

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI *DISSOLVING*
MICRONEEDLE DARI MIKROPARTIKEL METFORMIN
DENGAN VARIASI KONSENTRASI POLIVINIL
PIROLIDON DAN KARBOKSIMETIL SELULOSA**

**FORMULATION AND CHARACTERIZATION
DISSOLVING MICRONEEDLE FROM METFORMIN
MICROPARTICLE WITH VARIATION IN POLYVINYL
PYRROLIDONE AND CARBOXYMETHYL CELLULOSE
CONCENTRATION**

**HANIN AZKA QONITA
N011 19 1010**



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

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI *DISSOLVING MICRONEEDLE* DARI
MIKROPARTIKEL METFORMIN DENGAN VARIASI KONSENTRASI
POLIVINIL PIROLIDON DAN KARBOKSIMETIL SELULOSA**

**FORMULATION AND CHARACTERISATION DISSOLVING
MICRONEEDLE FROM METFORMIN MICROPARTICLE WITH VARIOUS
IN POLYVINYL PYRROLIDONE AND CARBOXYMETHYL CELLULOSE
CONCENTRATION**

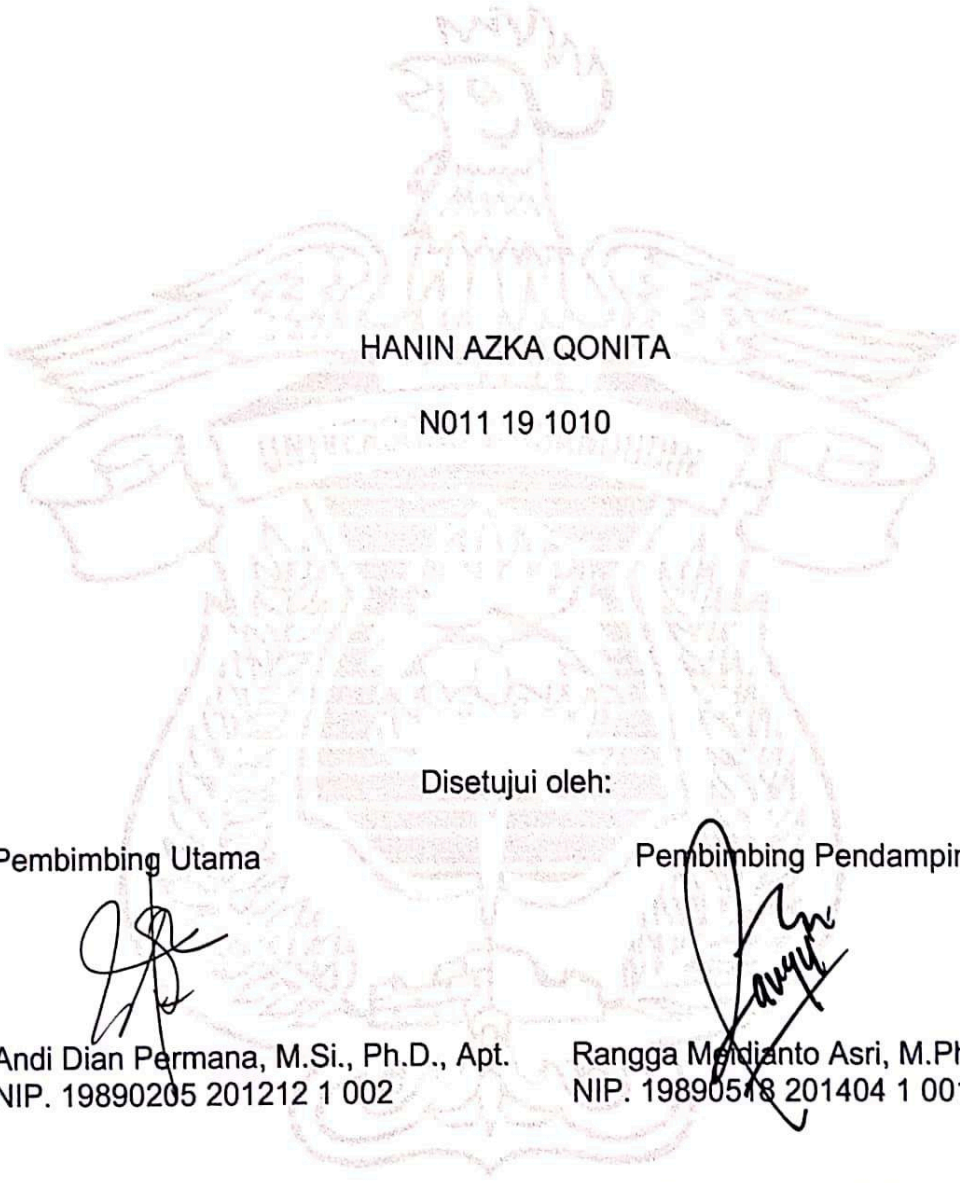
SKRIPSI

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

**HANIN AZKA QONITA
N011 19 1010**

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

FORMULASI DAN KARAKTERISASI *DISSOLVING MICRONEEDLE* DARI
MIKROPARTIKEL METFORMIN DENGAN VARIASI KONSENTRASI
POLIVINIL PIROLIDON DAN KARBOKSIMETIL SELULOSA



HANIN AZKA QONITA

N011 19 1010

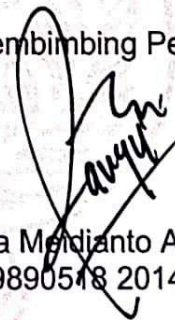
Disetujui oleh:

Pembimbing Utama



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

Pembimbing Pendamping



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

Pada tanggal 13 Maret 2023

SKRIPSI
FORMULASI DAN KARAKTERISASI *DISSOLVING MICRONEEDLE* DARI
MIKROPARTIKEL METFORMIN DENGAN VARIASI KONSENTRASI
POLIVINIL PIROLIDON DAN KARBOKSIMETIL SELULOSA

FORMULATION AND CHARACTERIZATION DISSOLVING
MICRONEEDLE FROM METFORMIN MICROPARTICLE WITH VARIOUS
IN POLYVINYL PYRROLIDONE AND CARBOXYMETHYL CELLULOSE
CONCENTRATION

Disusun dan diajukan oleh :

HANIN AZKA QONITA
N011191010

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal 08 Maret 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui,

Pembimbing Utama,



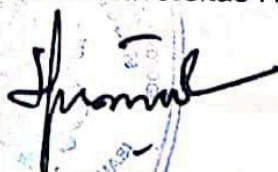
Andi Dian Permana, M.Si., Ph.D., Apt.
NIP. 19890205 201212 1 002

Pembimbing Pertama,



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

Ketua Program Studi S1 Farmasi,
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin




Nurhasni Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm.Sc, Ph.D., Apt.
NIP. 19860116 201012 2009

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, 13 Maret 2023



Hanin Azka Qonita
N011 19 1010

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah, ucap syukur yang tidak akan pernah selesai dari seorang hamba atas semua *rahman*, *rahim* dan *qadar* yang telah Allah *swt* berikan terkhusus hingga penelitian dengan judul “Formulasi dan Karakterisasi *Dissolving Microneedle* dari Mikropartikel Metformin dengan Variasi Konsentrasi Polivinil Prolidon dan Karboksimetil Selulosa” selesai disusun dengan baik sebagai skripsi untuk memenuhi persyaratan dalam memperoleh gelar Sarjana pada Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari dalam penyusunan skripsi ini tidak dapat terselesaikan tanpa bantuan dan arahan dari berbagai pihak. Oleh sebab itu, dengan tulus, penulis menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. selaku pembimbing utama, yang dengan tulus membimbing, mendampingi, memberikan arahan, saran, serta ilmu dan pengetahuan, juga pikiran dan tenaga, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
2. Bapak Rangga Meidianto Asri, S.Si., M.Pharm.Sc, Apt. selaku pembimbing pendamping, yang senantiasa memberi arahan, saran, membagi ilmu dan pengetahuan, serta pikiran dan tenaga hingga skripsi ini selesai disusun.
3. Ibu Yulia Yusrini Djabir, S.Si., MBM.Sc., M.Si., Ph.D., Apt dan Bapak Drs. Syaharuddin Kasim, M.Si., Apt. selaku tim dosen penguji, yang telah

meluangkan waktu untuk memberikan saran dan masukan dalam penyempurnaan skripsi ini.

4. Dekan dan para Wakil Dekan, serta seluruh staf dosen dan pegawai Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang senantiasa membantu dalam memberikan fasilitas dan ilmu kepada penulis sehingga dapat digunakan dalam menyelesaikan skripsi ini.
5. Bapak Muh. Akbar Bahar, S.Si., M.Pharm.Sc., Apt, selaku penasihat akademik, yang senantiasa memberikan saran, nasehat, serta arahan selama penulis menempuh Pendidikan S1 di Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin.
6. Laboran laboratorium, Ibu Sumiati, S.Si. yang telah membantu dalam memberikan ilmu dan fasilitas selama di laboratorium hingga penelitian ini selesai dilakukan.
7. Orang tua tercinta, Abi Darmawan, Umi Hasnia, serta kakak dan adik-adik penulis, Muhammad Zhilalul Haq, Hizba Jaisy Muhammad, Muhammad Fahman Robbani, Tsabita Milah Hanifah, Muhammad Ahnaf Asyfa, yang telah memberikan semangat, cinta, kasih sayang, dorongan moral dan spiritual, serta doa yang tidak henti demi kelancaran penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
8. Teman-teman tim PKM Metformin Nur Syafika, Sumayya Binti Abd. Azis, Tiara Resky Anugrah Mahmud, dan Ahmad Abizart, yang telah kebersamai, membantu, dan menerima keluh kesah penulis hingga skripsi ini selesai disusun.

9. Teman-teman Korps Asisten Farmasetika Angkatan 2019, Diany Elim, Muhammad Alif Sya'ban Mahfud, Mesakh DIki Saputra, Hikmat Al Hakim, Nurul Aisha Fitri Sultan, Andi Maqhfira Nurul Fitri, Muhammad Akram, Rissa Ardita Friandini, Elma Fatresia Palebangan, Claudia Anggraini, Alya Raihana Sakila, Ulfah Mahfufah, Tiara Indah Dhiya Insani, Nor Atikah Syahirah, Shabrina Vashtinia Putri Tryanda, dan Kadek Ardayanti, atas segala kebersamaan, kekeluargaan, dan senantian menemani, memberikan dukungan, saran, motivasi, dan menerima keluh kesah penulis hingga skripsi ini selesai disusun.
10. Maulida Annisa Sakinah, Lailatul Urifah, dan Anisa Salsabilah, selaku teman yang sudah penulis anggap saudara sendiri, yang telah memberikan semangat, dukungan, motivasi, dan menerima keluh kesah penulis selama menempuh jenjang S1.
11. Teman galaxy adelia penulis, Putri Wulandari Resky Ananda, yang senantiasa memberikan tempat menginap, tempat berkeluh kesah, memberikan motivasi dan saran kepada penulis hingga skripsi ini selesai disusun.
12. Teman-teman seperjuangan Pajukukkang, Aqilah, Izni, Hilma, Fhara, Kak Riyad, Kak Eryc, Ocan, Silus, Ashar, Evie, Fera, Ona, Kak Feli, Fitri, Chika, Havidz, Ilham, Harry, Juke, dan Kansul, atas segala kebersamaan, kekeluargaan, dukungan, semangat, serta senantiasa menghibur dikala sulitnya menyeimbangkan tanggung jawab tridarma perguruan tinggi.

13. Semua pihak yang telah membantu namun tidak sempat penulis sebutkan namanya satu persatu.

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

Makassar, 13 Maret 2023

Hanin Azka Qonita

ABSTRAK

HANIN AZKA QONITA. Formulasi dan karakterisasi *dissolving microneedle* dari mikropartikel metformin dengan variasi konsentrasi polivinil piroolidon dan karboksimetil selulosa (dibimbing oleh Andi Dian Permana dan Rangga Meidiyanto Asri).

Metformin (MTF) merupakan obat golongan biguanida yang menjadi lini pertama dalam terapi diabetes melitus tipe 2 dan diberikan melalui oral. Namun, pemberian MTF secara oral memiliki bioavailabilitas rendah dan menyebabkan efek samping pada gastrointestinal. Oleh karena itu, MTF bentuk *glucose response microparticle* MTF(GR-MP-MTF) diformulasikan dalam bentuk *dissolving microneedle* (DMN) yang dihantarkan melalui kulit.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi PVP dan CMC terhadap hasil evaluasi DMN.

Formula DMN dibuat dengan menggunakan berbagai perbandingan konsentrasi PVP:CMC yaitu 25%:1% (DMNM1), 25%:2% (DMNM2), dan 25%:3% (DMNM3). Evaluasi yang dilakukan berupa morfologi, uji kekuatan mekanik dan kemampuan penetrasi, serta uji permeasi *ex vivo*.

Hasil penelitian menunjukkan DMN berbentuk limas segi empat dengan ujung yang tajam. Berdasarkan kekuatan mekanik dan kemampuan penetrasi, DMNM2 dan DMNM3 mampu menembus hingga lapisan ke-4 parafilm[®] dengan jumlah *needle* sebesar $76,3 \pm 9,02$ dan $16,67 \pm 2,52$, serta penurunan panjang *needle* sebesar $9 \pm 2,96\%$ dan $6 \pm 2,96\%$. Berdasarkan analisis statistika, hasil kekuatan mekanik tidak berbeda signifikan dan hasil kemampuan penetrasi berbeda signifikan antara DMNM2 dan DMNM3. Oleh karena itu, DMNM2 dipilih sebagai formula yang dilanjutkan pada uji permeasi *ex vivo* dengan konsentrasi CMC yang lebih sedikit (2%). Berdasarkan hasil uji permeasi *ex vivo*, konsentrasi metformin yang berhasil berpermeasi dari GR-MP-MTF dan DMN meningkat seiring dengan meningkatnya konsentrasi glukosa dalam media, serta memenuhi konsentrasi MTF yang dibutuhkan dalam terapi DMT2. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa DMNM2 dengan konsentrasi PVP25%:CMC2% merupakan formula terbaik karena memiliki kekuatan mekanik, kemampuan penetrasi, serta memiliki profil permeasi yang memenuhi syarat.

Kata kunci: Metformin, *Dissolving Microneedle*, Diabetes Melitus Tipe 2, PVP, CMC.

ABSTRACT

HANIN AZKA QONITA. Formulation and characterization of dissolving microneedles from metformin microparticles with varying concentrations of polyvinyl pyrrolidone and carboxymethyl cellulose (supervised by Andi Dian Permana and Ranga Meidianto Asri).

Metformin (MTF) is a biguanide drug which is the first-line in type 2 diabetes mellitus treatment and administered orally. However, oral administration has low bioavailability and causes gastrointestinal side effects. Therefore, MTF in form of glucose response microparticle MTF(GR-MP-MTF) is formulated in dissolving microneedle (DMN) delivered through the skin.

This study aims to determine effect of variations in PVP and CMC concentrations on DMN evaluation results.

DMN formula was made using various PVP:CMC concentration ratios, namely 25%:1% (DMNM1), 25%:2% (DMNM2), and 25%:3% (DMNM3). Evaluations were carried out in form of morphology, mechanical strength and penetration ability, and ex vivo permeation tests.

The results showed that DMN was in form of a rectangular pyramid with sharp edges. Based on their mechanical strength and penetration ability, DMNM2 and DMNM3 were able to penetrate up to 4th layer of parafilm[®] with a needle count of 76.3 ± 9.02 and 16.67 ± 2.52 , and a decrease in needle length of $9 \pm 2.96\%$ and $6 \pm 2.96\%$. Based on statistical analysis, mechanical strength results were not significantly different and penetration ability results were significantly different between DMNM2 and DMNM3. Therefore, DMNM2 was chosen as formula which was continued in ex vivo permeation test with a lower concentration of CMC (2%). Based on results of ex vivo permeation test, concentration of metformin which successfully permeated from GR-MP-MTF and DMN increased as concentration of glucose in the media increased, and the concentration of MTF required in T2DM therapy. Therefore, it can be concluded that DMNM2 with PVP25%:CMC2% concentration is the best formula because it has mechanical strength, penetration ability, and has a permeation profile that meets the requirements.

Keywords: Metformin, Dissolving Microneedle, Type 2 Diabetes Mellitus, PVP, CMC.

DAFTAR ISI

	halaman
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vi
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	18
BAB I PENDAHULUAN.....	1
I.1 Latar Belakang.....	1
I.2 Rumusan Masalah	5
I.3 Tujuan Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
II.1 Kulit.....	6
II.1.1 Anatomi dan fisiologi kulit	6
II.1.2 Penyerapan obat melalui kulit.....	9
II.2 Dissolving Microneedle.....	11
II.2.1 Mekanisme penghantaran obat oleh dissolving microneedle.....	12
II.2.2 Evaluasi microneedle	13
II.3 Uraian Bahan	13
II.3.1 Metformin	13

II.3.2 Polivinil Piroolidon (PVP)	14
II.3.3 Karboksimetil selulosa (CMC).....	15
BAB III METODE PENELITIAN	17
III.1 Alat dan Bahan	17
III.2 Metode Kerja.....	17
III.2.1 Rancangan Formula Pembuatan Dissolving Microneedle yang M mengandung Glucose Response Microparticle Metformin	17
III.3 Evaluasi Karakteristik Dissolving Microneedle yang Mengandung Glucose Response Microparticle Metformin.....	18
III.3.1. Uji Morfologi.....	18
III.3.2 Uji Kekuatan Mekanik dan Kemampuan Penetrasi	18
III.3.3 Penentuan Densitas	19
III.3.4 Penentuan LOD dan Persentase Jumlah Mikropartikel Metformin dalam Masa Kering.....	20
III.3.5 Penentuan Volume, Bobot Jarum (Needle), dan Bobot Mikropartikel Metformin	20
III.4 Uji Permeasi Ex Vivo	21
III.4.1 Pembuatan Phosphate Buffer Saline (PBS) pH 7,4	21
III.4.2 Pembuatan Larutan Stok Metformin	21
III.4.3 Pembuatan Kurva Baku Metformin	21
III.4.3 Uji Permeasi Ex Vivo menggunakan Sel Difusi Franz.....	21
III.5 Pengumpulan Data dan Analisis Data	22
III.6 Pembahasan Hasil dan Kesimpulan	23
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	24

IV.1 Karakteristik Dissolving Microneedle yang Mengandung Glucose Response	
Microparticle Metformin.....	25
IV.1.1 Morfologi.....	25
IV.1.2 Kekuatan Mekanik dan Kemampuan Penetrasi.....	25
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	34
V.1 Kesimpulan.....	34
V.1 Saran	34
DAFTAR PUSTAKA.....	35
LAMPIRAN.....	38

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
1. Rancangan formula <i>dissolving microneedle</i> yang mengandung mikropartikel metformin	18
2. Rancangan formula <i>dissolving microneedle</i> yang mengandung mikropartikel metformi	24
3. Data tinggi dan penurunan tinggi <i>dissolving microneedle</i> yang mengandung mikropartikel metformin	26
4. Persentase penetrasi <i>dissolving microneedle</i> mengandung mikropartikel metformin	28
5. Data densitas, LOD, jumlah mikropartikel metformin dalam massa kering, bobot <i>needle</i> dan bobot mikropartikel metformin dalam 100 <i>needle</i> setiap formula <i>dissolving microneedle</i> mengandung metformin	29
6. Data persentase permeasi DMNM2	31
7. Persentase penurunan panjang <i>microneedle</i>	39
8. Persentase penetrasi <i>dissolving microneedle</i>	39
9. Bobot setiap bahan dalam formula DMNM 1, DMNM2 dan DMNM3	40
10. Bobot basah dan bobot kering sampel balok pipih campuran bahan DMNM1, DMNM2 dan DMNM3	40
11. Densitas	41
12. Persentase kehilangan air	42
13. Persentase mikropartikel metformin dalam massa kering	42
14. Bobot 100 <i>needle</i> dalam massa kering	43

15.	Jumlah <i>glucose-response microparticle</i> metformin dalam 100 <i>needle</i>	44
16.	Pembuatan kurva baku di media PBS	46
17.	Pembuatan kurva baku di media PBS+glukosa 1%	46
18.	Pembuatan kurva baku di media PBS+glukosa 2%	46
19.	Pembuatan kurva baku di media PBS+glukosa 4%	47
20.	Kandungan <i>glucose response microparticle</i> metformin dalam <i>needle</i>	47
21.	Kandungan metformin teoritis	47
22.	Jumlah MTF yang berhasil terpermeasi di media PBS	50
23.	Jumlah MTF yang berhasil terpermeasi di media PBS+glukosa 1%	51
24.	Jumlah MTF yang berhasil terpermeasi di media PBS+glukosa 2%	52
25.	Jumlah MTF yang berhasil terpermeasi di media PBS+glukosa 4%	53

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Lapisan epidermis yang terdiri dari stratum basal, stratum lucidum, stratum granulosum, stratum spinosum, dan stratum basal.	8
2. Rute penyerapan obat melalui kulit	10
3. Mekanisme penghantaran obat dari <i>dissolving microneedle</i>	12
4. Struktur Metformin	13
5. Struktur kimia PVP	14
6. Struktur kimia CMC	15
7. Skema uji permeasi <i>ex vivo</i> (dirancang dengan Biorender.com)	22
8. Morfologi <i>dissolving microneedle</i> yang mengandung <i>glucose-response microparticle</i> metformin DMNM1 (a), DMNM2 (b), dan DMNM3 (c).	25
9. Morfologi <i>dissolving microneedle</i> yang mengandung <i>glucose-response microparticle</i> metformin DMNM1 (a), DMNM2 (b), dan DMNM3 (c) setelah uji kekuatan mekanik.	25
10. Diagram persentase penurunan tinggi <i>needle</i> setelah pengujian	26
11. Grafik persentase jumlah lubang setiap lapisan parafilm®	27
12. Diagram jumlah mikropartikel metformin dalam setiap formula	29
13. Grafik konsentrasi metformin ($\mu\text{g/mL}$) yang terpermeasi	31
14. Panjang gelombang maksimum metformin di media PBS (A), PBS+glukosa 1% (B), PBS + glukosa 2% (C), dan PBS + glukosa 4% (D).	45
15. Kurva baku metformin di media PBS (A), PBS+glukosa 1% (B), PBS + glukosa 2% (C), dan PBS + glukosa 4% (D).	45

16. Formula DMNM masuk ke dalam cetakan	59
17. Evaluasi kekuatan mekanik dan kemampuan penetrasi DMN	59
28. Uji permeasi <i>ex vivo</i> dalam media PBS, PBS+glukosa 1%, PBS+glukosa 2%, dan PBS+glukosa 4%	59

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Skema Kerja	38
2. Hasil Uji Morfologi, Kekuatan Mekanik dan Kemampuan Penetrasi <i>Dissolving Microneedle</i>	39
3 Hasil Penentuan Densitas	40
4. Hasil Penentuan <i>LOD</i> dan Persentase Jumlah Mikropartikel Metformin dalam Massa Kering	42
5. Hasil Penentuan Volume, Bobot Jarum (<i>Needle</i>), dan Bobot Mikropartikel Metformin	43
6. Hasil Penentuan Kandungan Obat pada Sistem <i>Microneedle</i>	45
7. Hasil Uji Permeasi <i>Ex Vivo</i>	50
8. Data Analisis Statistika	54
9. Gambar Penelitian	50

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan gangguan metabolisme yang disebabkan oleh dua faktor utama yaitu sekresi insulin yang rusak oleh sel pankreas dan ketidakmampuan jaringan sensitif insulin untuk merespon insulin (DiMeglio *et al.*, 2019). Berbeda dengan diabetes melitus tipe 1 (DMT1) yang merupakan penyakit autoimun yang menyebabkan penghancuran sel beta pankreas penghasil insulin sehingga terapi utamanya adalah insulin, terapi DMT2 didasarkan pada modifikasi gaya hidup dan penggunaan obat-obat antihiperqlikemia seperti metformin (Galicia-Garcia *et al.*, 2020; Marín-Peñalver *et al.*, 2016).

Metformin merupakan obat lini pertama sekaligus landasan dalam terapi diabetes melitus tipe 2. *American Diabetes Association (ADA)* dan *European Association for the Study of Diabetes* merekomendasikan metformin sebagai langkah awal dalam pengobatan DMT2 (Andújar-Plata *et al.*, 2012). Metformin efektif sebagai monoterapi maupun dikombinasi dengan obat penurun glukosa lainnya dalam pengobatan DMT2. Metformin dapat menekan produksi glukosa hati, meningkatkan sensitivitas insulin, meningkatkan penyerapan glukosa dengan memfosforilasi faktor penambah GLUT (Glukosa Transporter), meningkatkan oksidasi asam lemak dan menurunkan penyerapan glukosa dari saluran pencernaan (Olokoba *et al.*, 2012). Metformin merupakan obat golongan biguanida yang

lebih disarankan karena menunjukkan profil keamanan yang lebih baik dan asidosis laktat yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan dua obat golongan biguanid lainnya yaitu fenformin dan buformin. Fenformin dan buformin biasanya diberikan dalam dosis yang tinggi. Pemberian dosis terapeutik fenformin dan buformin yang tinggi berakibat pada tingginya konsentrasi asam laktat plasma, hal ini disebabkan karena adanya korelasi antara dosis terapeutik yang diberikan dengan konsentrasi asam laktat plasma (Jones *et al.*, 2022).

Metformin menjadi terapi yang efektif terhadap pasien penderita DMT2. Namun, pemberian secara oral menyebabkan efek samping yang kurang baik terutama pada saluran gastrointestinal (Baker *et al.*, 2021). Selain itu, penderita yang mengkonsumsi metformin dalam jangka waktu yang lama beresiko terkena hipoglikemia (Sanchez-Rangel dan Inzucchi, 2017). Penelitian yang dilakukan oleh Spiller dan Quadrani (2004), menunjukkan sebanyak 112 dari 4072 kasus penderita diabetes melitus tipe 2 yang mendapat terapi metformin dengan kombinasi bersama obat antidiabetes oral lain mengalami hipoglikemia.

Salah satu sistem penghantaran alternatif yang dapat diberikan pada penderita untuk menghindari efek samping dari pemberian metformin secara oral adalah melalui rute transdermal. Transdermal merupakan bentuk sediaan yang mana obat menempel pada permukaan tubuh dan menghantarkan obat untuk melintasi kulit dengan kecepatan terkendali dalam aliran darah (Pastore *et al.*, 2014). Pemberian obat melalui sistem penghantaran transdermal dapat

meminimalkan dosis harian obat dibanding pemberian obat melalui oral. Namun, sistem penghantaran secara transdermal belum cukup untuk menghantarkan obat dengan struktur hidrofilik seperti metformin. Oleh karena itu, untuk memaksimalkan penghantaran obat metformin melalui sistem penghantaran transdermal dilakukan pengembangan penghantaran obat metformin secara transdermal dalam bentuk *microneedle*. *Microneedle* merupakan sistem penghantaran yang tersusun dari jarum berukuran *ultra*-kecil dengan panjang kurang dari 1000 μm . Jarum-jarum mikro pada *microneedle* akan menembus stratum korneum dan menghantarkan obat di kulit ke dalam sirkulasi sistemik. *Dissolving microneedle* merupakan salah satu jenis *microneedle* yang sering digunakan dalam penghantaran obat karena tidak meninggalkan bahan berbahaya di kulit dan tidak menghasilkan jarum tajam. Hal tersebut terjadi karena pelepasan obat dari *dissolving microneedle* didasarkan pada prinsip “*poke and release*”, yaitu *dissolving microneedle* membuat pori-pori terlebih dahulu dan kemudian melepaskan obat ke dalam lubang tersebut (Ita, 2017).

Dissolving microneedle terbuat dari bahan yang larut dalam air seperti maltosa, polivinilpirolidon (PVP), polivinil alkohol (PVA), dekstran, asam hialuronat, dan albumin. Molekul obat dapat dihantarkan ke kulit hanya dengan mendorong *dissolving microneedle* dengan jari tangan. *Dissolving microneedle* dapat larut sepenuhnya di kulit dan tidak meninggalkan ujung benda tajam yang berbahaya secara biologis karena terbuat dari bahan yang biokompatibel dan larut dalam air seperti turunan selulosa dan gula.

Berdasarkan penelitian Permana dkk. (2019), formulasi *microneedle* dengan menggunakan PVP sebagai polimer tanpa mengombinasikan PVP dengan polimer lain menghasilkan *microneedle* dengan sifat mekanik yang buruk. Food and Drug Administration (FDA) Amerika Serikat telah menyetujui PVP dan *carboxymethyl cellulose* (CMC) dalam aplikasi biomedis sebagai bahan *biodegradable* dan biokompatibel. Penelitian yang dilakukan oleh Zare dkk. (2021) menunjukkan formulasi *dissolving microneedle* dengan menggunakan 10% PVP dan 1% *carboxymethyl cellulose* menghasilkan *dissolving microneedle* dengan karakteristik yang baik. PVP memiliki kekuatan mekanik yang baik untuk dimasukkan ke dalam kulit dan CMC memiliki laju degradasi yang rendah untuk mengatur disolusi *microneedle* dan laju pelepasan (Zare *et al.*, 2021). Selain dalam sistem penghantaran *dissolving microneedle*, formulasi metformin dalam bentuk mikropartikel dapat membantu mengatasi masalah bioavailabilitas obat yang rendah, serta mampu memudahkan absorpsi dan distribusi obat ke tempat targetnya sehingga dapat mengurangi efek samping dari obat. Oleh karena itu, formulasi obat dalam bentuk mikropartikel lebih menguntungkan dibanding formulasi obat dalam bentuknya secara umum (Jalakis and Reyes Gil, 2019).

Berdasarkan uraian yang tertera di atas, maka perlu dilakukan penelitian terkait formulasi dan evaluasi *dissolving microneedle* metformin menggunakan PVP dan CMC dengan berbagai perbandingan konsentrasi untuk diperoleh formula *dissolving microneedle* metformin terbaik.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang yang telah dipaparkan sebelumnya, maka masalah yang dapat dirumuskan antara lain:

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi PVP dan CMC terhadap morfologi, kekuatan mekanik dan kemampuan penetrasi dari *dissolving microneedle* metformin?
2. Bagaimana profil permeasi metformin dari *dissolving microneedle* secara *ex vivo*?
3. Bagaimana formula *dissolving microneedle* metformin yang memberikan karakteristik sediaan yang baik?

I.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang telah dijabarkan sebelumnya, maka tujuan dilakukannya penelitian ini antara lain:

1. Mengetahui pengaruh variasi konsentrasi PVP dan CMC terhadap morfologi, kekuatan mekanik dan kemampuan penetrasi dari *dissolving microneedle* metformin.
2. Mengetahui profil permeasi metformin dari *dissolving microneedle* secara *ex vivo*.
3. Mengetahui formula *dissolving microneedle* metformin yang memberikan karakteristik sediaan yang baik.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Kulit

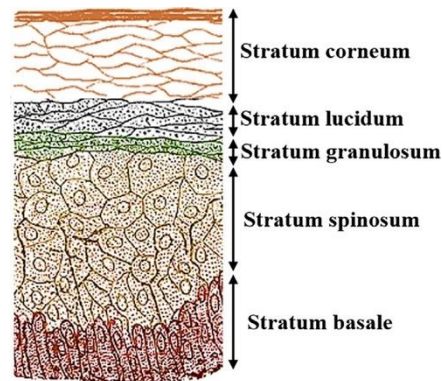
Kulit merupakan salah satu organ terbesar dari segi luas permukaan (1,8 m²) dan berat (16% dari berat badan). Kulit terdiri dari 3 lapisan utama yaitu epidermis, dermis, dan hipodermis (subkutis). Selain itu, terdapat turunan kulit seperti rambut, kuku, *sebaceous*, keringat, dan kelenjar. Ketebalan kulit bergantung kepada lokasi anatomis, jenis kelamin, dan usia individu. Kulit merupakan organ dinamis yang mengalami perubahan konstan sepanjang hidup, karena sel-sel lapisan luarnya terus menerus mengalami pembaharuan oleh sel-sel lapisan dalam (Nafisi & Maibach, 2018).

II.1.1 Anatomi dan fisiologi kulit

Epidermis merupakan layer paling superfisial dan aktif secara biologis karena lapisan basal epitel (*stratum basal*) terus mengalami pembaruan. Sel-sel epitel dengan padat membungkus epidermis dengan kedalaman 75 hingga 150 μm (hingga 600 μm pada telapak tangan/telapak kaki). Struktur epidermis terus berubah dari sel-sel anuklear *stratum korneum* secara superfisial menjadi sel-sel berbentuk heksagonal yang berbeda di *stratum basal*. Bagian *stratum granulosum* yang kaya akan lipid dari ceramide, kolesterol dan asam lemak menyebabkan kekencangan dan kejernihan parsial epidermis (Wong *et al.*, 2016).

Epidermis merupakan lapisan superfisial epitel bertingkat yang berkembang dari ektoderm dan berfungsi sebagai penghalang fisik dan kimia bagian dalam tubuh terhadap lingkungan luar. Tidak terdapat pembuluh darah pada epidermis. Oleh karena itu, pembuangan hasil ekskresi biasanya melalui difusi dari persimpangan dermoepidermal dan permukaan kulit. Ketebalan epidermis bervariasi, kisaran 0,05 mm pada kelopak mata hingga $0,8 \pm 1,5$ mm pada telapak tangan dan telapak kaki. Epidermis merupakan lapisan yang sebagian besar tersusun dari keratinosit yang berada dalam keadaan transisi konstan dari lapisan dalam ke superfisial. Keratinosit menghasilkan protein keratin (desmosome) yang berfungsi sebagai jembatan dan mampu menghubungkan keratinosit.

Epidermis memiliki empat lapisan yang dibentuk dari tahapan pematangan keratin yang berbeda, bergerak dari lapisan bawah ke atas, kemudian ke permukaan (Gambar 1). Empat lapisan tersebut meliputi stratum basal (lapisan sel basal germinativum), stratum spinosum (lapisan sel spinosus atau duri), stratum granulosum (lapisan sel granular), dan stratum korneum (lapisan tanduk). Selain keempat lapisan tersebut, terdapat lapisan tipis sel tembus cahaya di epidermis tebal yaitu stratum lucidum. Stratum lucidum merupakan transisi dari stratum granulosum ke stratum corneum, namun biasanya tidak terlihat pada epidermis yang tipis. Stratum granulosum dan stratum spinosum biasanya disebut sebagai lapisan malpighian (Nafisi & Maibach, 2018).



Gambar 1. Lapisan epidermis yang terdiri dari stratum basal, stratum lucidum, stratum granulosum, stratum spinosum, dan stratum basale.

Dermis merupakan lapisan di bawah epidermis yang tersusun dari fibroblas dan membentuk matriks sel yang kuat dan suportif untuk kulit. Dermis terdiri dari dua lapisan yaitu lapisan papiler tipis yang melekat pada epidermis dengan serat kolagen tipis yang tersusun longgar dan lapisan retikuler tebal yang mengandung kumpulan kolagen memanjang dari dasar lapisan papiler ke hipodermis. Fibroblast dermal menghasilkan serat kolagen, struktur proteoglikan dan elastin yang menanamkan makrofag dan sel mast kompeten imun. Sebesar 70% bagian dari dermis dibangun oleh protein kolagen yang menjaga ketangguhan dan kekuatan kulit. Proteoglikan memberikan viskositas dan hidrasi ke dermis. Elastin memberikan elastisitas dan fleksibilitas normal. Ketebalan dermis bervariasi dari 0,6mm pada kelopak mata hingga 3mm pada punggung, telapak tangan, dan telapak kaki (Nafisi & Maibach, 2018).

Hipodermis utama terdiri dari jaringan ikat longgar yang bergantung pada tempat membentuk lapisan atau kantung besar jaringan adiposa yang melindungi kulit. Jaringan tersebut mengandung banyak proteoglikan dan glikosaminoglikan, yang menarik cairan ke dalam jaringan sehingga

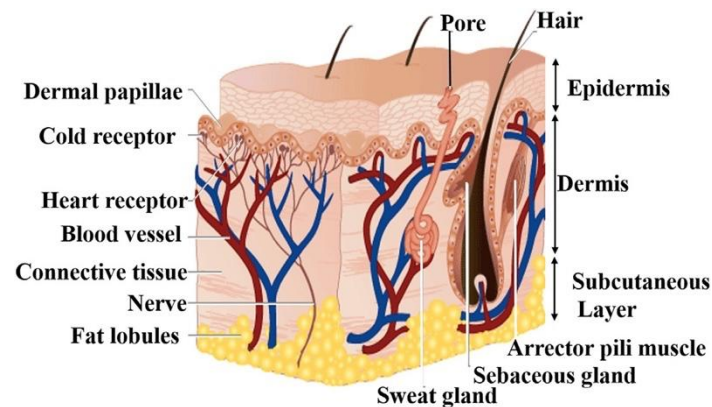
memberikan sifat seperti lendir. Sel yang ditemukan di hypodermis adalah fibroblast, sel adiposa dan makrofag yang memiliki peran khusus dalam homeostasis adiposa pada obesitas. Adiposa disusun menjadi lobulus dengan septa berserat dan suplai darah dan limfatik disekitarnya. Hipodermis berperan penting dalam homeostasis adiposa dan mengandung banyak reseptor berpasangan protein G, yang mengatur lipolisis, adiponektin dan sekresi leptin (Nafisi & Maibach, 2018).

II.1.2 Penyerapan obat melalui kulit

Stratum korneum merupakan media yang tersusun atas 60%-80% protein, 5%-20% air, 10% lipid, dan senyawa lainnya 5%-8%. Karena lapisan terluar kulit bersifat lipofilik, molekul lipofilik dapat dengan mudah masuk melewati stratum korneum. Molekul lipofilik dan hidrofilik dapat melewati stratum korneum dari rute yang berbeda. Terdapat empat jalur penetrasi pada kulit berdasarkan sifat fisikokimia suatu senyawa yang dua diantaranya adalah transepidermal termasuk rute antar sel, transeluler, dan dua rute lainnya yaitu transappendageal yaitu melalui folikel rambut dan kelenjar keringat. Adapun berdasarkan struktur kulit, terdapat dua jalur obat yang dapat dilalui yaitu rute transeluler dan interseluler (Nafisi & Maibach, 2018).

Kata penyerapan memiliki arti yang umum dan menunjukkan penetrasi, atau permeasi, atau keduanya. Istilah 'penetrasi' digunakan untuk menunjukkan bahwa bahan aktif memasuki kulit sampai batas tertentu. Sedangkan sebaliknya, istilah 'permeasi' digunakan untuk menunjukkan

lewatnya bahan aktif sampai ke dermis, dan ke sistem peredaran darah (Nafisi & Maibach, 2018).



Gambar 2. Rute penyerapan obat melalui kulit (Nafisi & Maibach, 2018)

Rute transappendageal termasuk rute permeasi melalui kelenjar keringat dan melintasi folikel rambut dengan kelenjar *sebaceous*. Kelenjar keringat, kelenjar *sebaceous*, folikel rambut, dan pori-pori menciptakan berbagai bukaan ke permukaan luar kulit melalui salurannya. Saluran tersebut menciptakan jalur masuk di stratum korneum sebagai transportasi obat. Akan tetapi, berbagai faktor seperti sekresi dari kelenjar termasuk isi dan jumlah sekresi mempengaruhi pengangkutan senyawa obat melalui rute tersebut (Nafisi & Maibach, 2018).

Pada rute transepidermal, penetran melewati dua membran fosfolipid dan matriks dari keratinosit mati (sitoplasma). Oleh karena itu, penetran berdifusi melalui korneosit stratum korneum yang mengandung keratin yang sangat terhidrasi dan dikelilingi oleh lipid yang menghubungkan sel. Rute ini menciptakan jalur hidrofilik berair yang cocok untuk mentransfer molekul hidrofilik. Jalur ini merupakan jalur terpendek, namun penetran mengalami resistensi yang besar terhadap permeasi karena penetran harus melewati

membran lipofilik setiap sel, kemudian melewati isi seluler hidrofilik yang mengandung keratin, dan kemudian bilayer fosfolipid sel. Langkah tersebut dilalui berulang-ulang oleh molekul hingga melintasi seluruh ketebalan stratum korneum (Nafisi & Maibach, 2018).

Jalur transeluler tidak dianggap sebagai rute dominan penyerapan dermal, karena tidak banyak permeabilitas obat melalui korneosit dan beberapa partisi di stratum korneum. Pada jalur interselular, penetran berdifusi melalui matriks lipid kontinu dan melintasi ruang kecil di antara sel. Penghalang pada rute ini disebabkan oleh struktur berliku-liku dari korneosit. Oleh karena itu, penetran harus melewati lipid bergantian dan domain berair dengan berpartisi ke lapisan ganda lipid dan berdifusi ke sisi dalam. Molekul kecil dapat melintasi ruang antar sel dengan laju difusi yang sebagian besar didominasi oleh lipofilisitasnya, dan sifat fisikokimia lainnya seperti kelarutan, berat molekul dan kemampuan ikatan hidrogen. Sedangkan sebaliknya, molekul besar secara fisik terbatas dalam lipid. Meskipun ketebalan stratum korneum sekitar 20 μ m, namun jalur difusi yang dilalui penetran adalah sekitar 400 μ m (Nafisi & Maibach, 2018).

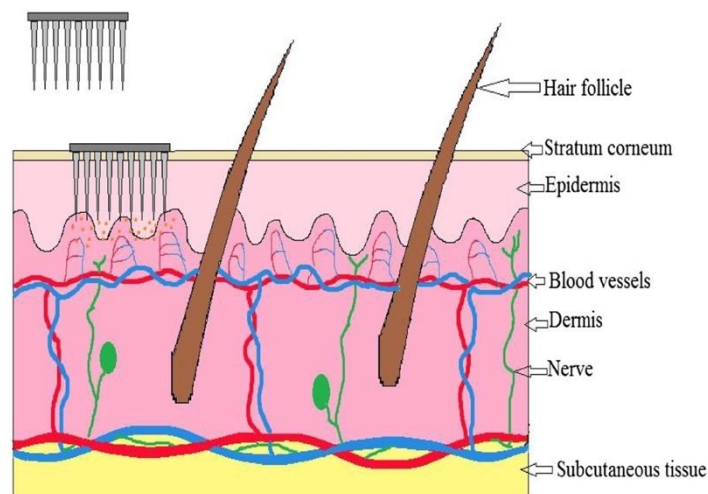
II.2 Dissolving Microneedle

Dissolving microneedle (DMN) atau *microneedle* yang dapat terdegradasi, bekerja dengan prinsip 'poke and release' yang mana setelah diaplikasikan dan dimasukkan ke dalam kulit, obat mulai dilepaskan secara terus menerus dari matriks yang dienkapsulasi. DMN tersusun dari polimer biodegradable, yang bebas dari efek samping dan tidak meninggalkan limbah

jarum. DMN digunakan untuk sekali penggunaan. Kelebihan DMN adalah bahan yang digunakan harganya terjangkau, tersedia secara luas, serta dapat digunakan tanpa kondisi pemrosesan yang keras seperti pada suhu yang tinggi (Dalvi *et al.*, 2021).

II.2.1 Mekanisme penghantaran obat oleh dissolving microneedle

Penghantaran obat melalui rute topikal berdasarkan difusi. Pada penghantaran obat dengan menggunakan *dissolving microneedle*, *microneedle* akan membawa obat menembus stratum korneum. Oleh karena itu, obat akan dengan mudah melewati lapisan penghalang dan dihantarkan langsung ke lapisan dermis atas dan selanjutnya masuk ke sirkulasi sistemik dan memberikan efek terapeutik. Mekanisme penghantaran obat terdapat pada gambar 3 (Waghule *et al.*, 2019).



Gambar 3. Mekanisme penghantaran obat dari *dissolving microneedle*.

II.2.2 Evaluasi *microneedle*

1. Kekuatan mekanik dan kemampuan penetrasi *dissolving microneedle*

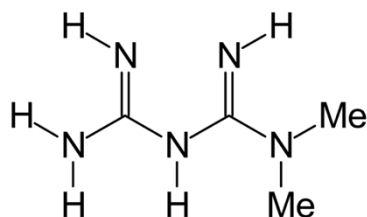
Dissolving microneedle yang larut harus memiliki kekuatan mekanik yang seragam dan dapat menembus stratum korneum untuk menghantarkan obat (Dalvi *et al.*, 2021). *Dissolving microneedle* harus tajam dan cukup ramping untuk bisa menembus ke dalam kulit dan menghindari kemungkinan *needle* pecah didalam kulit. Terdapat dua faktor utama yang aman dan efisien dari *microneedle* yaitu gaya dimana jarum kehilangan integritas struktural dan kemampuan insersi (Waghule *et al*, 2019).

2. Uji permeasi *ex vivo*

Uji permeasi dilakukan menggunakan sel difusi untuk mengetahui jumlah obat yang berhasil terpermeasi melalui kulit. Kulit diletakkan diantara kompartemen reseptor dan kompartemen donor. Profil kumulatif obat yang terpermeasi dari kulit dibandingkan (Waghule *et al*, 2019).

II.3 Uraian Bahan

II.3.1 Metformin

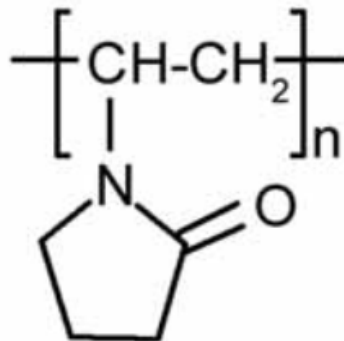


Gambar 4. Struktur Metformin (Raczyńska *et al.*, 2018).

Metformin (C₄N₅H₁₁) merupakan turunan dimetil asiklik dari biguanida induk (CNH). Metformin (dimetilbiguanid) merupakan obat antihiperglikemia yang terbukti dapat diberikan sebagai terapi dalam diabetes melitus tipe 2

(DMT2). Secara struktur dan farmakodinamik, metformin tidak berkaitan dengan agen terapeutik lain yang juga ditujukan untuk terapi diabetes tipe 2 (Spiller, 2004). Metformin dapat menekan produksi glukosa hati, meningkatkan sensitivitas insulin, meningkatkan penyerapan glukosa dengan memfosforilasi faktor penambah GLUT (glukosa transporter), meningkatkan oksidasi asam lemak dan menurunkan penyerapan glukosa dari saluran pencernaan (Olokoba *et al.*, 2012). Terapi metformin secara oral diawali dengan dosis 500 mg 2 kali sehari dan dapat ditingkatkan mencapai dosis maksimum 2500 mg. Namun, biasanya penderita akan diresepkan hingga 2000 mg tiap hari karena dosis 2500 mg dapat meningkatkan efek samping dari mengonsumsi metformin (Baker *et al.*, 2021).

II.3.2 Polivinil Pirolidon (PVP)



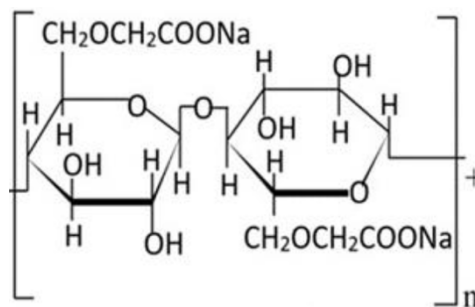
Gambar 5. Struktur kimia PVP (Coczkur, 2015).

Polivinil pirolidon (PVP) atau disebut juga dengan povidon merupakan polimer sintetik yang diperoleh dari polimerisasi radikal monomer, N-vinylpyrrolidone. PVP tidak beracun, non-ionik, inert, tahan terhadap suhu, stabil secara pH, biokompatibel, dan menunjukkan afinitas kompleks untuk obat hidrofilik maupun hidrofobik. PVP larut dalam air dan tersedia dengan berbagai

tingkatan dengan berat molekul dan viskositas yang bervariasi (Kurakula & Rao, 2020).

PVP memiliki warna putih, tidak berbau, dan berbentuk serbuk amorf. PVP memiliki rumus molekul $(C_6H_9NO)_n$ dengan berat molekul 2500-30,00,000 Da. PVP memiliki kisaran pH 3-7 dan memiliki titik leleh pada suhu 150°C dan terdekomposisi di atas suhu 180°C . PVP bersifat inert secara biologis dan tidak beracun dengan toleransi yang wajar. PVP aman untuk aplikasi oral dan topikal dengan rute manapun. PVP juga aman untuk penggunaannya melalui rute administrasi okular dan dermal dengan memperhatikan berat molekul (Kurakula & Rao, 2020).

II.3.3 Karboksimetil selulosa (CMC)



Gambar 6. Struktur kimia CMC (Rahman *et al.*, 2021)

Karboksimetil selulosa merupakan polimer yang diperoleh dari turunan selulosa dan dibentuk melalui reaksi dengan natrium hidroksida dan asam kloroasetat. CMC memiliki sejumlah gugus natrium karboksimetil (CH_2COONa) yang dimasukkan ke dalam molekul selulosa sehingga meningkatkan kelarutan CMC (Ali, 2015). CMC memiliki kelarutan dalam air yang sangat baik. Struktur CMC terdiri dari kelompok hidrofobik polisakarida

dan karboksil hidrofilik, sehingga menghasilkan sifat amfifilik. Selain itu, CMC biasa digunakan dalam sediaan farmasetik karena dapat meningkatkan kekuatan mekanik (Sugiharto *et al.*, 2022).