

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI *TRILAYER DISSOLVING*
MICRONEEDLE MINOXIDIL MENGGUNAKAN POLIMER POLIVINIL
ALKOHOL DAN POLIVINIL PIROLIDON**



**NUR AFIKA
N011201031**



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

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI *TRILAYER DISSOLVING*
MICRONEEDLE MINOXIDIL MENGGUNAKAN POLIMER POLIVINIL
ALKOHOL DAN POLIVINIL PIROLIDON**

**NUR AFIKA
N011 20 1031**



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

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI *TRILAYER DISSOLVING*
MICRONEEDLE MINOXIDIL MENGGUNAKAN POLIMER POLIVINIL
ALKOHOL DAN POLIVINIL PIROLIDON**

NUR AFIKA
N011 20 1031

Skripsi

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana

Program Studi Farmasi

pada

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

SKRIPSI

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI *TRILAYER DISSOLVING*
MICRONEEDLE MINOXIDIL MENGGUNAKAN POLIMER POLIVINIL
ALKOHOL DAN POLIVINIL PIROLIDON**

NUR AFIKA
N011 20 1031

Skripsi,

telah dipertahankan di depan panitia Ujian Sarjana Farmasi pada tanggal
29 Februari 2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

pada



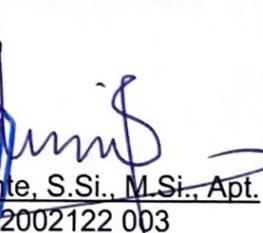
Program Studi Farmasi
Departemen Farmasi
Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin
Makassar

Mengesahkan:
Pembimbing tugas akhir,



Prof. Andi Dian Permana, M.Si., Ph.D., Apt.
NIP. 19890205 201212 1 00

Mengetahui:
Ketua Departemen Farmasi Sains
dan Teknologi,



Dr. Herlina Rante, S.Si., M.Si., Apt.
NIP. 197711252002122 003

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, skripsi berjudul "Formulasi dan Karakterisasi *Trilayer Dissolving Microneedle* Minoxidil Menggunakan Polimer Polivinil Alkohol dan Polivinil Prolidon" adalah benar karya saya dengan arahan dari pembimbing Prof. Andi Dian Permana, M.Si., Ph.D., Apt. sebagai Pembimbing Utama. 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 skripsi ini. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi 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 skripsi ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 14-01-2024



Nur Afika
N011201031



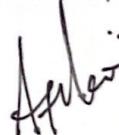
UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah Subhanahu Wa Ta'ala karena senantiasa memberikan berkat, rahmat, dan kehidupan hingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik sebagai persyaratan untuk memperoleh gelar sarjana di Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin. Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa adanya dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan rasa terima kasih kepada:

1. Kedua orang tua penulis yang tersayang, Bapak Herman dan Ibu Hamsidar yang selalu dengan tulus dan ikhlas memberikan doa, dukungan, dan perhatian kepada penulis hingga saat ini.
2. Bapak Prof. Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. selaku pembimbing utama penulis yang telah memberikan arahan serta saran selama penelitian ini berlangsung hingga saat ini.
3. Ibu Andi Misnawati, S.Pd., Gr., M.Pd. selaku bunda penulis yang selalu memberikan dukungan, motivasi, saran, doa, nasihat dengan tulus dan ikhlas kepada penulis sejak SMA hingga saat ini.
4. Teman dekat penulis, Catlyea Ainun Musfirah, Novi Suwono Tjiang, dan Qalbi Ikhtiari, Nur Qadri Febrianti atas motivasi, dukungan, saran, nasihat, dan juga bantuan selama masa perkuliahan hingga saat ini.
5. Sahabat SMA penulis, Nayla, Fina, Puput, Ainun atas dukungan, perhatian, dan bantuan yang tulus kepada penulis selama hingga saat ini.
6. Saudara Riski selaku sahabat sekaligus *support system* penulis yang selalu dengan tulus menemani, memberikan dukungan, perhatian, dan saran serta mendengarkan segala keluh kesah penulis selama ini.
7. Program Kreativitas Mahasiswa (PKM) yang telah mendanai penelitian ini hingga selesai.
8. Tim PKM Minoxidil, Athaullah, Afifah, Christopher, Rayu atas segala kerja keras dan bantuan yang diberikan kepada penulis dalam menyelesaikan penelitian ini.
9. Tim penelitian SC, Kak Diany, Kak Mahfud, Kak Andif yang selalu siap membantu penulis dalam penelitian, pengolahan data, hingga penyusunan skripsi ini.

Semoga semua pihak yang telah membantu penulis selama ini akan dibalas kebaikannya oleh Allah SWT. Penulis juga berharap agar skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan

Makassar, 14-01-2024



Nur Afika

ABSTRAK

NUR AFIKA. **Formulasi dan Karakterisasi *Trilayer Dissolving Microneedle* Minoxidil Menggunakan Polimer Polivinil Alkohol dan Polivinil Piroolidon** (dibimbing oleh Andi Dian Permana)

Latar belakang. Alopecia Areata (AA) merupakan jenis kebotakan rambut yang disebabkan oleh penyakit autoimun. Minoxidil (MNX) merupakan pengobatan lini pertama yang bekerja dengan membuka saluran kalium sehingga menyebabkan hiperpolarisasi sel dan menginduksi percepatan pertumbuhan rambut. MNX tersedia dalam bentuk oral dan topikal. Namun, MNX memiliki bioavailabilitas oral yang rendah dan dalam bentuk topikal dapat menimbulkan iritasi pada kulit kepala. Pada penelitian ini, penghantaran MNX dibuat dalam bentuk *trilayer dissolving microneedle* (TDMN). Tujuan dari TDMN untuk memfokuskan obat pada ujung tip sehingga meningkatkan efisiensi penghantaran obat. TDMN dibuat dengan PVA dan PVP sebagai polimer. **Metode.** Penelitian ini terbagi menjadi dua tahap yaitu formulasi TDMN dan karakterisasi fisik TDMN. **Hasil.** Evaluasi kekuatan mekanik dan kemampuan penetrasi menunjukkan bahwa formula TDMN2 merupakan formula yang optimal dengan kekuatan mekanik yang paling kuat dan kemampuan penetrasi yang paling dalam. Adapun pada uji permeasi *ex vivo* menunjukkan permeasi obat setelah 8 jam pada TDMN2 sebesar $105,98 \pm 13,54 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ sedangkan pada krim minoxidil $32 \pm 5,83 \mu\text{g}/\text{cm}^2$. Hal ini manandakan bahwa MNX yang dilepaskan dari sediaan TDMN dapat menghantarkan obat lebih baik dibandingkan MNX yang digunakan dalam bentuk krim minoxidil. **Kesimpulan.** Formula dengan kode TDMN2 merupakan formula yang optimal dengan ketahanan mekanik dan kemampuan penetrasi yang baik serta mampu berpermeasi lebih baik dibandingkan sediaan krim MNX.

Kata kunci: Polivinil pirolidon, Polivinil alkohol, *trilayer dissolving microneedle*, rute transdermal, minoxidil

ABSTRACT

NUR AFIKA. **Formulation and Characterization of Trilayer Dissolving Microneedle Minoxidil Using Polyvinyl Alcohol and Polyvinyl Pyrrolidone Polymers** (supervised by Andi Dian Permana)

Background. Alopecia Areata (AA) is a type of hair baldness caused by an autoimmune disease. Minoxidil (MNX) is a first-line treatment that works by opening potassium channels, causing cell hyperpolarization and inducing accelerated hair growth. MNX is available in oral and topical forms. However, MNX has low oral bioavailability and in topical form can cause scalp irritation. In this research, MNX delivery was made in the form of a trilayer dissolving microneedle (TDMN). The aim of TDMN is to focus the drug at the tip thereby increasing the efficiency of drug delivery. TDMN is made with PVA and PVP as polymers. **Method.** This research is divided into two stages, namely TDMN formulation and physical characterization of TDMN. **Results.** Evaluation of mechanical strength and penetration ability shows that the TDMN2 formula is the optimal formula with the strongest mechanical strength and deepest penetration ability. Meanwhile, the *ex vivo* permeation test showed that the drug that permeated for 8 hours in TDMN2 was $105.98 \pm 13.54 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ while in minoxidil cream it was $32 \pm 5.83 \mu\text{g}/\text{cm}^2$. This indicates that MNX released from TDMN preparations has higher bioavailability than MNX used in the form of minoxidil cream. **Conclusion.** The formula with the code TDMN2 is an optimal formula with good mechanical resistance and penetration ability and is able to permeate better than MNX cream.

Keywords: Polyvinyl pyrrolidone, Polyvinyl Alcohol, trilayer dissolving microneedle, transdermal route, minoxidil

DAFTAR ISI

	halaman
HALAMAN JUDUL	i
PERNYATAAN PENGAJUAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI.....	iv
UCAPAN TERIMA KASIH	v
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xlii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Tujuan	2
1.3 Teori	2
BAB II METODE PENELITIAN.....	7
2.1 Alat dan Bahan.....	7
2.2 Metode Kerja.....	7
2.2.1 Analisis menggunakan Spektrofotometer UV-Vis	7
2.2.2 Formulasi TDMN-MNX.....	8
2.2.3 Karakterisasi TDMN	9
2.2.4 Uji Permeasi secara <i>Ex vivo</i>	10
2.2.5 Pengumpulan dan Analisis Data	10
2.2.6 Pembahasan hasil dan kesimpulan	10
BAB III HASIL DAN PEMBAHASAN	11
3.1 Karakterisasi TDMN	11
3.2 Uji Permeasi secara <i>Ex vivo</i>	13
BAB IV KESIMPULAN DAN SARAN	15
4.1 Kesimpulan	15
4.2 Saran	15

DAFTAR PUSTAKA 16
LAMPIRAN 19

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
1. Komposisi Formula TDMN.....	8
2. Persentase rata-rata pengurangan tinggi jarum TDMN	11
3. Data fluks permeasi secara ex vivo	14
4. Data absorbansi kurva baku MNX dalam PBS	20
5. Data hasil uji kekuatan mekanik TDMN	21
6. Data hasil uji kemampuan penetrasi TDMN	23
7. Data hasil uji permeasi TDMN2	25
8. Data hasil uji permeasi krim minoxidil.....	27
9. Data fluks permeasi ex vivo pada jam ke-8.....	30

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Struktur kimia minoxidil.....	3
2. Mekanisme kerja TDMN	4
3. Struktur kimia PVP.....	4
4. Struktur kimia PVA.....	4
5. Reaksi pembentukan ikatan hidrogen antara PVA dan PVP	5
6. Struktur kimia aquadest	5
7. Komposisi TDMN.....	9
8. Skema sel difusi Franz untuk pengujian permeasi secara ex vivo	10
9. Gambar mikroskopis TDMN.....	11
10. Grafik %pengurangan tinggi TDMN uji ketahanan mekanik.....	12
11. Grafik %jumlah lubang parafilm® M uji kemampuan penetrasi TDMN	13
12. Hasil uji permeasi ex vivo dari TDMN	14
13. Kurva baku MNX.....	20
14. Pengukuran Kurva Baku	34
15. Pengujian kekuatan mekanik dan kemampuan penetrasi.....	34
16. Pengujian permeasi secara ex vivo	34

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Skema Kerja	19
2. Panjang Kurva Baku	20
3. Perhitungan Data dan Tabel Data %Reduksi	21
4. Perhitungan Data dan Tabel Data %Penetrasi	22
5. Perhitungan Data dan Tabel Data Permeasi <i>Ex Vivo</i>	24
6. Perhitungan Data dan Tabel Data Fluks	29
7. Hasil Uji Statistik Menggunakan <i>Software</i> IBM SPSS	31
8. Dokumentasi	34

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Kebotakan rambut adalah salah satu masalah kesehatan yang sering terjadi di seluruh dunia (Toussi *et al.*, 2021). Alopecia Areata (AA) merupakan jenis kebotakan rambut yang disebabkan oleh penyakit autoimun (Simakou *et al.*, 2019). Terganggunya sistem imun dari folikel rambut akan menjadi faktor pemicu timbulnya penyakit autoimun lain seperti kanker tiroid, vitiligo, dan lupus eritematosus sistemik (Ardhaninggar & Setyaningrum, 2018). Pada tahun 2022, AA diketahui menyerang 135 juta orang dari total populasi di dunia dan di Indonesia sebanyak 31 juta orang menderita AA (Legiawati *et al.*, 2022). Pada tahun tersebut, dilaporkan sebanyak 300 ribu orang yang mengalami AA mengalami gangguan kesehatan mental dan mengakibatkan penurunan kualitas hidup (Alkeraye *et al.*, 2022).

Upaya yang dapat dilakukan untuk mengatasi AA adalah transplantasi rambut dan terapi obat-obatan. Namun, metode transplantasi rambut kurang efektif karena dapat menyebabkan pembengkakan serta terbentuknya jaringan parut pada kulit kepala (Garg, 2021). Food and Drug Administration (FDA) merekomendasikan Minoxidil (MNX) sebagai pengobatan lini pertama AA (Tricarico *et al.*, 2018). MNX atau 2,4-pirimidin-diamin,6-(1-piperidinil)-3-oksida, merupakan turunan pirimidin yang bertindak sebagai vasodilator yang bekerja dengan membuka saluran kalium sehingga menyebabkan hiperpolarisasi sel dan menginduksi percepatan pertumbuhan rambut. MNX tersedia dalam bentuk oral dan topikal (Gupta *et al.*, 2022). Namun, penggunaan MNX secara per oral kurang efektif karena bioavailabilitasnya yang rendah serta menimbulkan efek samping berupa pertumbuhan rambut yang tidak terkontrol (Gomolin *et al.*, 2020). Sedangkan penggunaan dalam bentuk topikal menimbulkan sensasi terbakar hingga iritasi pada kulit kepala serta MNX topikal hanya terserap sebanyak 1,4% pada kulit kepala normal (Kiszewski *et al.*, 2018; Suchonwanit *et al.*, 2019).

Salah satu sistem penghantaran obat yang dapat dikembangkan untuk mengatasi permasalahan tersebut adalah sistem penghantaran transdermal berupa *microneedles* (MN) (Sartawi *et al.*, 2022). MN memiliki banyak keunggulan, seperti tingkat efisiensi yang lebih tinggi, tidak menimbulkan rasa sakit, meningkatkan bioavailabilitas obat karena tidak mengalami *first-pass metabolism*, dan memberikan efek terapeutik yang lebih cepat dengan penggunaan dosis yang lebih rendah (Kim *et al.*, 2022). Namun, MN konvensional memiliki kelemahan karena obat tersebar di seluruh bagian MN sehingga mempengaruhi tingkat penetrasi obat ke dalam kulit. Oleh karena itu, Li *et al* pada penelitiannya mengembangkan suatu inovasi baru dalam bentuk *trilayer dissolving microneedle* (TDMN) (Li *et al.*, 2022). TDMN terdiri dari tiga lapis berupa ujung tip khusus untuk obat, lapis kedua berupa basis bebas obat yang bersifat mudah larut, dan lapis ketiga berupa *base plate* (3D-printed PLA *microneedles*). Tujuan dari pembuatan TDMN adalah untuk memfokuskan obat pada

ujung tip sehingga memfasilitasi pelepasan obat yang terkontrol serta meningkatkan efisiensi penghantaran obat (Li *et al.*, 2022).

Dalam membuat sediaan TDMN yang optimal, perlu dilakukan formulasi yang tepat. Polimer polivinil piroolidon (PVP) dan polivinil alkohol (PVA) merupakan polimer yang sering digunakan dalam pembuatan TDMN. Hal ini disebabkan karena polimer ini menghasilkan TDMN yang memiliki elastisitas dan kemampuan penetrasi yang baik (Permana *et al.*, 2020). PVP dan PVA sering digunakan dalam formulasi *dissolving microneedle* karena bersifat biodegradabilitas, biokompatibilitas, dan sitotoksitasnya yang rendah serta memiliki sifat hidrofilik yang memungkinkan penyerapan sejumlah besar cairan biologis (Ibrahim *et al.*, 2018; Elim *et al.*, 2023). Namun hingga saat ini, belum pernah dilakukan studi penelitian mengenai pengaruh penggunaan variasi konsentrasi PVP yang dikombinasikan dengan PVA dalam formulasi TDMN. Oleh karena itu, akan dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi PVP terhadap formulasi TDMN serta potensinya sebagai terapi AA.

1.2 Tujuan

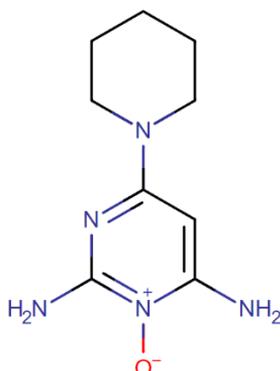
- 1.2.1 Mengetahui pengaruh variasi konsentrasi PVP dan PVA terhadap karakteristik dan profil pelepasan minoxidil yang terintegrasi dalam sistem TDMN.
- 1.2.2 Mengetahui konsentrasi PVP dan PVA yang menghasilkan karakteristik TDMN yang baik.

1.3 Teori

1.3.1. Alopecia areata

Alopecia Areata (AA) adalah salah satu penyakit autoimun yang bermanifestasi klinis pada kebotakan rambut di area tertentu pada tubuh, khususnya pada kepala. Kebotakan ini terjadi karena sel-sel imun, yang diperantarai oleh sel T, merusak folikel rambut, sehingga rambut sulit untuk tumbuh kembali pada area kerusakan tersebut (Ardhaninggar dan Setyaningrum, 2018). Kasus AA dapat terjadi pada semua jenjang usia, namun rata-rata terjadi pertama kali pada usia 25 hingga 37 tahun. Faktor risiko kejadian AA sering dikaitkan dengan peningkatan beban psikologis, seperti depresi, kecemasan, dan kualitas hidup yang terganggu. Selain itu, AA juga disebabkan oleh pengaruh lingkungan dan faktor genetik, seperti gen autoimun (Simakou *et al.*, 2019).

1.3.2 Minoxidil

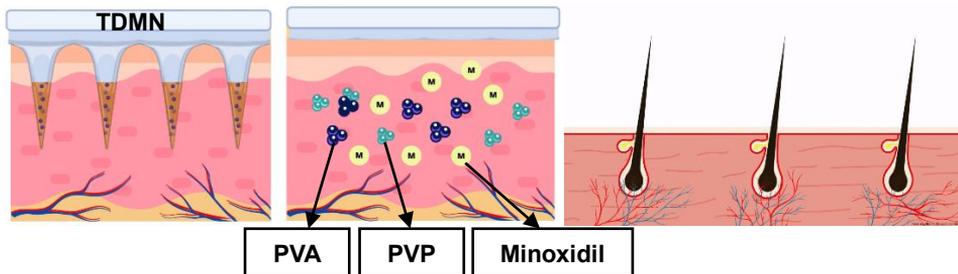


Gambar 1. Struktur kimia Minoxidil (Gupta *et al.*, 2022)

Minoxidil (MNX) adalah obat lini pertama yang disetujui oleh Food and Drug Association (FDA) sebagai terapi untuk AA. Sebelum memberikan efek terapi, MNX harus diubah terlebih dahulu menjadi bentuk aktifnya berupa MNX sulfat dengan bantuan enzim sulfotransferase pada folikel rambut. Obat ini dapat bekerja dengan membuka kanal ion kalium pada pembuluh darah, menyebabkan terjadinya hiperpolarisasi dan pelebaran pembuluh darah, sehingga nutrisi dan darah kaya oksigen dapat mencapai folikel rambut dan menginduksi pertumbuhan rambut pada area kebotakan. MNX juga dapat bekerja dengan menginduksi sinyal Wnt/ β -catenin, yang berperan dalam vaskularisasi dengan menstimulasi *vascular endothelial growth factors* (VEGF). VEGF akan memperpanjang fase pertumbuhan (anagen) dan memperpendek fase istirahat (telogen), sehingga mempercepat proliferasi sel rambut (Gupta *et al.*, 2022).

1.3.3 *Trilayer Dissolving Microneedle* (TDMN)

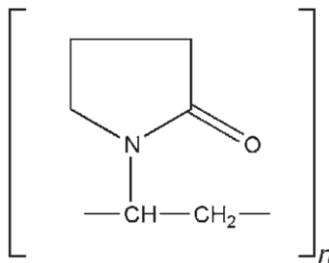
Trilayer Dissolving Microneedle (TDMN) adalah salah satu bentuk sediaan transdermal yang dapat meningkatkan penetrasi obat ke dalam kulit dan meningkatkan bioavailabilitasnya karena tidak melalui metabolisme lini pertama. TDMN merupakan modifikasi *dissolving microneedle* yang memfokuskan zat aktif obat pada ujung needlenya untuk menghindari kontak langsung dengan kulit. Mekanisme kerja dari TDMN dapat dilihat pada **gambar 2**. TDMN akan menembus lapisan *stratum corneum* kulit dan melarut dalam cairan interstisial kulit. MNX kemudian akan bekerja pada daerah kebotakan dengan membuka kanal ion kalium sehingga nutrisi akan tersalurkan ke folikel-folikel rambut (Tricarico *et al.*, 2018). TDMN diformulasikan menggunakan polimer bersifat biodegradable dan biokompatibel yang mudah melarut pada lapisan kulit. TDMN memiliki *needle* yang sangat kecil, sehingga ketika diaplikasikan tidak akan menimbulkan rasa sakit dan mampu meningkatkan kepatuhan pasien dalam terapi (Li *et al.*, 2022).



Gambar 2. Mekanisme kerja TDMN (gambar dibuat dengan biorender.com)

1.3.4 Uraian bahan tambahan

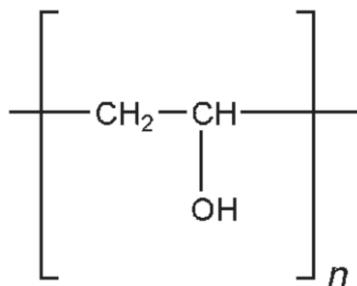
1.3.4.1 Polivinil pirolidon (PVP)



Gambar 3. Struktur kimia PVP (Rowe et al., 2009)

PVP merupakan polimer yang larut dalam air. PVP dibedakan berdasarkan berat molekulnya (MW), yang diwakili dengan nilai-K. PVP dengan MW > 10.000 Da memberikan kekuatan mekanik yang baik yang dibutuhkan untuk penetrasi kulit. PVP K-30 dengan MW 50.000 Da telah banyak digunakan dalam formulasi MN. Studi terbaru menunjukkan bahwa penggunaan PVP sebagai polimer mampu menyerap sejumlah besar air atau cairan biologis, sehingga dapat memengaruhi kondisi morfologi dari MN. Hal ini disebabkan PVP dapat menghasilkan ikatan hidrogen untuk membentuk struktur seperti gel yang berikatan silang secara fisik. Sifat PVP yang hidrofilik, *biodegradable*, biokompatibel, serta sitotoksitas yang sangat rendah menjadikan PVP polimer yang paling sering digunakan dalam pembuatan *dissolving microneedle* (Mahfud et al., 2023).

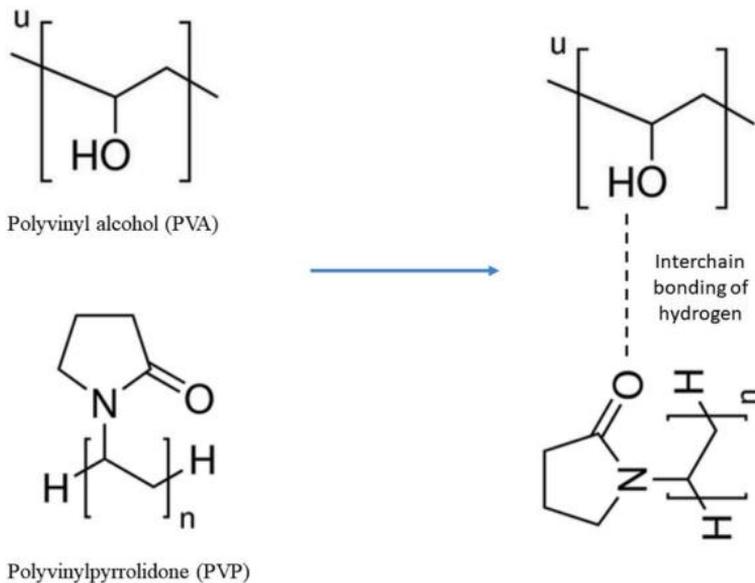
1.3.4.2 Polivinil alkohol (PVA)



Gambar 4. Struktur kimia PVA (Rowe et al., 2009)

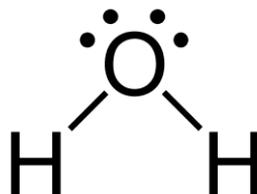
PVA merupakan salah satu polimer terkenal karena biokompatibilitasnya yang baik dan telah digunakan dalam berbagai aplikasi biomedis seperti implan, organ buatan, lensa kontak, serta alat penghantaran obat (Husain *et al.*, 2018). PVA memiliki toksisitas yang rendah yang bersifat inert dengan gugus hidroksil berulang, sehingga menjadikannya ideal untuk digunakan untuk ikatan silang fisik dan kimia pada suatu polimer (Tekko *et al.*, 2020)

Peningkatan kekuatan fisik dan mekanik dilakukan dengan cara meningkatkan ikatan hidrogen dari hidrogel antara rantai protein keratin atau antara keratin dan lainnya seperti kombinasi polimer antara PVP dengan PVA. Oleh karena itu, kombinasi PVA dan PVP sering digunakan karena menghasilkan stabilitas mekanik dan kemampuan penetrasi TDMN yang baik (Mahfud *et al.*, 2023).



Gambar 5. Reaksi pembentukan ikatan hidrogen antara PVA dan PVP (Sharma *et al.*, 2022)

1.3.4.3 Aquadest



Gambar 6. Struktur kimia aquadest

Aquadest merupakan pelarut yang menjadi pilihan utama dalam pembuatan sediaan farmasi karena aman, tidak beracun tidak mengiritasi dan tidak mempengaruhi stabilitas dan khasiat dari zat aktif serta harganya yang murah dan

mudah untuk didapatkan (Rowe *et al.*, 2009). Penggunaan aquadest dalam formulasi TDMN berfungsi untuk melarutkan PVA dan PVP.

BAB II

METODE KERJA

2.1 Alat dan bahan

2.1.1 Alat

Alat-alat yang dibutuhkan antara lain alat-alat gelas (Pyrex[®]), *centrifuge* (Oregon[®] LC-04S), desikator, *magnetic stirrer* (Cimarec[®]), *microneedles moulds*, mikroskop cahaya (Olympus[®] CX23), oven (Memmert[®]), pipet mikro, sel difusi Franz, spektrofotometer UV-Vis (Dynamica[®] HALO XB-10), dan timbangan (Sartorius[®] TE2101).

2.1.2 Bahan

Bahan-bahan yang dibutuhkan antara lain aquadest (Waterone[®]), *base plate* (3D-printed PLA *microneedles*), *ependorf tube*, minoxidil (MNX), Parafilm[®] M, polivinil alkohol (PVA), polivinil pirolidon (PVP) K30, tablet *phosphate buffer saline* (PBS) (Dulbecco A Oxoid[®]).

2.2 Cara kerja

2.2.1 Analisis menggunakan spektrofotometri UV-Vis

2.2.1.1 Pembuatan larutan PBS pH 7,4

Pembuatan larutan dengan cara dilarutkan sebanyak 1 tablet PBS Dulbecco A Oxoid[®] ke dalam 100 ml Waterone[®] hingga diperoleh larutan yang jernih (Azis *et al.*, 2022).

2.2.1.2 Pembuatan larutan stok MNX

Pembuatan larutan stok 1000 ppm MNX dibuat dengan cara 10 mg MNX yang telah ditimbang akan dimasukkan ke dalam labu tentukur 10 ml. Kemudian, dilarutkan dengan larutan PBS hingga mencapai tanda batas, lalu dihomogenkan. Adapun pembuatan larutan stok 100 ppm MNX dilakukan pengenceran dengan cara 1000 μ l larutan stok 1000 ppm MNX dicuplik, kemudian dimasukkan ke dalam labu tentukur 10 ml. Setelah itu, dilarutkan dengan menggunakan air suling hingga mencapai tanda batas (Azis *et al.*, 2022).

2.2.1.3 Penentuan panjang gelombang serapan maksimum

Penentuan panjang gelombang serapan maksimum dilakukan pembuatan larutan konsentrasi 50 ppm dengan cara 500 μ L larutan stok 1000 ppm dicuplik menggunakan mikropipet, kemudian dimasukkan ke dalam labu tentukur 10 ml. Setelah itu, larutan diencerkan dengan PBS pH 7,4 hingga mencapai tanda batas

dan dihomogenkan. Kemudian, larutan tersebut diukur menggunakan spektrofotometri pada panjang gelombang 200–400 nm.

2.2.1.4 Pembuatan kurva baku MNX

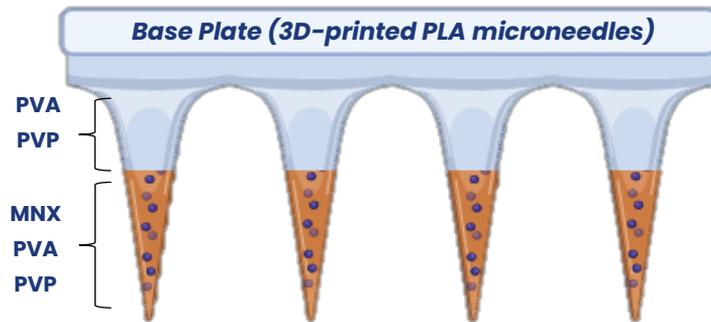
Pembuatan kurva baku MNX dilakukan dengan cara membuat seri konsentrasi 32, 16, 8, 4, 2, 1 ppm dari larutan stok 100 ppm, kemudian masing-masing cuplikan dimasukkan ke dalam tabung effendorf 1,5 ml, lalu dicukupkan dengan PBS pH 7,4 dan dihomogenkan. Setelah itu, larutan diukur serapannya menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang serapan maksimum yang telah ditentukan sebelumnya (Azis *et al.*, 2022).

2.2.2 Formulasi TDMN-MNX

Tabel 1. Komposisi formula TDMN-MNX

Komposisi	Formula (%b/b)				
	TDMN1	TDMN2	TDMN3	TDMN4	TDMN5
Layer 1					
Minoxidil	20	20	20	20	20
PVA	10	15	20	15	15
PVP K-30	20	20	20	10	15
Aquadest	Ad 100%				
Layer 2					
PVP K-30	30	30	30	30	30
PVA	15	15	15	15	15
Aquadest	Ad 100%				
Layer 3					
<i>Base plate (3D-printed PLA microneedles)</i>					

TDMN-MNX dibuat sesuai dengan komposisi pada **tabel 1**. *Layer 1* (PVA, PVP K-30, MNX) dibuat dengan mencampurkan ketiga komponen lalu dilarutkan dengan *aquadest*. Gelembung udara pada campuran dihilangkan menggunakan *centrifuge* pada kecepatan 3500 rpm selama 15 menit. Hasil campuran dituang ke dalam cetakan *microneedle* dan disimpan pada suhu 37°C selama 24 jam. Setelah lapisan pertama kering, lapisan kedua berupa campuran polimer PVP K-30 dan PVA yang telah dihomogenkan menggunakan vortex kemudian ditambahkan di atas lapisan pertama. Campuran polimer ini dicuplik sebanyak 1 mL dan dimasukkan ke dalam *mould* silikon. Lapisan ketiga berupa 3D-printed PLA kemudian dapat ditempelkan di atas lapisan kedua. *Mould* silikon kemudian ditempatkan dalam desikator bersuhu 37°C untuk dikeringkan selama 24 jam untuk menghasilkan TDMN (Li *et al.*, 2022).



Gambar 7. Komposisi dari TDMN (gambar dibuat menggunakan biorender.com)

2.2.3 Karakterisasi TDMN

2.2.3.1 Uji ketahanan mekanik

Uji ketahanan mekanik dari TDMN ditentukan dengan mengukur persentase pengurangan tinggi jarum setelah diberi tekanan 32 N, yang setara dengan gaya kompresi manual (Anjani *et al.*, 2021). Uji ketahanan mekanik TDMN dilakukan dengan memasang TDMN ke delapan lapis Parafilm[®] kemudian diberi gaya 32 N selama 30 detik. Tinggi jarum TDMN sebelum dan sesudah uji mekanik diukur perbedaannya menggunakan mikroskop optik dan *software Image Raster*[®]. Persentase pengurangan tinggi jarum dihitung dengan persamaan:

$$\% \text{ Pengurangan tinggi jarum} = \frac{H_A - H_B}{H_A} \times 100\% \quad (1)$$

H_A = Tinggi jarum sebelum penyisipan

H_B = Tinggi jarum setelah penyisipan

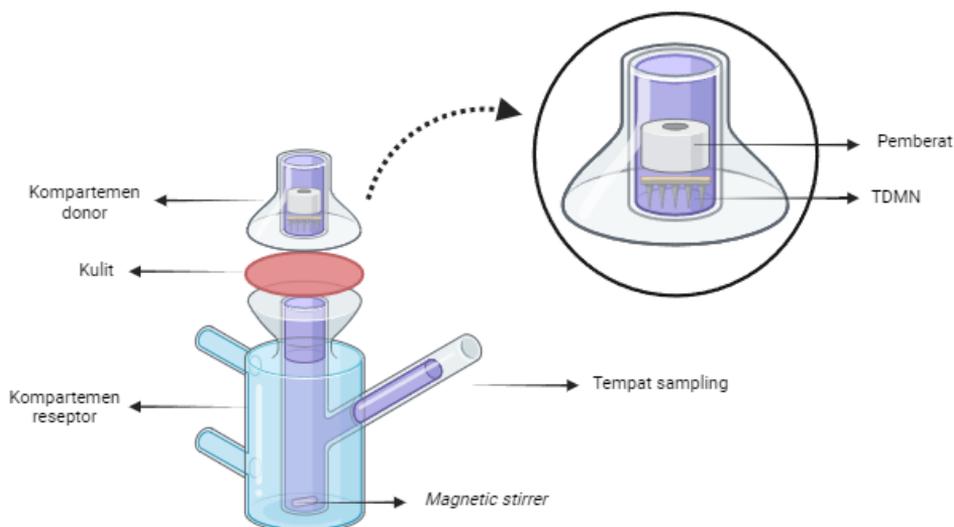
2.2.3.2 Uji kemampuan penetrasi

Uji kemampuan penetrasi ditentukan dengan mengukur persentase jumlah lubang pada setiap lapisan parafilm[®] yang kemudian diamati menggunakan mikroskop. Uji diawali dengan menumpuk 8 lapis parafilm[®] diatas lempeng kaca kemudian diletakkan TDMN dibagian atas parafilm. Diletakkan lempeng kaca bagian atas, dan diberikan berat 32 N selama 30 detik. Jumlah lubang kemudian dihitung pada setiap lapisan parafilm secara makroskopik. Uji ini bertujuan untuk mengukur kemampuan TDMN dalam menembus membran lapisan *stratum corneum* (Nurul *et al.*, 2023). Persentase jumlah lubang dapat dihitung menggunakan persamaan berikut:

$$\% \text{ Jumlah lubang dalam parafilm}^{\text{®}} = \frac{\text{Jumlah lubang yang diamati}}{\text{Jumlah lubang keseluruhan}} \times 100\% \quad (2)$$

2.2.4 Uji permeasi secara *ex vivo*

Uji permeasi secara *ex vivo* dilakukan menggunakan sel difusi Franz. TDMN yang mengandung MNX sebagai bahan aktif, pemberat, kulit tikus ditempatkan seperti pada **gambar 2**. Media yang digunakan untuk mengisi kompartemen reseptor adalah larutan PBS pH 7,4. Pengujian ini dilakukan pada kondisi temperatur $37 \pm 1^\circ\text{C}$ menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 100 rpm. Setelah semua alat telah dirangkai, *magnetic stirrer* dijalankan dan dicuplik larutan dalam kompartemen reseptor sebanyak 0,5 ml pada interval waktu 0,25; 0,5; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; dan 8 jam. Hasil cuplikan kemudian dianalisis dengan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang maksimum MNX (Syafika *et al.*, 2023).



Gambar 8. Skema sel difusi Franz untuk pengujian permeasi secara *ex vivo* (dibuat menggunakan biorender.com)

2.2.5 Pengumpulan dan analisis data

Data dari seluruh hasil pengujian yang telah dilakukan, dikumpulkan kemudian diolah dan dianalisis menggunakan *software GraphPad*[®], MS Excel[®] dan IBM SPSS[®].

2.2.5 Pembahasan hasil dan kesimpulan

Pembahasan akan diolah dan disusun berdasarkan hasil analisis data serta kesimpulan diperoleh dari hasil pembahasan.