

**UJI EFEKTIVITAS ANTI-AGING FUCOIDAN DALAM  
PENGEMBANGAN SEDIAAN TRANSDERMAL MENGGUNAKAN  
KOMBINASI *SOLID MICRONEEDLES* BERBASIS POLIMER DAN  
*GEL THERMORESPONSIVE***

**ANTI-AGING EFFECTIVITY STUDY OF FUCOIDAN IN THE  
DEVELOPMENT OF TRANSDERMAL DOSAGE FORM  
USING POLYMER-BASED SOLID MICRONEEDLES AND  
THERMORESPONSIVE GEL**

FREDERIKA TANGDILINTIN

N012221038



SEKOLAH PASCASARJANA

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024

**UJI EFEKTIVITAS ANTI-AGING FUCOIDAN DALAM  
PENGEMBANGAN SEDIAAN TRANSDERMAL MENGGUNAKAN  
KOMBINASI *SOLID MICRONEEDLES* BERBASIS POLIMER DAN  
*GEL THERMORESPONSIVE***

Tesis

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar magister

Program Studi Farmasi  
Disusun dan diajukan oleh

FREDERIKA TANGDILINTIN  
N012221038

kepada

**PROGRAM STUDI MAGISTER FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024**

**LEMBAR PENGESAHAN**

**UJI EFEKTIVITAS ANTI-AGING FUCOIDAN DALAM  
PENGEMBANGAN SEDIAAN TRANSDERMAL MENGGUNAKAN  
KOMBINASI SOLID MICRONEEDLES BERBASIS POLIMER DAN  
GEL THERMORESPONSIVE**

**FREDERIKA TANGDILINTIN**

**NIM: N012221038**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Studi Magister Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin  
Pada tanggal 23 April 2024  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping



**Prof. Dr. rer. nat. Marianti A. Manggau, Apt**  
NIP. 19670319 199203 2 002

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

Ketua Program Studi  
Magister Ilmu Farmasi

Dekan Fakultas Farmasi  
Universitas Hasanuddin



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

**Prof. Dr. rer. nat. Marianti A. Manggau, Apt**  
NIP. 19670319 199203 2 002

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "Uji Efektivitas Anti-Aging Fucoidan Dalam Pengembangan Sediaan Transdermal Menggunakan Kombinasi Solid Microneedles Berbasis Polimer Dan Gel Thermoresponsive" adalah benar karya saya dengan arahan dari tim pembimbing (Prof. Dr.rer.nat. Marianti A Manggau., Apt dan Prof. Andi Dian Permana., M.Si., Ph.D., Apt). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun 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 dipublikasikan di Jurnal (Colloids and Surfaces B: Biointerfaces) sebagai artikel dengan judul "Development of Transdermal Fucoidan Formulation by Combination Polymer-Based Solid Microneedles and Thermoresponsive Gel for Anti-Aging Applications: Proof of Concept". 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, 24 April 2024



Frederika Tangdilintin

N012 22 1038

## UCAPAN TERIMA KASIH

Pujian dan terima kasih tertinggi kepada Tuhan Yang Maha Pengasih, atas berkat dan kasih-Nya, saya berhasil menyelesaikan tesis ini sebagai persyaratan untuk meraih gelar magister di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin. Penulis menyadari bahwa dalam menyusun tesis ini begitu banyak kendala yang penulis alami. Namun, karena adanya bantuan dan dukungan dari berbagai pihak, akhirnya penulis mampu merampungkan tesis ini. Banyak kendala yang dihadapi selama penelitian dan penyusunan tesis ini, namun dapat diselesaikan dengan baik berkat bantuan dari berbagai pihak.

Dengan ini, penulis ingin menyampaikan penghargaan dan terima kasih yang besar kepada:

1. Prof. Dr.rer.nat. Marianti A. Manggau., Apt dan Prof. Andi Dian Permana., M.Si., Ph.D., Apt sebagai pembimbing dalam penelitian dan penulisan tesis ini. Mereka telah memberikan arahan, bimbingan, serta dukungan materi yang tak ternilai harganya.
2. Prof. Elly Wahyudin, DEA.,Apt, Prof. Firzan Nainu., Ph.D., Apt, dan Prof. Dr. Latifah Rahman, DESS., Apt. sebagai tim penguji. Kritik, saran, dan masukan yang bapak/ibu berikan memiliki nilai yang sangat penting bagi perkembangan tesis ini.
3. Dekan, Wakil Dekan, para dosen, dan seluruh staf Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin. Dukungan, bimbingan, dan sarana yang telah diberikan sejak awal perjalanan kuliah hingga saat ini sungguh luar biasa.
4. Lembaga DAAD (Deutscher Akademischer Austauschdienst) yang telah memberikan beasiswa pendidikan magister hingga penulis dapat menyelesaikan studi dengan baik.
5. Kedua orang tua saya, Ayahanda Abdul Hakim Limbon Allo dan Ibunda Agustina Bunga Tangyong, atas doa, dukungan, dan cinta yang luar

biasa. Saya juga merasa sangat terinspirasi oleh kakak-adik saya, yang selalu memberikan semangat untuk terus berkembang. Alghifary Anas Achmad yang selalu memberi dukungan dan telah kebersamai sejak pendidikan S1 hingga suka-duka selama penelitian.

6. Seluruh Laboran di Fakultas Farmasi UNHAS, terutama Ibu Syamsiah, ST. dan Ibu Sumiati, S,Si, atas bantuan yang sangat berarti dalam proses penelitian.
7. Bapak Habibi., S.Si., M. Pharm. Sc., Ph.D., Apt atas bantuan dan masukan demi kelancaran penelitian ini.
8. Tim Peneliti *Drug Delivery Microneedle* 2022 yang terdiri dari Fary, Steph, Sulis, Cieng, Rasma, kak Habib yang telah menemani dan saling menyemangati selama proses penelitian hingga penyusunan tugas akhir. Adik-adik asisten laboratorium Farmasetika dan Biofarmasi, terutama Diki, Andif, Diany, Mahfud dan Mimil, atas segala bantuan yang mereka berikan. Semoga kita semua akan terus mendapat berkah dalam perjuangan kita di masa depan.

Sebagai penutup, penulis menyadari bahwa setiap thesis ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, Kritik yang membangun dan pandangan baru akan sangat dihargai, karena hal itu merupakan bagian dari upaya bersama dalam memperluas pengetahuan. Saya berharap tesis ini dapat memberikan kontribusi yang berarti dalam pengembangan ilmu pengetahuan, khususnya dalam bidang farmasi.

Makassar, 24 April 2024



Frederika Tangdilintin

## ABSTRAK

**FREDERIKA TANGDILINTIN.** “Uji Efektivitas Anti-Aging Fucoidan Dalam Pengembangan Sediaan Transdermal Menggunakan Kombinasi *Solid Microneedles* Berbasis Polimer Dan *Gel Thermo-responsive*” (dibimbing oleh Marianti A. Manggau dan Andi Dian Permana).

Kerusakan kulit dapat disebabkan oleh paparan radiasi ultraviolet (UV) yang berlebihan dan berkepanjangan. Penuaan dan kerusakan akut akibat paparan sinar matahari ini mengakibatkan degradasi kolagen dan penurunan aktivitas enzimatik pada kulit. Fucoidan (FUC) memiliki potensi efek anti-penuaan melalui promosi sintesis kolagen dan penghambatan aktivitas enzim yang merusak kulit. Namun, FUC sulit menembus lapisan kulit disebabkan oleh berat molekulnya yang besar sehingga menjadi tantangan dalam pemberian FUC secara topikal. Dalam penelitian ini, kami berhasil mengembangkan pendekatan baru dalam penghantaran FUC melalui kulit dengan mengintegrasikan system gel termoresponsif (TRG) yang mengandung FUC dengan Microneedles Padat (SMNs). TRG diformulasikan menggunakan kombinasi polimer Pluronic® F127 (PF127) dan Pluronic® F68 (PF68), sementara SMNs dibuat dari campuran polimer poly (vinyl alcohol) (PVA) dan poly(vinylpyrrolidone) (PVP) dengan variasi crosslinker. Hasil pengujian *ex vivo* menunjukkan formula optimum mampu menghantarkan lebih dari 80% FUC. Selanjutnya, hasil uji hemolitik darah secara *in vitro* menunjukkan TRG-FUC-SMNs relative biokompatibel. Pengujian aktivitas antiaging secara *in vivo* menggunakan model tikus yang terpapar UV selama 14 hari menunjukkan hasil penilaian histologis, pengukuran elastisitas kulit, evaluasi kerutan, dan kadar kelembapan tidak signifikan ( $p > 0,05$ ) dibandingkan dengan kelompok kontrol positif. Sebaliknya, perbedaan yang signifikan ( $p < 0,05$ ), diamati ketika membandingkan kelompok TRG-FUC-SMNs dengan kelompok yang hanya menerima TRG-FUC tanpa pretreatment SMNs dan kontrol negatif. Temuan ini menunjukkan bahwa FUC berpotensi untuk dihantarkan dengan formulasi transdermal TRG yang dikombinasikan dengan pretreatment SMNs untuk memanfaatkan efek anti-penuannya.

**Kata Kunci:** Fucoidan, Antiaging, Thermo-responsive Gel, Solid Microneedles

## ABSTRACT

**FREDERIKA TANGDILINTIN.** *“Anti-Aging Effectivity Study Of Fucoidan In The Development Of Transdermal Dosage Form Using Polymer-Based Solid Microneedles And Thermoresponsive Gel”* (Supervised by Marianti A. Manggau and Andi Dian Permana).

Skin can be damaged by intense and prolonged exposure to ultraviolet (UV) radiation. Photo-aging and acute damage from sun exposure result in collagen degradation and enzymatic activity decline in the skin. Fucoidan (FUC) exhibits potential anti-aging properties through collagen synthesis promotion and enzymes activity inhibition. However, FUC's limited ability to penetrate the skin layers due to its large molecular weight, makes it a challenge for topical application. In this study, we successfully developed a new approach by integrating thermoresponsive gel (TRG) containing FUC with Solid Microneedles (SMNs) as a delivery system. TRG is formulated using a combination of Pluronic® F127 (PF127) and Pluronic® F68 (PF68) polymers, while SMNs are made from a mixture of poly (vinyl alcohol) (PVA) and poly(vinylpyrrolidone) (PVP) polymers with a variety of crosslinkers. Based on the results of ex vivo testing, it shows that more than 80% of FUC can be delivered using the optimised formula. Furthermore, the results of the in vitro blood hemolytic test showed that TRG-FUC-SMNs were relatively biocompatible. In vivo antiaging activity test using a rat model exposed to UV for 14 days showed that histological assessment, skin elasticity measurement, wrinkle evaluation, and skin moisture content have no significant differences ( $p < 0.05$ ) compared to the positive control group. In contrast, a significant difference ( $p < 0.05$ ) was observed when comparing the TRG-FUC-SMNs group with the group that received only TRG-FUC without pretreatment and negative controls. These findings suggest that FUC has potential to be delivered using TRG system in combination with SMNs to harness its anti-aging properties

**Keywords:** Fucoidan, Antiaging, Thermoresponsive Gel, Solid Microneedles, In vivo



## DAFTAR ISI

<b>SAMPUL</b> .....	<b>i</b>
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	<b>ii</b>
<b>LEMBAR PENGESAHAN TESIS</b> .....	Error! Bookmark not defined.
<b>PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA</b> .....	Error! Bookmark not defined.
<b>UCAPAN TERIMA KASIH</b> .....	<b>v</b>
<b>ABSTRAK</b> .....	<b>vii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>viii</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>ix</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>xi</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>xii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	<b>xiv</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	<b>xv</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penulisan .....	4
1.4 Manfaat Penelitian .....	5
1.5 Kerangka teori.....	6
1.6 Kerangka konsep .....	7
<b>BAB II METODE PENELITIAN</b> .....	<b>8</b>
2.1 Rancangan dan Lokasi Penelitian .....	8
2.2 Alat dan Bahan .....	8
2.3 Metode Kerja .....	9
2.3.1 Analisis Menggunakan Spektrofotometer UV-VIS.....	9
2.3.2 Formulasi Gel <i>Thermoresponsive</i> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.3.3 Evaluasi Gel <i>Thermoresponsive</i> .....	11
2.3.4 Formulasi <i>Solid Microneedle</i> Berbasis Polimer .....	15

2.3.4 Evaluasi <i>Solid Microneedle</i> Berbasis Polimer .....	16
2.3.5 Evaluasi Hemolisis darah .....	20
2.3.6 Uji In Vivo .....	21
2.3.7 Analisis Statistik.....	22
<b>BAB III DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>23</b>
3.1 Formulasi dan karakterisasi TRG-FUC .....	23
3.1.1 Evaluasi Suhu Gelasi.....	23
3.1.2 Evaluasi pH .....	25
3.1.3 Evaluasi Viskositas .....	26
3.1.4 Evaluasi Reologi.....	28
3.1.5 Uji Daya Sebar .....	29
3.1.6 Evaluasi Ekstrudabilitas .....	30
3.1.7 Kekuatan Bioadesif.....	31
3.2 Formulasi dan Karakterisasi SMNs .....	33
3.2.1 Uji kekuatan mekanik dan insersi.....	34
3.2.2 Uji Swelling .....	36
3.2.3 Uji Fraksi Gel .....	37
3.2.4 Uji Surface pH .....	38
3.2.5 Uji MAA .....	39
3.2.6 Uji WVT .....	41
3.2.7 Uji Permeasi dan retensi.....	42
3.2.8 Evaluasi hemolitik secara in vitro .....	44
3.2.9 Uji In vivo.....	45
<b>BAB IV KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>55</b>
4.1 Kesimpulan .....	55
4.2 Saran .....	55
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>57</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>66</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Formula gel thermoresponsive .....	10
Tabel 2. Formula solid microneedle .....	16
Tabel 3. Tabel hasil evaluasi secara <i>in vivo</i> .....	49
Tabel 4. Tabel hasil evaluasi secara <i>in vivo</i> .....	52

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerangka Teori .....	6
Gambar 2. Kerangka Konse .....	7
Gambar 3. Uji kekuatan mukoadhesif gel thermoresponsive fucoidan .....	14
Gambar 4. Uji permeasi gel thermoresponsive fucoidan .....	15
Gambar 5. Pembentukan gel pada suhu kamar (a) dan pada suhu tubuh (b).....	24
Gambar 6. Diagram hasil uji suhu gelasi.....	25
Gambar 7. Diagram hasil uji pH TRG-FUC .....	26
Gambar 8. Diagram hasil uji viskositas TRG-FUC .....	27
Gambar 9. Diagram hasil pengukuran daya sebar (Rata-rata $\pm$ SD, n=3)	30
Gambar 10. Diagram Hasil pengujian ekstrudabilitas TRG-FUC (Rata-rata $\pm$ SD, n=3) .....	31
Gambar 11. Diagram Hasil pengujian kekuatan bioadhesif TRG-FUC (Rata-rata $\pm$ SD, n=3) .....	32
Gambar 12. Morfologi SMNs secara mikroskopik: (A) Sebelum uji mekanik (B) Setelah uji mekanik.....	33
Gambar 13. Persentase penurunan tinggi jarum SMNs (a), Jumlah lubang yang dihasilkan oleh SMNs pada tiap lapisan kertas parafilm® (b) (Rata-rata $\pm$ SD, n=3) .....	35
Gambar 14. SMNs sebelum dan setelah swelling(A), Diagram persentase swelling SMNs(B) (Rata-rata $\pm$ SD, n=3) .....	37
Gambar 15. Diagram persentase fraksi gel SMNs ((Rata-rata $\pm$ SD, n=3) .....	38
Gambar 16. Diagram persentase pH permukaan SMNs ((Rata-rata $\pm$ SD, n=3) .....	39
Gambar 17. Grafik hasil evaluasi MAA RH 33% (A), RH 65% (B) dan RH 97% (C) (Rata-rata $\pm$ SD, n = 3) .....	41
Gambar 18. Diagram hasil evaluasi WVTR (Rata-rata $\pm$ SD, n = 3) .....	42
Gambar 19. Profil permeasi (A) dan retensi (B) TRG-FUC-SMNS (Rata-rata $\pm$ SD, n= 3) .....	44

Gambar 20. Hasil uji hemolitik SMNs-TRG-FUC.....	45
Gambar 21. Kulit tikus sebelum (H-0) dan setelah 14 hari (H-14) penerapan produk eksperimental; Kontrol sehat (M1); Kontrol positif (M2); SMNs+FUC-TRG (M3); TRG-FUC (M4); Kontrol negatif (M5). .....	47
Gambar 22. Hasil histopatologis (A); ketebalan epidermis (B); dan pembentukan mikropori setelah aplikasi mikro jarum pada kulit tikus (C).	48
Gambar 23. Hasil studi in vivo tentang total kerutan (A); waktu pemulihan kulit (B); kadar kelembaban kulit (C). .....	51

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1: Skema Kerja Penelitian .....	66
Lampiran 2: Dokumentasi Penelitian .....	67
Lampiran 3: Analisis Statistik .....	68
Lampiran 4: Analisis Statistik .....	75
Lampiran 5: Tabel data .....	76

## DAFTAR SINGKATAN

<b>Lambang/singkatan</b>	<b>Arti dan penjelasan</b>
FUC	Fukoidan
TRG	<i>Thermoresponsive gel</i>
SMNs	<i>Solid Microneedles</i>
PF 127	<i>Pluronic F128</i>
PF 68	Pluronic F68
PBS	<i>Phosphate Buffer Saline</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>
Vis	<i>Visible</i>
UV	<i>Ultra violet</i>
b/b	Bobot dalam bobot
μ	mikro

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Angka harapan hidup saat ini semakin meningkat, menurut laporan WHO tentang penuaan dan kesehatan, jumlah orang yang berusia di atas 60 tahun diperkirakan akan berlipat ganda pada tahun 2050. Entah sadar atau tidak, umur dan daya tarik seseorang sering dikaitkan dengan penampilan kulitnya, karena tanda-tanda penuaan secara menyeluruh lebih mudah dan lebih cepat dilihat pada kulit. Oleh karena itu, bagi banyak orang, terutama wanita, sejumlah besar pengeluaran sehari-hari ditempati oleh kosmetik dan obat-obatan yang berusaha mencegah atau membalikkan penuaan kulit (Zhang and Duan, 2018; WHO, 2022).

Penuaan kulit merupakan proses degeneratif biologis yang terjadi seiring dengan bertambahnya usia yang ditandai dengan hilangnya elastisitas dan kekuatan kulit serta berkembangnya gangguan pigmentasi. Kerusakan serat kolagen dan elastin yang mengakibatkan kerutan, kendur, kulit kering, penyembuhan luka yang tidak maksimal telah dikaitkan dengan terjadinya peningkatan regulasi enzim tirosinase, hyaluronic dase, kolagenase, dan elastase (Franco, Avelaira & Cavadas 2022). Menurut Yasin *et al.* (2017) komponen dari bahan alam lebih poten dalam menghambat enzim-enzim penuaan apabila



dibandingkan dengan bahan aktif sintetis karena lebih efisien dan aman (Yasin et al. 2017).

Fukoidan (FUC) merupakan polisakarida sulfat yang telah banyak ditemukan pada matriks dinding sel di berbagai spesies rumput laut coklat dan menunjukkan aktivitas sebagai antiaging (Sangeetha et al. 2021). Aktivasi dari enzim kolagenase dan elastase dapat menghambat pembentukan fibril kolagen dan pembentukan jaringan baru pada kulit (Sangeetha et al. 2021). Studi in vitro pengaruh fukoidan terhadap kulit menunjukkan bahwa fukoidan mampu menghambat enzim hyaluronidase, kolagenase, dan elastase, sehingga sangat efektif untuk mengurangi peradangan, kerusakan jaringan dan meningkatkan kondisi kulit (Anisha et al. 2022). Fukoidan membantu dalam mempromosikan kontraksi gel kolagen yang disebabkan oleh peningkatan ekspresi integrin permukaan sel yang memediasi interaksi antara fibroblas dan protein matriks ekstraseluler di dermis. Oleh karena itu, hasil ini menunjukkan bahwa fukoidan dapat mengubah ketebalan dan sifat mekanik kulit, dengan meningkatkan ekspresi integrin fibroblas kulit (Fitton et al., 2015).

Sistem penghantaran topikal merupakan rute yang menawarkan berbagai keuntungan, seperti proses penggunaan yang nyaman, konsentrasi yang konsisten. Namun, salah satu tantangan terbesar dalam pengembangan sediaan topikal yakni terbatasnya penghantaran obat akibat adanya barrier kulit (*stratum corneum*). Persyaratan agar molekul obat dapat dihantarkan melalui rute transdermal yakni memiliki bobot molekul tidak lebih dari 350 Da

(Pozharitskaya et al., 2019). Berdasarkan penelitian sebelumnya bahwa fucoidan memiliki bobot molekul yaitu 10–300 kDa, muatan negatif dan hidrofilik. Hal tersebut menyebabkan fucoidan memiliki profil absorpsi yang buruk pada kulit (Sangeetha et al. 2021).

*Microneedles* merupakan jarum berukuran micron dengan panjang 10-2000  $\mu\text{m}$  dan lebar 10-50  $\mu\text{m}$  yang bisa berpenetrasi melalui lapisan epidermis. *Microneedles* akan membentuk pori mikro pada epidermis yang menembus stratum corneum namun menghindari kontak dengan ujung saraf pada lapisan dermis yang memiliki kedalaman sekitar 1,5-4 mm sehingga tidak menimbulkan rasa sakit (Waghule et al., 2019). Terdapat beberapa jenis microneedle, yaitu *solid microneedle*, *coated microneedle*, *hollow microneedle*, *dissolving microneedle* dan *hydrogel forming microneedle* (Rzhevskiy et al., 2018). Sistem penghantaran microneedles yang dikembangkan pada penelitian ini berupa *solid microneedles*. *Solid microneedle (SMNs)* digunakan sebagai “*pretreatment*” yaitu untuk membentuk lubang mikropori.

Gel *thermoreponsive* (TRG) merupakan sistem penghantaran obat baru yang memiliki aktivitas in situ yang bergantung pada suhu. Bentuk sediaan ini akan membentuk gel pada suhu tubuh namun berbentuk cairan di suhu ruang. Diasumsikan bahwa sediaan dalam bentuk cair pada suhu ruang akan lebih mudah melewati mikropori dan bentuk sediaan gel pada suhu tubuh akan melepaskan zat aktif secara perlahan. TRG memiliki beberapa keuntungan sehingga menarik untuk dikembangkan, antara lain mengurangi efek samping

penyerapan sistemik, dapat melepaskan obat secara berkelanjutan dan berkepanjangan sehingga mengurangi frekuensi penggunaan obat (Majeed et al., 2019; Tobin et al., 2021). Kombinasi SMNs berbasis polimer TRG-FUC dapat dijadikan sebagai pengembangan dari *antiaging* fucoidan untuk meningkatkan efektifitas dan memungkinkan pelepasan fucoidan secara perlahan sehingga mengurangi frekuensi penggunaan sediaan obat.

### **1.2 Rumusan Masalah**

1. Bagaimana memformulasi dan mengoptimasi formula gel *thermoreponsive* fukoidan dengan karakteristik fisik yang baik?
2. Bagaimana memformulasi *solid microneedle* berbasis polimer dengan karakteristik hasil evaluasi yang baik?
3. Bagaimana pengaruh asam tartrat dan asam sitrat sebagai *crosslinker* dalam formulasi *solid microneedle* berbasis polimer?
4. Bagaimana efektifitas sistem *solid microneedle* berbasis polimer dan gel *thermoreponsive* fukoidan sebagai *anti-aging* ?

### **1.3 Tujuan Penulisan**

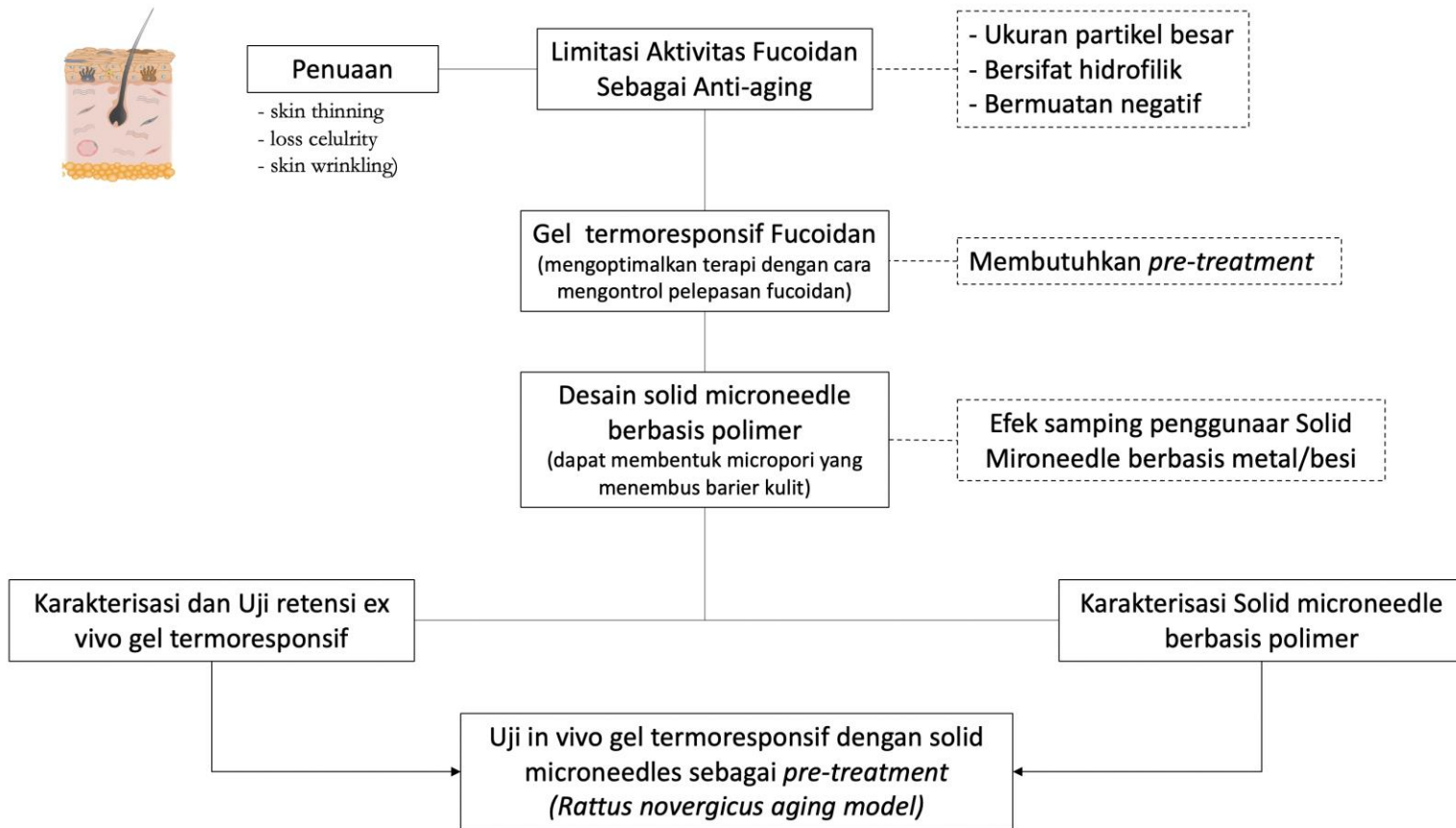
1. Mengetahui formulasi gel *thermoreponsive* fukoidan dengan hasil karakterisasi yang baik.
2. Mengetahui formulasi *solid microneedle* berbasis polimer dengan hasil karakterisasi yang baik.

3. Mengetahui pengaruh asam tartrat dan asam sitrat sebagai *crosslinker* dalam formulasi *solid microneedle*.
4. Mengetahui efektifitas kombinasi *solid microneedle* berbasis polimer dan gel *thermoreponsive* sebagai *anti-aging*.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

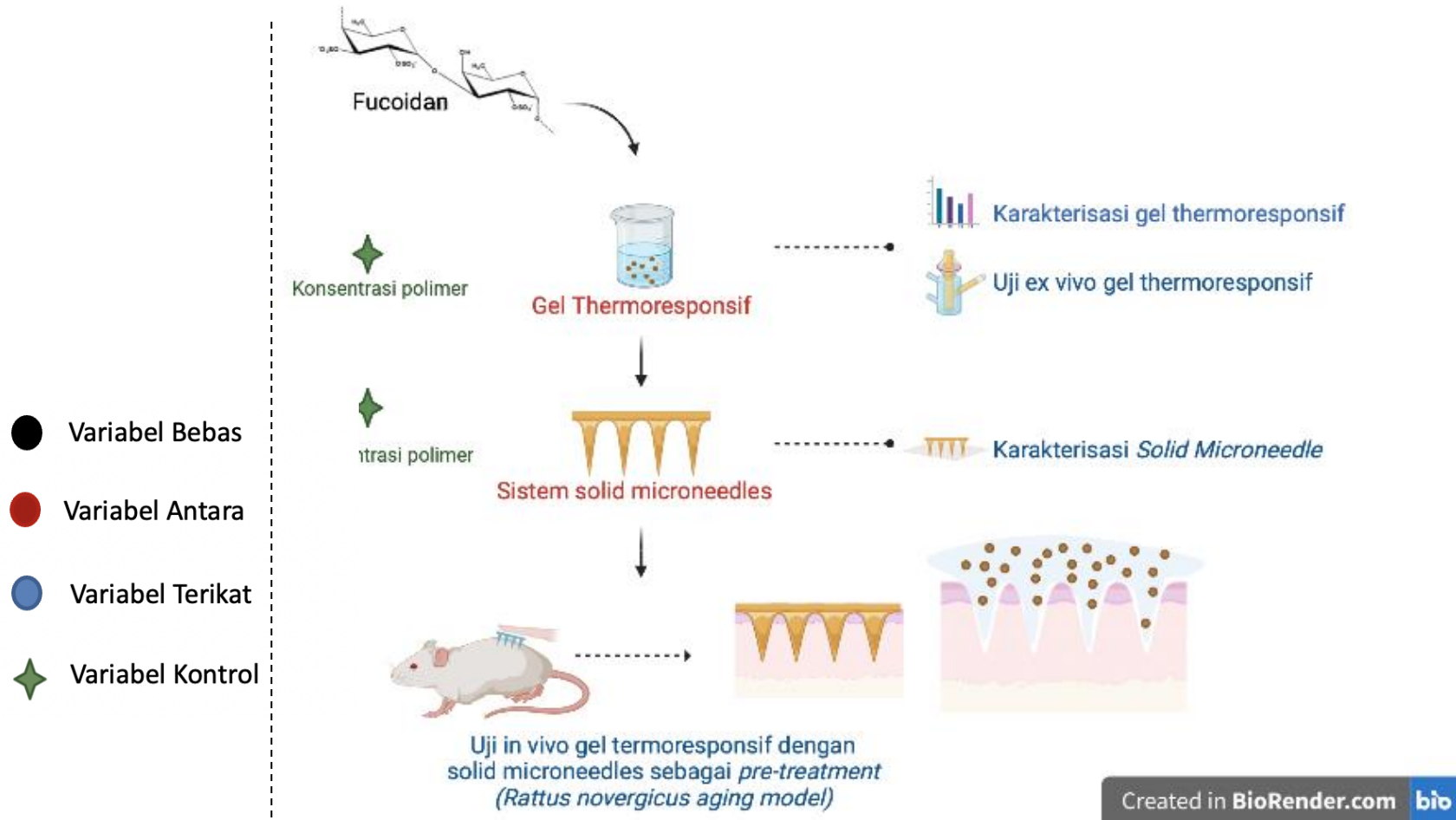
Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan landasan yang kuat dalam pengembangan ilmu pengetahuan dibidang kesehatan, khususnya dalam treatment aging menggunakan SMNs yang dikombinasi dengan TRG-FUC.

## 1.5 Kerangka teori



Gambar 1. Kerangka Teori

## 1.6 Kerangka konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep