapan, dorongan moral dan spiritual serta doa yang tidak henti-hentinya demi kelancaran dan kesuksesan penulis dalam menyelesaikan studi.
7. Saudara Dhandy Kashar Pratama yang telah mendukung, mendampingi dan memberikan semangat dan nasehat selama proses perkuliahan dan penyusunan skripsi.
8. Teman-teman tim penelitian *Drug Delivery System season 2* yang telah mendukung dan membantu penulis dalam belajar dan penyusunan skripsi.
9. Teman-teman terdekat, Nurhalisa Amalia Achmad, Khusnul Inayah, Ayu Sri Mulyani, Chindy Claudia Asmara, Muhammad Azhar dan Sri Wahyuningsih atas segala perhatian, motivasi, dukungan, semangat dan bantuan selama proses belajar dan penyusunan skripsi.

10. Teman-teman angkatan 2017 Farmasi (Clostridium), atas segala kebersamaan, dukungan dan semangat selama proses belajar di Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin.
11. Segenap pengurus MAPERWA KEMAFAR-UH 2019/2020 dan UKM CRITIS atas segala pengalaman berorganisasi yang secara tidak langsung memberikan bantuan moral kepada penulis.
12. Semua pihak yang telah membantu namun tidak sempat disebutkan namanya satu persatu.

Semoga Allah swt senantiasa membalas semua kebaikan yang telah diberikan. Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini masih memiliki kekurangan, oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan tanggapan dan saran yang membangun dari berbagai pihak. Akhirnya, penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan menjadi bahan masukan bagi pengembangan dunia pendidikan dan ilmu pengetahuan. Aamiin.

Makassar, 10 Februari 2021



Hamita Esa Putri

ABSTRAK

HAMITA ESA PUTRI. Formulasi, uji karakteristik dan uji permeasi *dissolving microneedle ceftriaxone* menggunakan polivinil pirolidon dan polivinil alkohol dengan berbagai perbandingan konsentrasi (dibimbing oleh Andi Dian Permana dan Aliyah)

Ceftriaxone merupakan antibiotik golongan sefalosporin generasi ketiga yang digunakan untuk terapi pneumonia dan diberikan secara parenteral, namun rute pemberian ini memiliki efek samping nyeri akut pada saat pemberian, untuk itu perlu dikembangkan dalam bentuk *dissolving microneedle*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh perbandingan konsentrasi polivinilpirolidon (PVP) dan polivinilalkohol (PVA) terhadap formulasi dan karakteristik serta permeasi *dissolving microneedle ceftriaxone*. *Dissolving microneedle* dibuat menggunakan metode sentrifugasi dengan 3 formula yang terdiri atas perbandingan konsentrasi polimer PVP40%:PVA15% untuk F1 (50:50), F2 (60:40) dan F3 (70:30) yang dari masing-masing formula diambil 85% dan ditambahkan 15% *ceftriaxone*. Selanjutnya, dilakukan beberapa evaluasi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa *microneedle* berbentuk kerucut tajam seperti jarum dengan ukuran 712-800 μ m. Berdasarkan uji kekuatan mekanik dan kemampuan penetrasi, F1 dan F2 mampu menembus 3 lapisan plastik Parafilm® (setara kulit setebal 378 μ m) serta F3 mampu menembus 4 lapisan plastik Parafilm® (setara kulit setebal 504 μ m). F1, F2 dan F3 masing-masing mengalami penurunan tinggi *needle* sebesar 58,40 \pm 0,53%, 18,60 \pm 1,11% dan 12,96 \pm 0,56%. Uji waktu melarut menunjukkan F2 dan F3 melarut dengan sempurna setelah 10menit pengaplikasian pada kulit tikus. F1, F2 dan F3 masing-masing mampu memuat 0,38 \pm 0,009mg, 0,38 \pm 0,02mg dan 0,39 \pm 0,02mg *ceftriaxone*. Persentase permeasi tertinggi ditunjukkan oleh F3 sebesar 99,86 \pm 7,6% sedangkan F1 dan F2 masing-masing sebesar 65,87 \pm 5,41% dan 78,86 \pm 5,7%. Berdasarkan analisis statistika, variasi konsentrasi polimer menunjukkan pengaruh yang signifikan terhadap kekuatan mekanik, kemampuan penetrasi dan waktu melarut. Oleh karena itu, disimpulkan bahwa *microneedle* berbentuk kerucut dan tajam seperti jarum yang tampak homogen; variasi konsentrasi polimer menunjukkan pengaruh yang signifikan terhadap kekuatan mekanik, kemampuan penetrasi dan waktu melarut; uji permeasi menunjukkan semakin besar konsentrasi PVA, maka semakin lambat permeasi zat aktif dari *dissolving microneedle*; dan F3 yaitu formula yang mengandung PVP40%:PVA15% dengan perbandingan 70:30 merupakan formula terbaik karena memiliki kemampuan penetrasi, waktu melarut dan permeasi yang baik.

Kata kunci: *Ceftriaxone*, *Dissolving Microneedle*, Pneumonia, PVA, PVP, karakteristik, permeasi

ABSTRACT

HAMITA ESA PUTRI. Formulation, characteristics and permeation study of dissolving microneedle of ceftriaxone using polyvinyl pyrrolidone and polyvinyl alcohol with various concentrations (supervised by Andi Dian Permana and Aliyah)

Ceftriaxone is a third generation of cephalosporin antibiotic that is commonly used to treat pneumonia given by parenterally, but this route of administration has some side effects of acute pain at the time of administration. This study aimed to determine the effect of the ratio of concentrations of polyvinylpyrrolidone (PVP) and polyvinylalcohol (PVA) on the formulation and characteristics and permeation of dissolving microneedle ceftriaxone. Dissolving microneedles made by centrifugation method with 3 formulas consisting of a ratio of polymer concentrations PVP40% and PVA15%, for F1 (50:50), F2 (60:40) and F3 (70:30) then 85% of each was taken. formula and added 15% ceftriaxone. Furthermore, several evaluations were carried out. The results showed that the microneedle was in the form of a sharp cone like a needle with a size ranging from 712-800 μ m. Based on the mechanical strength test and penetration ability, F1 and F2 were able to penetrate 3 layers of Parafilm® (equivalent to skin as thick as 378 μ m) and F3 was able to penetrate 4 layers of Parafilm® (equivalent to skin as thick as 504 μ m). F1, F2 and F3 decreased the needle height by 58.40 \pm 0.53%, 18.60 \pm 1.11% and 12.96 \pm 0.56%. The dissolving time test showed that F2 and F3 were able to dissolve completely after 10 minutes in the mouse skin. F1, F2 and F3 are capable of loading 0.38 \pm 0.009mg, 0.38 \pm 0.02mg and 0.39 \pm 0.02 mg ceftriaxone, respectively. The highest permeation percentage is shown by the F3 formula of 99.86 \pm 7.6%, while F1 and F2 are 65.87 \pm 5.41% and 78.86 \pm 5.7%. Based on statistical analysis, variations in polymer concentration showed a significant effect on mechanical strength, penetration ability and dissolving time. Therefore, it is concluded that needle of microneedle like conical and sharp that looks homogeneous; variations of polymer concentration showed a significant effect on mechanical strength, penetration ability and dissolving time; the permeation test showed that the greater the concentration of PVA, the slower the permeation of active substances from dissolving microneedles; and F3 which is a formula containing PVP40%: PVA15% with a ratio of 70:30 is the best formula because it has good penetration, dissolving and permeation time.

Keywords: Ceftriaxone, Dissolving Microneedle, Pneumonia, PVA, PVP, characteristics, permeation

DAFTAR ISI

	Halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	3
I.3 Tujuan Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
II.1 Kulit	5
II.2 <i>Dissolving Microneedle</i>	7
II.3 Uraian Bahan	11
BAB III METODE PENELITIAN	17
III.1 Alat dan Bahan	17
III.2 Metode Kerja	17
III.3 Evaluasi Karakteristik <i>Dissolving Microneedle Ceftriaxone</i>	21
III.4 Penentuan Kandungan Obat pada Sistem <i>Microneedle</i>	22
III.5 Uji Waktu Melarut	24

III.6 Uji Permeasi <i>ex vivo</i>	24
III.7 Pengumpulan Data dan Analisis Data	26
III.8 Pembahasan Hasil dan Kesimpulan	26
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	27
V.1 Kesimpulan	27
V.2 Saran	27
DAFTAR PUSTAKA	29
LAMPIRAN	33

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Rancangan formula <i>dissolving microneedle</i> blanko	18
2. Rancangan formula <i>dissolving microneedle</i> yang mengandung <i>ceftriaxone</i>	19
3. Persentase penurunan panjang <i>microneedle</i> blanko	34
4. Persentase penetrasi <i>dissolving microneedle</i> blanko	34
5. Persentase penurunan panjang <i>microneedle ceftriaxone</i>	36
6. Persentase penetrasi <i>dissolving microneedle ceftriaxone</i>	36
7. Bobot setiap bahan dalam formula F1, F2 dan F3	37
8. Bobot basah dan bobot kering sampel balok pipih campuran bahan F1, F2 dan F3	37
9. Volume balok pipih campuran bahan F1, F2 dan F3	37
10. Persentase kehilangan air	38
11. Persentase <i>ceftriaxone</i> dalam massa kering	38
12. Bobot 100 needle dalam massa kering	39
13. Jumlah <i>ceftriaxone</i> dalam 100 needle	40
14. Pembuatan kurva Baku	42
15. Kandungan <i>ceftriaxone</i> dalam <i>needle</i>	42
16. Ukuran panjang <i>dissolving microneedle ceftriaxone</i> dalam beberapa interval waktu setelah pengaplikasian pada kulit tikus	43
17. Persentase permeasi F1	45
18. Persentase permeasi F2	46

19. Persentase permeasi F3

47

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Anatomi kulit	5
2. <i>Dissolving microneedle</i>	8
3. Mekanisme penghantaran obat <i>dissolving microneedle</i>	10
4. Struktur <i>ceftriaxone</i>	12
5. Struktur polivinil pirolidon (PVP)	14
6. Rumus struktur polivinil alkohol (PVA)	15
7. Skema pembuatan <i>dissolving microneedle</i>	20
8. Dimensi <i>needle</i>	22
9. Skema uji permeasi secara <i>ex vivo</i>	25

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Skema kerja	33
2. Hasil uji morfologi, kekuatan mekanik dan kemampuan penetrasi <i>dissolving microneedle</i> blanko	34
3. Hasil uji morfologi, kekuatan mekanik dan kemampuan penetrasi <i>dissolving microneedle ceftriaxone</i>	36
4. Hasil Penentuan Densitas	37
5. Hasil Penentuan LOD dan Persentase Jumlah <i>Ceftriaxone</i> dalam Massa Kering	38
6. Hasil Penentuan Volume, Bobot Jarum (Needle), dan Bobot <i>Ceftriaxone</i>	39
7. Hasil Penentuan Kandungan Obat pada Sistem <i>Microneedle</i>	41
8. Hasil Uji Waktu Melarut	43
9. Hasil Uji Permeasi <i>ex vivo</i>	45
10. Data analisis statistika	49
11. Gambar Penelitian	62

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Angka kematian balita menjadi salah satu permasalahan kesehatan di Indonesia. Berdasarkan data Badan Pusat Statistik Indonesia pada tahun 2017, sebanyak 32 dari 1000 balita meninggal dunia (Windiarto and Yanto, 2018). Salah satu penyakit yang dilaporkan sebagai penyebab permasalahan tersebut adalah pneumonia. Sekitar 808.694 balita meninggal dunia pada tahun 2017 akibat pneumonia atau 15% dari total kematian balita (WHO, 2019). Di Sulawesi Selatan, terdapat 31.759 kasus pneumonia dengan 26 kasus kematian akibat pneumonia pada tahun yang sama (Budijanto dkk., 2018). Pneumonia merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus, bakteri atau fungi yang dapat diobati menggunakan antibiotik seperti *ceftriaxone* (WHO, 2019).

Ceftriaxone merupakan antibiotik golongan sefalosporin generasi ketiga yang biasanya digunakan untuk pengobatan infeksi akibat bakteri Gram positif dan Gram negatif, sehingga biasanya digunakan untuk infeksi yang parah (Kauss dkk., 2017) seperti pneumonia dengan dosis 50mg - 2g/kgBB/hari (MacDougall, 2016). Obat ini digunakan melalui injeksi intravena atau intramuskular. *Ceftriaxone* memiliki tolerabilitas yang baik, tapi pada dosis yang lebih tinggi atau pemberian jangka panjang, *ceftriaxone* dapat menyebabkan pseudolithiasus bilier dan efek samping lain yang cukup

berbahaya (Khan dkk., 2017). *Ceftriaxone* sulit diserap melalui membrane mukosa yang bersifat hidrofobik yang mengakibatkan *ceftriaxone* memiliki absorpsi buruk di saluran gastrointestinal. Oleh karena itu, *ceftriaxone* tidak dapat diberikan secara oral maupun rektal dan hanya digunakan melalui injeksi intravena atau intramuskular namun dapat menimbulkan nyeri akut pada bayi (Gajbhiye dkk., 2018), sehingga perlu dikembangkan sebuah formulasi sistem penghantaran yang tidak menyebabkan rasa nyeri pada pemberian parenteral, namun memiliki efektivitas yang sama dengan pemberian secara injeksi.

Salah satu sistem penghantaran yang menjadi alternatif untuk menggantikan pemberian secara injeksi adalah sistem penghantaran *microneedle*. *Microneedle* adalah sistem penghantaran yang berbentuk seperti jarum dan berukuran mikron dari 100 hingga 1000 μm . Sistem ini bisa digunakan untuk menggantikan rute parenteral (injeksi) karena dapat menembus *stratum corneum* hingga ke sirkulasi darah di lapisan dermis namun tidak dapat mencapai ujung saraf, sehingga tidak menimbulkan rasa sakit. Di antara beberapa tipe *microneedle*, tipe *dissolving microneedle* merupakan tipe yang sering digunakan untuk menghantarkan zat aktif (Cheng dkk., 2019). Penelitian yang dilakukan oleh González-Vázquez dkk. (2017), menunjukkan bahwa gentamisin yang diformulasikan dalam bentuk *dissolving microneedle* memiliki AUC yang lebih tinggi dibandingkan AUC injeksi intramuskular, dan dapat menghantarkan 75% gentamisin dalam 24 jam dengan kadar plasma yang konstan, sehingga meningkatkan durasi

gentamisin dalam tubuh serta dapat mengurangi frekuensi pemberian gentamisin.

Tipe *dissolving microneedle* terbuat dari bahan yang mudah larut dan terurai secara hayati (Dharadhar dkk., 2019) misalnya polimer seperti metil selulosa, Polivinil pirolidon (PVP) dan polivinil alkohol (PVA) atau gula seperti dextrin, galaktosa, dan lain-lain (Parhi, 2019). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Permana dkk. (2019), penggunaan PVP sebagai polimer *microneedle* tanpa dikombinasikan dengan polimer lain, menghasilkan sifat mekanik *microneedle* yang buruk, sedangkan *microneedle* yang menggunakan campuran 5% b/b PVP dan 15% b/b PVA sebagai polimer menunjukkan kekuatan mekanik yang memadai. Penelitian yang dilakukan oleh Permana dkk. (2019), menunjukkan bahwa persentasi pengurangan ketinggian jarum pada *microneedle* yang mengandung campuran 15% b/b PVA dan 10% b/b PVP lebih rendah dibandingkan *microneedle* yang hanya mengandung satu polimer PVA atau PVP saja.

Berdasarkan uraian di atas, maka telah dilakukan penelitian formulasi dan evaluasi *dissolving microneedle ceftriaxone* menggunakan PVP dan PVA dengan berbagai perbandingan konsentrasi.

I.2 Rumusan Masalah

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

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi PVP dan PVA terhadap morfologi *dissolving microneedle ceftriaxone*?
2. Bagaimana pengaruh konsentrasi polimer terhadap kekuatan mekanik, kemampuan penetrasi dan waktu melarut dari *dissolving microneedle ceftriaxone* ?
3. Bagaimana profil permeasi *ceftriaxone* dari *dissolving microneedle* secara *ex vivo*?
4. Formula *dissolving microneedle ceftriaxone* yang mana yang memberikan hasil terbaik ?

I.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dilakukannya penelitian ini yaitu untuk:

1. Mengetahui pengaruh variasi konsentrasi PVP dan PVA terhadap morfologi *dissolving microneedle ceftriaxone*
2. Mengetahui pengaruh konsentrasi polimer terhadap kekuatan mekanik, kemampuan penetrasi dan waktu melarut dari *dissolving microneedle ceftriaxone*
3. Mengetahui profil permeasi *ceftriaxone* dari *dissolving microneedle* secara *ex vivo*
4. Mengetahui Formula *dissolving microneedle ceftriaxone* yang memberikan hasil terbaik

BAB II

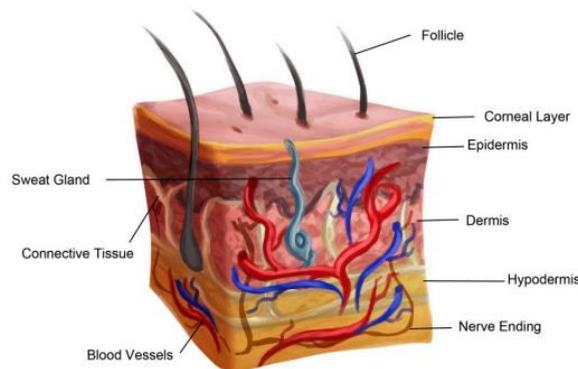
TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Kulit

Kulit merupakan organ terbesar tubuh yang mencakup 1,8-2 m² area permukaan tubuh. Kulit menjadi organ multifungsi karena dapat melindungi tubuh dari patogen, mengatur suhu tubuh, dapat merasakan sensasi kondisi eksternal tubuh, menyerap dan mengekskresi beberapa molekul dan dapat membentuk vitamin D untuk tubuh.

II.1.1 Anatomi dan Fisiologi Kulit

Kulit terdiri atas 3 lapisan primer yaitu epidermis, dermis dan hipodermis. Setiap lapisan terdiri atas beberapa bagian bagian penting.



Gambar 1. Anatomi kulit (Vig *et al.*, 2017)

1. Epidermis

Epidermis merupakan lapisan kulit terluar dan paling tipis di antara lapisan lain. Lapisan ini berupa epitel squamosa dengan kandungan keratin yang tinggi di atas lapisan basal. Lapisan basal mengandung melanosit penghasil

melanin yang melindungi kulit dari radiasi UV. Secara berurutan dari dalam ke luar, epidermis terdiri atas *stratum basal* (mengandung *stem cell*), *stratum spinosum* (pemberi struktur kulit), *stratum granulosum* (tempat terjadinya keratinisasi dan menghasilkan glikolipid), *stratum lucidum* (memiliki protoplasma) dan *stratum corneum* (lapisan terluar, sangat keratin dan tahan air) (Cook, dkk. 2019).

2. Dermis

Dermis merupakan lapisan yang paling tebal dan berada tepat di bawah epidermis. Dermis berupa jaringan ikat yang terdiri atas matriks ekstraseluler, fibroblas, sel endotel vaskular, folikel rambut, kelenjar keringat dan kelenjar sebaceous, pembuluh darah dan ujung saraf. Walaupun demikian, fibroblast menjadi komponen yang mendominasi pada lapisan ini, yang mengeluarkan kolagen dan elastin, sehingga memberikan kekuatan mekanik dan elastisitas pada kulit (Vig *et al.*, 2017).

3. Hipodermis

Hipodermis merupakan lapisan yang terbentuk dari jaringan adiposa dan terletak tepat di bawah dermis. Lapisan hipodermis berfungsi sebagai tempat penyimpanan energi dan bantalan atau pembatas antara kulit dan struktur rangka seperti tulang dan otot (Vig *et al.*, 2017).

II.1.2 Penyerapan obat melalui kulit

Penyerapan obat pada kulit terjadi melalui difusi pasif maupun difusi aktif (kulit 3).

1. Difusi pasif

Molekul obat melintasi lapisan lipid interseluler melalui jalur kompleks di sekitar *corneocytes*. Molekul hidrofilik akan berpindah melalui daerah kutub atau bagian kepala dari lipid sementara molekul lipofilik melintasi rantai nonpolar atau bagian ekor lipid. Proses difusi pasif bergantung pada beberapa faktor, seperti skala waktu permeasi, sifat fisika-kimia, integritas dan ketebalan stratum korneum, kepadatan kelenjar dan folikel keringat, hidrasi kulit dan sifat pembawa (Vig *et al.*, 2017).

2. Difusi aktif

Difusi aktif melibatkan penggunaan energi untuk menggerakkan molekul besar dan hidrofilik melintasi stratum korneum dengan cara mengurangi sifat *barrier* dengan berbagai mekanisme. Salah satunya adalah dengan memberikan *chemical enhancer* yang dapat meningkatkan kelarutan obat dan/atau mempartisi di stratum korneum atau mengganggu struktur lipid dari stratum korneum (Vig *et al.*, 2017).

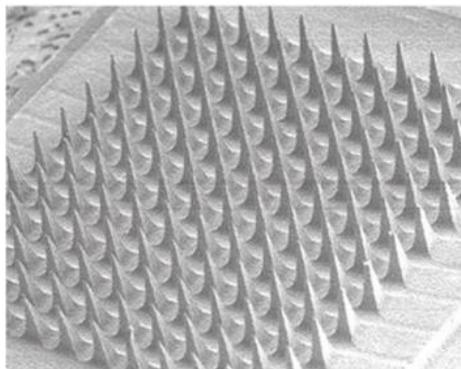
II.2 Dissolving Microneedle

Microneedle merupakan suatu sistem yang berukuran mikro untuk membuat lubang mikroskopis di lapisan atas kulit, sehingga dapat

meningkatkan penghantaran secara topikal maupun transdermal. Sistem ini tidak merangsang ujung saraf di dermis, sehingga tidak menimbulkan rasa sakit saat pengaplikasiannya.

Tujuan utama pembuatan *microneedle* adalah untuk menghilangkan *barrier* pada lapisan terluar kulit (*stratum korneum*) yang memudahkan penghantaran obat ke dalam tubuh. Keberhasilan penghantaran obat oleh *microneedle* bergantung pada beberapa faktor seperti geometri *microneedle*, bahan, gaya yang diberikan dan strategi penyisipan (Donnelly *et al.*, 2018).

Microneedle dirancang dalam berbagai macam bentuk, termasuk *solid microneedle*, *coated microneedle*, *hollow microneedle*, *dissolving microneedle* dan *hydrogel-forming microneedle*.



Gambar 2. *Dissolving microneedle* (Pan *et al.*, 2018)

Dissolving microneedle hingga saat ini menjadi aplikasi utama *microneedle* untuk penghantaran gen, vaksin, diagnosis dan aplikasi kosmetik. *Dissolving microneedle* dapat dibuat dengan metode *solvent casting* atau *micromolding* (cetakan mikro) dengan menggunakan berbagai bahan yang larut dalam air dan dapat terurai secara biologis setelah pengaplikasian. Jika dibandingkan dengan bentuk *poke and patch microneedle*, *dissolving*

microneedle dapat mempertahankan pelepasan obat yang terkontrol lebih lama dengan mengontrol laju disolusi formulasi yang digunakan sebagai matriks (Waghule *et al.*, 2019).

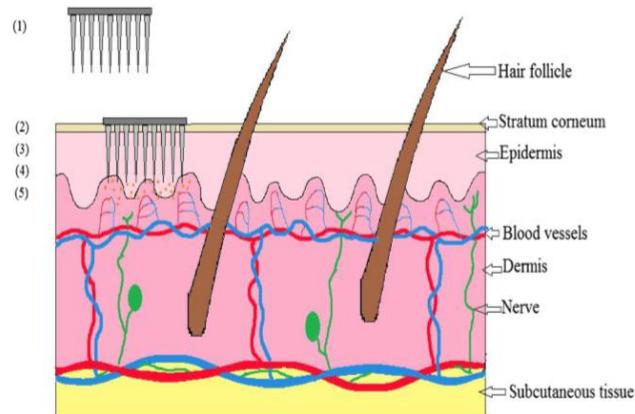
Dissolving microneedle juga dapat mengurangi proses pemberian obat karena *microneedle* mampu menembus kulit dan tetap di tempat pengaplikasiannya hingga terurai secara total. Selain itu, *dissolving microneedle* juga mengurangi kemungkinan adanya sisa-sisa *needle* dalam kulit, sehingga dapat mengurangi risiko cedera akibat tertusuk *needle*. Biaya yang digunakan untuk pembuatan *dissolving microneedle* juga relatif rendah, sehingga dapat meminimalkan biaya produksi (Waghule *et al.*, 2019).

Namun, di balik kelebihanannya, *dissolving microneedle* juga memiliki kekurangan termasuk terbatasnya jumlah obat yang dapat dimuat dalam satu unit dosis. Tidak hanya itu, kemampuannya dalam melubangi *stratum corneum* berpotensi lebih rendah, sehingga dibutuhkan formulasi yang memiliki kekuatan mekanik yang baik (Waghule *et al.*, 2019).

II.2.1 Mekanisme Penghantaran Obat oleh *Dissolving Microneedle*

Penghantaran obat menggunakan *dissolving microneedle*, mengikuti mekanisme difusi. Pertama, *microneedle* merusak kulit menggunakan *needle-needle* yang tersusun pada patch atau pelat dasar yang melubangi kulit dengan menembus *stratum corneum* hingga melewati epidermis. Kedua, *needle-needle* akan melarut setelah mengabsorpsi cairan di sekitarnya dan melepaskan zat aktif di lapisan epidermis atau dermis atas yang kemudian

masuk ke sirkulasi sistemik dan menunjukkan respon terapeutik saat mencapai tempat kerjanya (Waghule *et al.*, 2019).



Gambar 3. Mekanisme penghantaran obat *dissolving microneedle* (Waghule *et al.*, 2019)

II.2.2 Evaluasi *microneedle*

II.2.2.1 Evaluasi dimensi (morfologi)

Dimensi *microneedle* dapat dibuat dalam berbagai ukuran tergantung pada jenis *microneedle* dan bahan yang digunakan. Kebanyakan *microneedle* memiliki Panjang 150-1500 μm , lebar 50-250 μm dan ketebalan ujung 1-25 μm . ukuran tersebut berdasarkan pada ketebalan kulit, dari *stratum corneum* hingga bagian epidermis setebal 1500 μm . ukuran *needle* yang lebih Panjang dan lebih besar diameternya dapat masuk jauh ke dalam dermis, sehingga merusak saraf dan menyebabkan nyeri. Metode yang paling umum untuk mengevaluasi ukuran *needle* adalah mikroskop optik atau listrik (Waghule *et al.*, 2019).

II.2.2.2 Kekuatan mekanik

Sebuah *microneedle* harus cukup tajam dan ramping agar mudah diaplikasikan ke dalam kulit dan juga cukup kuat agar tidak pecah saat berada di dalam kulit (Waghule *et al.*, 2019).

II.2.2.3 Uji permeasi

Uji permeasi ke dalam kulit dilakukan untuk menentukan profil pelepasan obat ke dalam kulit. Pada uji ini biasanya digunakan kulit telinga babi yang dipasang di antara kompartemen reseptor dan donor sel diferensiasi. Sel diferensiasi yang biasa digunakan adalah sel difusi franz (Waghule *et al.*, 2019).

II.2.2.4 Uji in vivo menggunakan model hewan coba

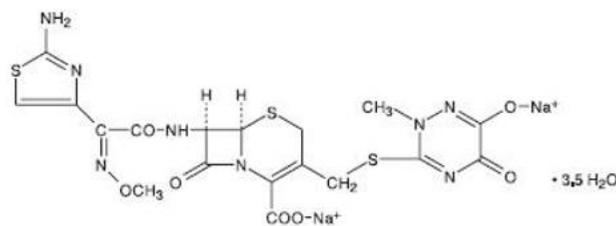
Uji ini dilakukan untuk mengetahui efektivitas pengobatan menggunakan *microneedle*. Biasanya menggunakan tikus tidak berbulu. Parameter yang perlu dipertimbangkan adalah besarnya kehilangan air transepidermal (*trans-epidermal water loss/TEWL*) yang diukur sebelum dan sesudah aplikasi *microneedle* (Waghule *et al.*, 2019).

II.3 Uraian Bahan

II.3.1 Ceftriaxone

Ceftriaxone merupakan antibiotik golongan sefalosporin generasi ketiga yang sangat mirip dengan antibiotik golongan penisilin. Antibiotik golongan sefalosporin memiliki konstituen cincin β -laktam yang terhubung

dengan cincin dihidro-metiazin yang bekerja dengan menghambat ikatan silang unit peptidoglikan di dinding sel bakteri. Penghambatan tersebut terjadi karena sefalosporin menempati sisi aktif substrat *(D)-alanyl-(D)-alanine*. *Ceftriaxone* memiliki spektrum aktivitas yang rendah terhadap bakteri Gram positif dan lebih luas terhadap bakteri Gram negatif, bakteri anaerob Gram negatif dan *Ererobacteriaceae*. *Ceftriaxone* efektif untuk pengobatan berbagai penyakit infeksi seperti infeksi pada tulang dan sendi, saluran pernapasan bagian bawah, kulit dan lain-lain (Britains, 2003).



Gambar 4. Struktur *ceftriaxone* (Khan *et al.*, 2017)

Ceftriaxone ($C_{18}H_{18}N_8O_7S_3$) memiliki bobot molekul 554,53 g/mol yang berupa serbuk kristal berwarna putih atau putih kekuningan. Larutan *ceftriaxone* dapat berwarna kuning hingga amber tergantung konsentrasinya. Pada suhu ruang, *ceftriaxone* sangat mudah larut dalam air yaitu 40 g/100 mL dan sedikit larut dalam methanol dan etanol. *Ceftriaxone* meleleh pada 155°C disertai dekomposisi (Britains, 2003).

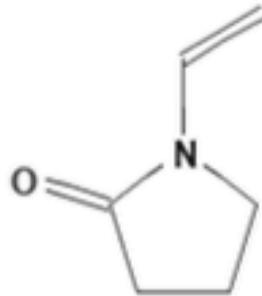
Dalam sistem klasifikasi Biopharmaceutics Classification System, *ceftriaxone* termasuk dalam BCS kelas 3, yaitu memiliki kelarutan dalam air yang tinggi dan permeabilitas yang rendah. *Ceftriaxone* mudah terdegradasi dalam cairan lambung dan sulit diserap dari usus. Secara fisika-kimia *ceftriaxone* memiliki sifat higroskopis yang tidak stabil dalam larutan berair.

Tidak hanya itu, *ceftriaxone* memiliki dua kelompok asam dan satu kelompok basa, sehingga memiliki tiga nilai pKa. $pK_{a1} = 2,6-3$ untuk gugus karboksilat, $pK_{a2} = 3,2$ untuk gugus *aminothiazole*, $pK_{a3} = 4,1-4,3$ untuk gugus enolik. Hal tersebut menyebabkan *ceftriaxone* memiliki sifat yang sangat hidrofilik dengan nilai koefisien partisi oktanol/air sebesar $-2,1 \pm 0,2$., sehingga *ceftriaxone* sulit diserap melalui membran mukosa yang bersifat hidrofobik yang mengakibatkan *ceftriaxone* memiliki absorpsi buruk dari saluran gastrointestinal (Gajbhiye, dkk. 2018).

Saat ini *ceftriaxone* hanya diformulasikan dalam bentuk sediaan injeksi intramuskular, intravena, intraperitoneal dan subkutan dengan dosis 20 mg, 40 mg, 250 mg, 500 mg, 1 g, 2 g, dan 10 g tergantung tujuan penggunaan. Pemberian bolus intravena 0,5 dan 1,5 g masing-masing memiliki konsentrasi plasma puncak 151 dan 286 mg/L. *Ceftriaxone* memiliki ikatan protein plasma yang tinggi sekitar 95% saat konsentrasi plasma puncak 70 mg/L (Britains, 2003).

II.3.2 Polivinil Pirolidon (PVP)

PVP merupakan polimer yang tersedia dalam berbagai tingkatan viskositas yang sejalan dengan kelarutan dalam pelarut air dan pelarut organik. Pada penelitian ini, jenis PVP yang digunakan adalah PVP K-30. PVP jenis ini berupa serbuk amorf berwarna putih dengan bobot molekul 40.000-80.000 g/mol dan K-Value 26-35.



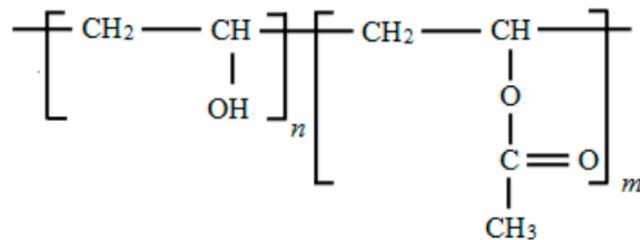
Gambar 5. Struktur polivinil pirolidon (PVP) (Anonim, 2020)

Pada konsentrasi 5% (25°C) PVP K-30 memiliki viskositas 3 cps dan pH 3-7. Viskositas PVP K-30 tidak berubah signifikan dalam beberapa rentang pH, namun meningkat pada HCl pekat. Sedangkan, larutan kaustik yang kuat dapat mengendapkan polimer ini namun dapat terdispersi kembali jika dilakukan pengenceran dengan air (Ashland Inc., 1972).

Dissolving microneedle yang terbuat dari PVP dapat menembus kulit dan larut setelah beberapa menit di dalam kulit. PVP dengan konsentrasi 1-10% memiliki kekuatan *needle* yang cukup untuk menembus kulit dengan tingkat penetrasi 90% kedalam kulit sedangkan PVP 15% dan PVP 20% memiliki kekuatan yang lebih rendah. Rendahnya kekuatan dan penetrasi kulit *microneedle* dihasilkan dari peningkatan sifat higroskopis dan adsorpsi kelembaban yang disebabkan oleh peningkatan penggabungan PVP (Shim *et al.*, 2018).

PVP merupakan bahan yang baik digunakan sebagai matriks *microneedle* karena memiliki kelarutan dalam air dan biokompatibilitas yang baik. Setelah menembus kulit, PVP efektif menyerap cairan jaringan dan meningkatkan pelarutan obat tanpa menyebabkan iritasi pada kulit.

II.3.3 Polivinil Alkohol



Gambar 6. Rumus struktur polivinil alkohol (PVA) (Gaaz *et al.*, 2015)

PVA merupakan polimer yang dapat terurai secara hayati melalui mekanisme hidrolisis karena adanya gugus hidroksil yang terikat pada atom karbon. PVA terbuat dari proses saponifikasi polivinil asetat. Polimer ini banyak digunakan dengan mencampurkan bersama polimer lain seperti biopolimer atau polimer lain yang bersifat hidrofilik untuk meningkatkan sifat mekanik karena strukturnya yang kompatibel dan sifat hidrofiliknya (Gaaz *et al.*, 2015).

PVA merupakan polimer termoplastik yang ramah lingkungan, tidak berbahaya dan tidak beracun. Hidrolisis PVA yang hampir sempurna menghasilkan pembentukan hidrogel PVA yang menjadi polimer. Kandungan polimer yang rendah menghasilkan gel yang lunak karena fluida bergerak bebas melalui matriks, sedangkan kandungan polimer yang tinggi menghasilkan pengerasan dan penguatan yang cukup besar dari matriks bahan. PVA memiliki gaya tarik yang substansial, lebih fleksibel dan kekerasan yang memiliki karakteristik sebagai penghalang gas dan aroma (Gaaz *et al.*, 2015).

PVA berbentuk semi-kristal dengan bobot molekul PVA bervariasi antara 20.000-400.000 Da bergantung pada jumlah vinil asetat awalnya dengan tingkatan viskositas yang berbeda. PVA dilarutkan dalam air pada suhu antara 80-90°C yang disertai pengadukan terus-menerus selama 30 menit (Nagarkar and Patel, 2019). PVA 4% (20°C) dengan bobot molekul ≥ 20.000 dan < 130.000 memiliki viskositas 4-7 cps, bobot molekul ≥ 130.000 dan < 200.000 memiliki viskositas 21-33 cps sedangkan bobot molekul ≥ 200.000 memiliki viskositas 40-65cps. Viskositas larutan PVA tidak bergantung pada laju geser (aliran Newtonian). PVA memperlihatkan pergeseran bentuk kaca pada suhu 85°C dan meleleh pada 230°C. Densitas PVA meningkat seiring dengan peningkatan konsentrasi PVA (Nagarkar and Patel, 2019).