

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

**FORMULATION AND CHARACTERIZATION OF
DISSOLVING MICRONEEDLE FROM METFORMIN
MICROPARTICLE WITH VARIED
CONCENTRATIONS OF POLYVINYL PYRROLIDONE
AND POLIVINYL ALCOHOL**

**NUR SYAFIKA
N011 19 1008**



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

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

**FORMULATION AND CHARACTERIZATION OF DISSOLVING
MICRONEEDLE FROM METFORMIN MICROPARTICLE WITH VARIED
CONCENTRATIONS OF POLYVINYL PYRROLIDONE AND POLIVINYL
ALCOHOL**

SKRIPSI

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

**NUR SYAFIKA
N011 19 1008**

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

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

NUR SYAFIKA

N011 19 1008

Disetujui oleh

Pembimbing Utama,



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

Pembimbing Pertama,



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

Pada tanggal 13 Maret 2023

SKRIPSI
FORMULASI DAN KARAKTERISASI *DISSOLVING MICRONEEDLE*
DARI MIKROPARTIKEL METFORMIN DENGAN PERBANDINGAN
KONSENTRASI POLIVINIL PIROLIDON DAN POLIVINIL ALKOHOL

FORMULATION AND CHARACTERIZATION OF DISSOLVING
MICRONEEDLE FROM METFORMIN MICROPARTICLE WITH VARIED
CONCENTRATIONS OF POLYVINYL PYRROLIDONE AND POLYVINYL
ALCOHOL

Disusun dan diajukan oleh :

NUR SYAFIKA
N011 19 1008

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal 13 Maret 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pertama,

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

Rangga Meidianto Asri, S.Si., 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 2 009

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 tidak benar, maka skripsi dan gelar yang diperoleh batal demi hukum.

Makassar, 13 Maret 2023



menyatakan

Nur Syafika
N011 19 1008

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah *swt* atas limpahan rahmat dan karunia-Nya yang memberikan penulis kesempatan, kekuatan, dan petunjuk sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini dan pendidikan sarjana Program Studi Farmasi Universitas Hasanuddin. Penulis menyadari bahwa penulisan skripsi ini tidak terlepas dari dukungan, do'a, dan bantuan dari pihak. Untuk itu, penulis dengan tulus menyampaikan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. Bapak Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. selaku pembimbing utama penulis yang dengan tulus memberikan banyak ilmu dan pelajaran, tidak hanya yang bersifat akademik, tetapi juga pelajaran moral berharga, serta memberikan dorongan, motivasi, dan semangat kepada penulis untuk tetap yakin dengan kemampuan diri selama penelitian dan penyelesaian skripsi ini.
2. Bapak Rangga Meidianto Asri, S.Si., M.Pharm.Sc., Apt. selaku pembimbing pendamping yang telah dengan sabar membimbing penulis, menanamkan nilai kedisiplinan dan ketelitian, dan memberikan ilmunya selama proses penelitian dan penulisan skripsi ini.
3. Ibu Prof. Dr.rer-nat. Marianti A. Manggau, Apt. dan Bapak Muh. Aswad, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. selaku penguji yang telah memberikan saran untuk pelaksanaan penelitian dan penulisan skripsi ini.

4. Bapak Muh. Akbar Bahar, S.Si., M.Pharm.Sc., Apt. selaku dosen penasihat akademik yang telah memberikan saran, nasihat, dan motivasi selama masa perkuliahan penulis.
5. Laboran Laboratorium Farmasetika, Ibu Sumiati, S.Si. dan Laboratorium Biofarmasi, Ibu Syamsiah, S.Si. serta dosen penanggung jawab Lab Biofarmasi, Bapak Muhammad Nur Amir, S.Si., M.Si. yang telah membantu memfalisitasi penelitian penulis dan memberikan semangat, nasihat, dan masukan yang membantu penulis.
6. Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi melalui Direktorat Pembelajaran dan Kemahasiswaan (Belmawa) yang telah memberikan hibah penelitian melalui Program Kreativitas Mahasiswa (PKM) Tahun 2022.
7. Orang tua penulis, Bapak Usman dan Ibu Essi, serta saudara penulis, Kartini, Asriani, Nurul Afida, Nurul Asyikin, dan Muhammad Rizky Adzani, yang senantiasa memberikan doa, dukungan moral dan materil, serta nasihat selama masa perkuliahan, penelitian, hingga penulisan skripsi ini.
8. Tim Metformin, Sumayya Binti Abd. Azis, Hanin Azka Qonita, Tiara Resky Anugrah Mahmud, dan Ahmad Abizart, yang telah berjuang bersama pada penelitian ini, selalu kebersamai dalam suka dan duka, menjadi tempat untuk saling berbagi dan selalu saling menyemangati di kala jenuhnya penelitian.

9. Teman-teman seperbimbingan Skripsi Gelombang 2 dan anggota *Permana Research Group* lainnya yang bersedia saling membagikan ilmu yang menunjang penelitian penulis.
10. Korps Asisten Biofarmasi-Farmakologi dan Toksikologi serta Biofar Bahagia'19 yang selalu mendukung dan memberikan semangat kepada penulis selama penulisan skripsi ini.
11. Teman-teman Alumni SMA 4 yang telah kebersamai dan tetap menyemangati dan menghibur dalam proses penelitian dan penulisan skripsi ini.
12. Teman-teman KKN PPM Desa Sehat Belabori yang telah memberikan doa, dukungan, dan memaklumi penulis saat melaksanakan KKN sekaligus penelitian ini.
13. Semua pihak yang telah membantu namun tidak dapat disebutkan namanya satu per satu pada lembar ucapan terima kasih ini.

Semoga Allah *swt.* senantiasa membalas kebaikan yang telah diberikan dengan balasan terbaiknya. Penulis juga berharap skripsi ini dapat memberikan manfaat seluas-luasnya dan menjadi dasar dan masukan untuk penelitian selanjutnya.

Makassar, 13 Maret 2023

Nur Syafika

ABSTRAK

NUR SYAFIKA. *Formulasi dan Karakterisasi Dissolving Microneedle dari Mikropartikel Metformin dengan Perbandingan Konsentrasi Polivinil Prolidon dan Polivinil Alkohol (dibimbing oleh Andi Dian Permana dan Rangga Meidianto Asri).*

Metformin merupakan terapi lini pertama diabetes melitus tipe 2 yang tersedia secara konvensional dalam bentuk tablet. Metformin terbukti efektif menurunkan kadar glukosa darah, akan tetapi rute pemberian melalui oral ini menyebabkan adanya efek samping merugikan. Metformin dapat menimbulkan efek samping gastrointestinal yang menyebabkan penggunaannya perlu penyesuaian dosis atau menghentikan pengobatan dengan obat ini. Penelitian ini bertujuan untuk memformulasikan metformin dalam bentuk *dissolvable microneedle* (DMN) yang diaplikasikan melalui rute transdermal sebagai alternatif rute penghantaran metformin dengan perbandingan konsentrasi polivinil pirolidon (PVP) dan polivinil alkohol (PVA) sebagai polimer. Pada penelitian ini, metformin yang digunakan merupakan metformin dalam bentuk *glucose-response microparticle*. *Glucose-response microparticle* metformin ini dicampurkan dengan campuran polimer DMN yaitu PVP dan PVA dengan berbagai konsentrasi antara lain 25:10 (F1), 25:15 (F2), 25:20 (F3), 20:15 (F4), dan 15:15 (F5), lalu dikarakterisasi. Hasil karakterisasi menunjukkan semua formula memiliki morfologi berbentuk kerucut dan tajam dan tampak homogen. Kekuatan mekanik dan kemampuan penetrasi berbeda-beda pada setiap formula yang dipengaruhi oleh konsentrasi PVP dan PVA. Formula DMN mampu memuat metformin sebesar $72,61 \pm 0,64 \mu\text{g}$ hingga $87,51 \pm 1,21 \mu\text{g}$ dengan perolehan kembali sekitar 103,08 – 103,81%. DMN memiliki profil permeasi yang baik dan waktu melarut yang sesuai. Semua karakterisasi menunjukkan bahwa perbandingan PVP dan PVA sebesar 25:15 (F2) merupakan formula terbaik karena memiliki kekuatan mekanik dan kemampuan penetrasi terbaik, mampu memuat metformin sebesar $75,58 \pm 0,66$ dengan perolehan kembali sebesar 99,72%, mampu larut di kulit dalam waktu 15 menit, dan memiliki profil permeasi yang sesuai dan tidak mengganggu sistem *glucose-response microparticle*.

Kata kunci: diabetes melitus tipe 2, *dissolving microneedle*, metformin, PVA, PVP.

ABSTRACT

NUR SYAFIKA. *Formulation and Characterization of Dissolving Microneedle from Metformin Microparticle with Varied Concentrations of Polyvinyl Pyrrolidone and Polyvinyl Alcohol* (supervised by Andi Dian Permana and Rangga Meidianto Asri).

Metformin is the first-line therapy of type 2 diabetes mellitus, which is conventionally available in tablet form. Metformin has been shown to be effective in lowering blood glucose levels, but the oral route of administration causes adverse side effects. Metformin can cause gastrointestinal side effects that cause the user to need to adjust the dose or stop treatment with this drug. This study aimed to formulate metformin in the form of a dissolvable microneedle (DMN) with a comparison of the concentrations of polyvinyl pyrrolidone (PVP) and polyvinyl alcohol (PVA) as polymers, which was applied via the transdermal route as an alternative to the metformin delivery route. In this study, the metformin used was metformin in the form of glucose-response microparticles. The glucose-response microparticle metformin was mixed with a mixture of DMN polymers, namely PVP and PVA, with various concentrations, including 25:10 (F1), 25:15 (F2), 25:20 (F3), 20:15 (F4), and 15:15 (F5), then characterize. The characterization showed that all formulas had a cone-shaped and sharp morphology and looked homogeneous. Mechanical strength and penetration ability are different in each formula which is influenced by the concentration of PVP and PVA. The DMN formula contained metformin from $72,61 \pm 0,64 \mu\text{g}$ to $87,51 \pm 1,21 \mu\text{g}$ with a recovery of about 103,08 – 103,81%. DMN has a good permeation profile and suitable dissolving time. All characterizations showed that the ratio of PVP and PVA of 25:15 (F2) was the best formula because it had the best mechanical strength and penetration ability, was able to contain metformin of 75.58 ± 0.66 with a recovery of 99.72%, was able to dissolve in the skin within 15 minutes, and has a suitable permeation profile and does not interfere with the microparticle glucose-response system.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, dissolving microneedle, metformin, PVA, PVP.

DAFTAR ISI

	Halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vii
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	5
I.3 Tujuan Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
II.1 Kulit	7
II.2 Rute Penghantaran Obat Transdermal	10
II.3 <i>Dissolving Microneedle (DMN)</i>	13
II.4 <i>Glucose-Response Microparticle</i>	15
II.5 Uraian Bahan	16
BAB III METODE PENELITIAN	19
III.1 Alat dan Bahan	19
III.2 Metode Kerja	19

III.2.1 Formulasi DMN Mengandung <i>Glucose-Response Microparticle</i> Metformin	19
III.2.2 Karakterisasi DMN Mengandung <i>Glucose-Response Microparticle</i> Metformin	21
III.2.3 Penentuan Bobot Teoritis Metformin dalam DMN	22
III.2.4 Penentuan Kandungan Metformin dalam DMN	23
III.2.5 Uji Waktu Melarut	25
III.2.6 Uji Permeasi <i>Ex Vivo</i>	25
III.3 Pengumpulan Data dan Analisis Data	26
III.4 Pembahasan Hasil dan Kesimpulan	27
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	28
IV.1 Morfologi	29
IV.2 Kekuatan Mekanik dan Kemampuan Penetrasi	30
IV.3 Penentuan Bobot Teoritis Metformin dalam DMN	35
IV.4 Kandungan Metformin dalam DMN	38
IV.5 Waktu Melarut DMN	40
IV.6 Profil Permeasi <i>Ex Vivo</i>	42
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	44
V.1 Kesimpulan	44
V.2 Saran	44
DAFTAR PUSTAKA	47
LAMPIRAN	52

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
1. Rancangan formula DMN mengandung <i>glucose-response microparticle</i> metformin	20
2. Data ketinggian <i>needle</i> sebelum dan sesudah evaluasi	32
3. Data densitas, nilai LOD, persentase jumlah <i>glucose-response microparticle</i> metformin	36
4. Hasil uji kekuatan mekanik	53
5. Hasil uji kemampuan penetrasi	54
6. Hasil penentan volume dan densitas balok DMN	55
7. Data bobot basah dan kering serta penentuan LOD	56
8. Data dimensi DMN dan volume DMN	57
9. Data bobot <i>needle</i> kering	58
10. Hasil penentuan bobot teoritis metformin dalam DMN	59
11. Data absorbansi kurva baku metformin dalam media PBS	60
12. Data akurasi dan presisi metode analisis spektrofotometri UV-Vis metformin dalam media PBS	61
13. Hasil penentuan kandungan metformin dalam DMN	62
14. Data hasil uji permeasi ex vivo F2 dalam media PBS	63
15. Data hasil uji permeasi ex vivo F2 dalam media PBS + glukosa 1%	65
16. Data hasil uji permeasi ex vivo F2 dalam media PBS + glukosa 2%	67
17. Data hasil uji permeasi ex vivo F2 dalam media PBS + glukosa 4%	69

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Anatomi Kulit	8
2. Lapisan kulit	8
3. Sublapisan dari epidermis	9
4. Rute penetrasi obat di kulit	12
5. Struktur molekul PVP	17
6. Struktur molekul PVA	18
7. Skema formulasi DMN	20
8. Skema uji permeasi <i>ex vivo</i>	25
9. Morfologi DMN	30
10. Morfologi DMN setelah evaluasi kekuatan mekanik	31
11. Diagram reduksi tinggi <i>needle</i> setelah evaluasi kekuatan mekanik	32
12. Grafik jumlah lubang yang terbentuk pada setiap lapisan Parafilm®	33
13. Ikatan antara PVP dan PVA	35
14. Bobot teoritis metformin dalam DMN	38
15. Perolehan kembali metformin dalam DMN	40
16. Morfologi DMN F2 pada uji waktu melarut	41
17. Profil permeasi DMN F2	42
18. Panjang gelombang maksimum dan kurva baku metformin	60
19. Morfologi MP-MTF-GR	72
20. Formulasi DMN	72

21. Proses pengeringan DMN	72
22. Pengamatan morfologi DMN	73
23. Uji kekuatan mekanik dan kemampuan penetrasi	73
24. Penentuan kandungan metformin dalam DMN	73
25. Persiapan uji permeasi <i>ex vivo</i>	74
26. Uji permeasi <i>ex vivo</i>	74

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Skema Kerja	52
2. Hasil uji kekuatan mekanik dan kemampuan penetrasi	53
3. Hasil penentuan densitas DMN	55
4. Hasil penentuan LOD	56
5. Hasil penentuan volume dan bobot <i>needle</i>	57
6. Hasil penentuan bobot teoritis metformin dalam DMN	59
7. Kurva baku metformin dan validasi metode analisis spektrofotometri UV-Vis	60
8. Hasil penentuan kandungan metformin dalam DMN	62
9. Hasil uji permeasi <i>ex vivo</i>	63
10. Data analisis statistika	71
11. Gambar penelitian	72

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Metformin merupakan obat yang umum digunakan sebagai terapi diabetes melitus tipe 2. Sekitar 120 juta penderita diabetes melitus tipe 2 menggunakan obat ini dalam pengobatannya. Metformin terbukti mampu menurunkan kadar glukosa darah puasa (GDP) sebesar 1,5 – 2,0% dan kadar hemoglobin terglikasi (HbA1c) sebesar 50 – 70 mg/dL. Saat ini metformin tersedia dalam bentuk sediaan tablet, tablet yang dimodifikasi, kapsul, suspensi, dan larutan yang diberikan secara oral. Selain bentuk konvensional tersebut, penelitian-penelitian saat ini mengembangkan metformin dan obat antidiabetik lainnya dalam bentuk *glucose-response microparticle* (Wang *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2021).

Glucose-response microparticle merupakan bentuk mikropartikel dengan adanya komponen *glucose-response* pada matriks polimernya. Komponen *glucose-response* merupakan bahan yang mampu mengatur polimer dalam melepaskan obat yang terenkapsulasi di dalamnya bergantung pada kadar glukosa darah (Wang *et al.*, 2020). Dengan adanya komponen *glucose-response* yang mengenkapsulasi metformin, metformin akan dilepaskan dari polimer sebagai respon terhadap peningkatan kadar glukosa darah dan akan tetap terenkapsulasi di dalam polimer apabila kadar glukosa darah normal (Zhang *et al.*, 2021). Adanya komponen ini bertujuan untuk mengatasi risiko hipoglikemia yang

ditimbulkan oleh metformin. Selain itu, metformin dibuat dalam bentuk mikropartikel untuk meningkatkan bioavailabilitasnya (Jalikus dan Reyes Gil, 2019).

Bentuk sediaan ini mampu mengoptimalkan pelepasan metformin. Akan tetapi, bentuk sediaan ini belum mampu mengatasi efek samping dari metformin yang diberikan secara oral. Metformin yang diberikan secara oral bekerja mengurangi kadar glukosa darah dengan cara menghambat glukoneogenesis hepatic, mengurangi absorpsi glukosa di usus, dan meningkatkan ambilan kembali glukosa di jaringan (Baker *et al.*, 2021). Salah satu *site action* terpenting dari metformin adalah intestinal. Akan tetapi mekanisme kerja metformin ini menjadi penyebab munculnya efek samping merugikan dari metformin. Metformin dapat meningkatkan ambilan kembali glukosa di intestinal dan metabolisme glukosa melalui metabolisme anaerob, sehingga menghasilkan asam laktat. Hal ini menyebabkan terjadinya asidosis laktat pada tubuh (Rena *et al.*, 2017), (McCreight *et al.*, 2016), (Migdadi *et al.*, 2018). Meskipun kasus asidosis laktat dari penggunaan metformin tidak sebanyak pada penggunaan obat biguanid lainnya, akan tetapi kasus ini tetap ditemukan dengan angka kejadian 3-10 dari 30.000 pengguna metformin setiap tahunnya.

Metformin juga menyebabkan terjadinya perubahan mikrobioma pada usus dan menyebabkan meningkatnya *Glucagon Like-Peptide 1* (GLP1) yang berperan penting dalam mengatur kadar glukosa darah. Akan tetapi, perubahan mikrobioma usus ini menyebabkan meningkatnya asam laktat

serta menghambat absorpsi asam empedu. Hal ini menyebabkan terjadinya gangguan gastrointestinal antara lain mual, muntah, diare, konstipasi, ketidaknyamanan abdominal, sakit dan kram abdominal, serta flatulensi. Beberapa penelitian melaporkan sebanyak 20-30% dari pengguna metformin mengalami efek samping gastrointestinal dan 5% di antaranya tidak dapat melanjutkan pengobatan karena efek samping tersebut (Ghosal, 2019), (Baker *et al.*, 2021). Oleh karena itu, alternatif penghantaran metformin diperlukan untuk menggantikan penghantaran rute oral metformin yang memiliki banyak efek samping merugikan.

Salah satu alternatif rute tersebut adalah pemberian secara transdermal. Rute penghantaran obat melalui transdermal merupakan metode penghantaran obat dengan mengaplikasikan sediaan obat pada kulit tanpa menimbulkan rasa sakit (Alkilani *et al.*, 2015). Generasi ketika penghantaran transdermal yang saat ini dikembangkan adalah sediaan *microneedle* (Al-japairai *et al.*, 2020). *Microneedle* (MN) merupakan sistem penghantaran obat berupa jarum dengan ukuran sangat kecil dengan panjang berkisar 25-200 μm , yang bertujuan untuk menghantarkan obat melewati *stratum corneum* dengan minimal invasif. Jarum berukuran sangat kecil pada MN ini akan berpenetrasi pada epidermis dan membentuk saluran berukuran mikro, obat yang dilepaskan dari MN kemudian berdifusi melalui saluran ini untuk mencapai dermis. MN terbagi menjadi beberapa jenis, salah satu yang umum digunakan adalah DMN, yang merupakan *microneedle* dengan polimer bersifat *biocompatible* dan

biodegradable (Zhang *et al.*, 2021). Setelah diaplikasikan, DMN akan berpermeasi menembus *stratum corneum* dan sepenuhnya melarut sehingga tidak meninggalkan sisa di kulit (Permana *et al.*, 2020).

Polimer yang umum digunakan dalam DMN adalah polimer yang bersifat larut air antara lain polivinil pirolidon (PVP), polivinil alkohol (PVA), asam hyaluronat, maltosa, dekstran, albumin, dan kondroitin sulfat (He *et al.*, 2021). Namun, penggunaan polimer ini secara tunggal menghasilkan kekuatan mekanik dan kemampuan penetrasi yang kurang memadai. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Shim dkk. (2018), semakin tinggi konsentrasi PVP dalam DMN maka akan semakin rendah kekuatan mekanik dan kemampuan penetrasi *microneedle* tersebut. Hal ini disebabkan karena sifat higroskopis dan absorpsi kelembaban yang dihasilkan dari PVP (Shim *et al.*, 2018). Hasil yang sejalan diperoleh dari penelitian yang dilakukan oleh Permana dkk. (2019), penggunaan PVP tanpa dikombinasikan dengan bahan lain sebagai polimer DMN menghasilkan pengurangan ketinggian yang besar pada pengujian kekuatan mekanik, yang menunjukkan rendahnya kekuatan mekanik. Sedangkan kombinasi PVP dan PVA sebagai polimer menghasilkan pengurangan ketinggian yang lebih kecil yang menunjukkan kekuatan mekanik yang lebih tinggi dan memadai sebagai DMN yang baik (Permana *et al.*, 2019).

Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk memformulasikan *glucose-response microparticle* metformin ke dalam bentuk sediaan

transdermal berupa DMN untuk mengatasi permasalahan metformin yang diberikan secara oral. Berdasarkan uraian di atas maka perlu dilakukan penelitian formulasi dan karakterisasi DMN dari *glucose-response microparticle* metformin yang terdiri dari kombinasi PVP dan PVA sebagai polimer dengan berbagai konsentrasi.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka masalah yang dapat dirumuskan dari penelitian ini antara lain:

1. Bagaimana pengaruh perbandingan konsentrasi PVP dan PVA terhadap karakteristik fisik DMN metformin meliputi morfologi, kekuatan mekanik, kemampuan penetrasi, dan waktu melarut?
2. Bagaimana pengaruh perbandingan konsentrasi PVP dan PVA terhadap profil permeasi metformin dari DMN?
3. Perbandingan konsentrasi PVP dan PVA mana yang menghasilkan DMN metformin terbaik?

I.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dilakukannya penelitian ini antara lain:

1. Untuk mengetahui pengaruh perbandingan konsentrasi PVP dan PVA terhadap karakteristik fisika-kimia DMN metformin meliputi morfologi, kekuatan mekanik, kemampuan penetrasi, dan waktu melarut.
2. Untuk mengetahui pengaruh perbandingan konsentrasi PVP dan PVA terhadap profil permeasi metformin dari DMN.

3. Untuk mengetahui perbandingan konsentrasi PVP dan PVA yang menghasilkan DMN metformin terbaik.

BAB II

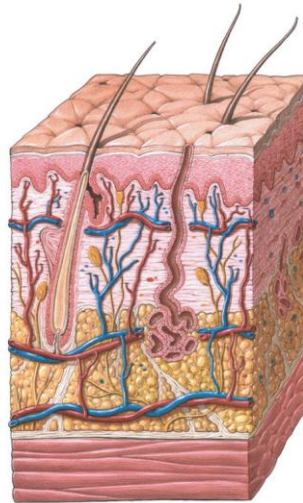
TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Kulit

Kulit merupakan lapisan terluar tubuh dan merupakan organ paling besar pada tubuh dengan luas area mencapai 1,6 – 1,7 m² dan bobot mencapai 15 – 16% dari total bobot tubuh orang dewasa (Ali *et al.*, 2015; Igarashi *et al.*, 2007; Mohamed dan Hargest, 2022). Kulit memiliki fungsi antara lain sebagai berikut (Mohamed dan Hargest, 2022):

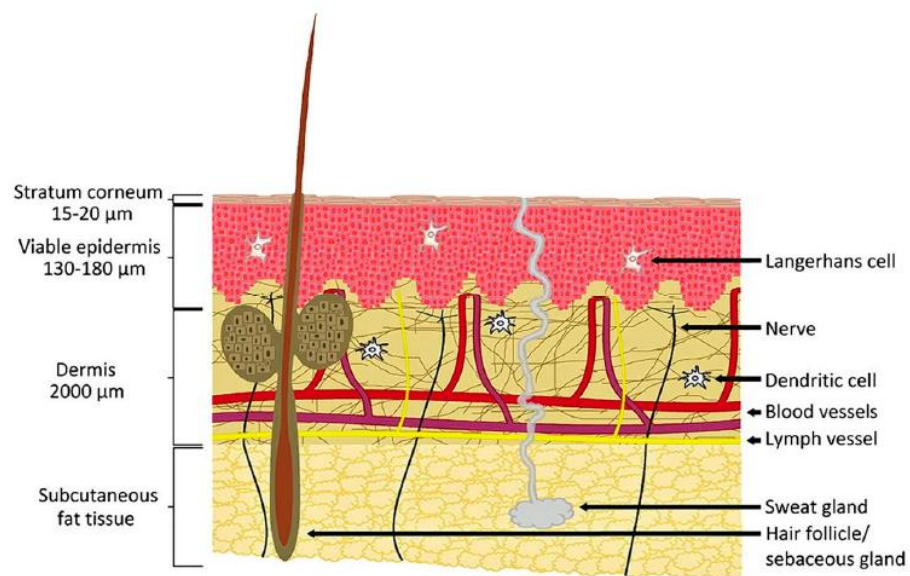
- 1) Perlindungan. Kulit merupakan bagian terluar tubuh yang bersentuhan secara langsung dengan lingkungan eksternal. Oleh karena itu, kulit memiliki fungsi melindungi tubuh dengan cara mencegah masuknya bahan kimia atau patogen berbahaya, melindungi dari bahaya mekanik, termal, dan fisik, serta melindungi dari radiasi sinar ultraviolet.
- 2) Termostat. Kulit berfungsi untuk mempertahankan suhu tubuh. Mekanisme kulit dalam mempertahankan suhu tubuh dilakukan dengan pengeluaran keringat serta pelebaran atau penyempitan pembuluh darah untuk menyebarkan panas ke seluruh tubuh.
- 3) Meneruskan stimulus saraf yang diterima.
- 4) Penyimpanan air. Kulit berfungsi menyimpan air hingga 18 – 20% dari total volume air di tubuh. Penyimpanan air di kulit ini terjadi terutama di lapisan dermis.

- 5) Sintesis vitamin D. Kulit merupakan tempat utama terjadinya produksi vitamin D, tetapi bergantung pada paparan sinar ultraviolet yang diterima kulit.



Gambar 1. Anatomi Kulit (Igarashi *et al.*, 2007)

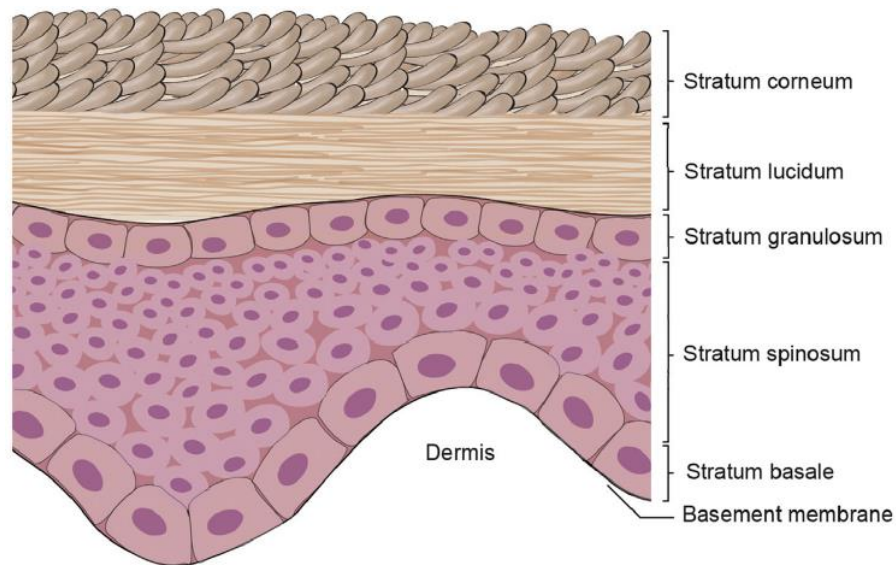
Secara anatomi, kulit terdiri dari tiga lapisan yaitu epidermis, dermis, dan hipodermis.



Gambar 2. Lapisan kulit (Alkilani *et al.*, 2015)

1. Epidermis

Epidermis merupakan lapisan terluar kulit dengan ketebalan rata-rata 0,2 mm atau 200 μm dan ketebalannya berbeda-beda sesuai lokasinya pada tubuh dan volume air yang terkandung pada epidermis. Sebanyak 95% dari total sel pada epidermis merupakan sel keratinosit. Epidermis juga mengandung sel-sel lain antara lain melanosit, sel Langerhans, dan sel merkel (Alkilani *et al.*, 2015). Epidermis terbagi menjadi lima lapisan antara lain *stratum basale*, *stratum spinosum*, *stratum granulosum*, *stratum lucidum*, dan *stratum corneum*. *Stratum corneum* terdiri dari 40% protein terutama keratin dan 40% air. *Stratum corneum* merupakan lapisan terluar dan merupakan *barrier*/penghalang utama bagi obat atau bahan luar untuk berpermeasi melalui kulit (Ali *et al.*, 2015).



Gambar 3. Sublapisan dari epidermis (Mohamed dan Hargest, 2022)

2. Dermis

Dermis merupakan lapisan kedua kulit yang berada di bawah kulit. Dermis memiliki ketebalan 1-2 mm yang terdiri dari kolagen dan fiber elastin. Dermis terbagi menjadi dua lapisan yaitu lapisan papiler dan retikular. Lapisan papiler merupakan lapisan bagian atas dermis yang lebih tipis. Lapisan papiler terdiri dari jaringan ikat longgar dan terdapat sejumlah pembuluh darah, saraf, sel seperti fibroblast, dan air serta kolagen. Sementara itu lapisan retikular merupakan lapisan dermis bawah yang lebih tebal dan padat. Lapisan papiler terdiri dari kolagen yang lebih tebal, pembuluh darah yang lebih besar, ujung saraf, pembuluh limfe, dan otot (Ali *et al.*, 2015; Igarashi *et al.*, 2007; Mohamed dan Hargest, 2022).

3. Hipodermis

Hipodermis atau subkutan merupakan lapisan ketiga kulit yang terlah di bawah dermis. Hipodermis merupakan lapisan elastis yang terdiri dari lemak. Hipodermis berfungsi dalam pengaturan suhu tubuh dan sebagai bantalan untuk meredam syok (Ali *et al.*, 2015; Igarashi *et al.*, 2007; Mohamed dan Hargest, 2022).

II.2 Rute Penghantaran Obat Transdermal

Rute penghantaran obat melalui transdermal merupakan metode penghantaran obat dengan mengaplikasikan sediaan obat pada kulit tanpa menimbulkan rasa sakit (Alkilani *et al.*, 2015). Terdapat tiga generasi perkembangan penghantaran obat transdermal. Generasi

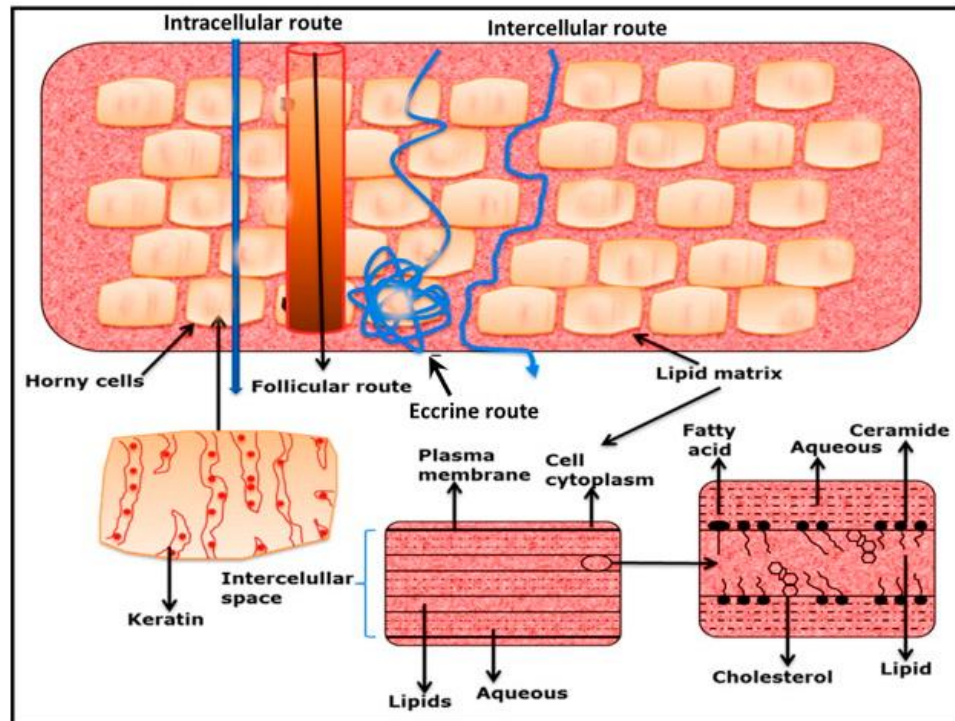
pertama penghantaran obat secara transdermal adalah sediaan berbentuk *patch*. Generasi kedua penghantaran transdermal berupa liposom, nanoemulsi, transfersom, etosom, dan proniosom. Generasi ketiga penghantaran transdermal berupa sediaan *microneedle* (Al-japairai *et al.*, 2020).

Obat yang dihantarkan secara transdermal akan berpenetrasi melewati *stratum corneum* dan menuju epidermis dan dermis tanpa menyebabkan akumulasi obat di lapisan dermis. Penetrasi obat melalui kulit dapat terjadi melalui rute transappendeal ataupun transepidermal. Rute transappendeal merupakan rute penghantaran molekul obat melalui folikel rambut, kelenjar keringat, atau kelenjar sebase (Ali *et al.*, 2015; Alkilani *et al.*, 2015).

Rute penetrasi transepidermal memerlukan molekul obat melalui *stratum corneum*. Penetrasi secara transepidermal terdiri dari penetrasi intraseluler dan interseluler. Rute intraseluler atau transseluler merupakan penghantaran molekul obat yang hidrofilik atau polar. Molekul obat ini akan berpenetrasi melalui sitoplasma atau korneosit. Sementara itu, rute interseluler merupakan penghantaran molekul obat lipofilik atau nonpolar. Molekul obat akan berpenetrasi melalui lipid endogen pada *stratum corneum* (Ali *et al.*, 2015; Alkilani *et al.*, 2015).

Setelah mengalami penetrasi melalui lapisan kulit, molekul obat akan mencapai dermis. Ketika mencapai dermis, molekul obat akan siap diabsorpsi menuju saluran sistemik melalui mikrosirkulasi dermal (Alkilani

et al., 2015). Selanjutnya molekul obat akan dihantarkan menuju *site action* untuk memberikan efek terapeutik (Al-japairai *et al.*, 2020)



Gambar 4. Rute penetrasi obat di kulit (Alkilani *et al.*, 2015)

Penghantaran obat melalui rute transdermal memiliki banyak keuntungan antara lain bentuk penghantaran yang non-invasif dapat menjadi alternatif rute parenteral, luas area permukaan kulit yang besar memungkinkan sediaan diaplikasikan di banyak pilihan tempat, memberikan profil farmakokinetika yang seragam pada setiap individu sehingga menghindarkan efek samping toksik, mencegah metabolisme *first-pass effect* sehingga meningkatkan bioavailabilitas, serta memungkinkan pengurangan dosis dan frekuensi pemberian obat sehingga meningkatkan kepatuhan pasien (Alkilani *et al.*, 2015). Selain itu, penghantaran obat secara transdermal memungkinkan molekul obat

masuk ke sirkulasi sistemik dan mencapai targetnya tanpa mengalami pengurangan jumlah, meningkatkan pelepasan obat secara bertahap (lepas lambat), serta meningkatkan respon farmakologi obat (Al-japairai *et al.*, 2020).

II.3 Dissolving Microneedle (DMN)

Microneedle merupakan bentuk sediaan yang terdiri dari jarum-jarum berukuran mikro yang tersusun pada suatu *patch* yang dapat melubangi *stratum corneum* dan membentuk saluran mikro yang memfasilitasi masuknya molekul obat (Al-japairai *et al.*, 2020). *Microneedle* dapat menghantarkan obat molekul berukuran besar (>500 Da) dan lipofilisitas rendah seperti protein dan vaksin, serta obat dengan efektivitas rendah pada dosis rendah, maupun nanopartikel (Al-japairai *et al.*, 2020; Guillot *et al.*, 2020). Bentuk sediaan ini merupakan sistem penghantaran transdermal yang tidak menimbulkan nyeri karena ukurannya yang mikro memungkinkan untuk melewati lapisan pertama kulit tetapi mencegah kontak dengan ujung saraf yang terdapat di dermis (Guillot *et al.*, 2020). *Microneedle* terbagi menjadi beberapa jenis antara lain *solid microneedle*, *coated microneedle*, *hollow microneedle*, *hydrogel-forming microneedle*, dan *dissolving microneedle* (Al-japairai *et al.*, 2020; Guillot *et al.*, 2020).

Dissolving microneedle (DMN) merupakan bentuk *microneedle* yang dapat melarut di kulit ketika diaplikasikan (Permana *et al.*, 2019). DMN merupakan bentuk penghantaran paling efektif sebab bahan aktif obat terinkorporasi bersama polimer menyebar pada seluruh *needle* tidak

hanya tersalut di luar permukaan (Al-japairai *et al.*, 2020). DMN terbuat dari polimer bersifat larut air serta *biodegradable* dan *biocompatible* antara lain polivinil pirolidon (PVP), polivinil alkohol (PVA), asam hyaluronat, maltosa, dextran, albumin, dan kondroitin sulfat (He *et al.*, 2021).

Pada saat diaplikasikan di kulit, DMN akan menembus dan melubangi *stratum corneum* dengan menggunakan *needle-needle*. DMN selanjutnya berpenetrasi melewati lapisan epidermis dan mencapai ujung epidermis atau dermis bagian atas. Polimer DMN akan menyerap cairan di sekitarnya kemudian melarut dan melepaskan partikel obat yang terkandung di dalamnya. Selanjutnya, DMN akan berdifusi masuk ke saluran sistemik melalui mikrosirkular dermal dan dihantarkan menuju target terapeutiknya (Al-japairai *et al.*, 2020).

DMN memiliki keuntungan dibandingkan sediaan *microneedle* lainnya maupun sediaan transdermal lainnya. Bentuk DMN memungkinkan meningkatnya kandungan obat sebab obat terenkapsulasi di seluruh bagian *needle*. Selain itu, pelepasan obat dari DMN bergantung pada kemampuan melarut dan degradasi polimer pada kulit, sehingga memungkinkan untuk mengatur pelepasan obat menjadi lebih cepat maupun lebih terkontrol (Al-japairai *et al.*, 2020). Pengaplikasian DMN lebih mudah, hanya cukup ditempelkan pada kulit hingga melarut sepenuhnya dan tidak perlu dilepaskan (Guillot *et al.*, 2020). Penggunaan DMN tidak menghasilkan sisa *needle* yang tajam dan *biohazard*, sebab *needle* sepenuhnya melarut pada kulit (Permana *et al.*, 2019).

II.4 Glucose-Response Microparticle

Glucose-response microparticle merupakan bentuk mikropartikel obat yang dikapsulasi oleh polimer bersifat *glucose-response*. Polimer bersifat *glucose-response* diperoleh dari kombinasi polimer dan bahan *glucose-response*. Bahan *glucose-response* merupakan bahan yang dapat mengatur pelepasan partikel obat yang terenkapsulasi di dalamnya sesuai dengan kadar glukosa. Terdapat tiga bahan *glucose-response* yang umum digunakan antara lain *glucose-oxidase* (GOD), concanavalin A (con A), dan *phenylboronic acid* (PBA). GOD dan con A merupakan protein sehingga ketika masuk ke dalam tubuh dapat mengalami degradasi dan bersifat imunogenik. Oleh karena itu, PBA lebih umum digunakan (Wang *et al.*, 2019).

Pada sistem *glucose-response microparticle*, PBA berikatan dengan polimer bersama-sama mengenkapsulasi mikropartikel obat. Respon terhadap glukosa terjadi melalui ikatan antara PBA dan glukosa. Ketika terdapat glukosa di lingkungan, maka PBA akan berikatan dengan glukosa dan ikatan PBA dengan polimer akan melonggar menyebabkan mikropartikel obat dapat keluar dari matriks polimer (Wang *et al.*, 2020). Dengan demikian, pelepasan mikropartikel obat terjadi sebagai respon terhadap kadar glukosa. Apabila terjadi peningkatan kadar glukosa, maka mikropartikel yang dilepaskan akan meningkat. Sebaliknya, apabila kadar glukosa menurun atau normal, maka ikatan antara PBA dan polimer tidak

melonggar sehingga mikropartikel obat akan tetap terenkapsulasi (Zhang *et al.*, 2021).

Sistem *glucose-response* saat ini banyak dikembangkan untuk terapi diabetes melitus baik tipe 1 maupun 2. Melalui sistem ini, pengaturan kadar glukosa dapat terjadi secara otomatis, sehingga pengaturan kadar glukosa dapat terjadi secara *real time*, meningkatkan efek terapeutik menurunkan kadar glukosa, serta menghindari risiko hipoglikemia (Wang *et al.*, 2020).

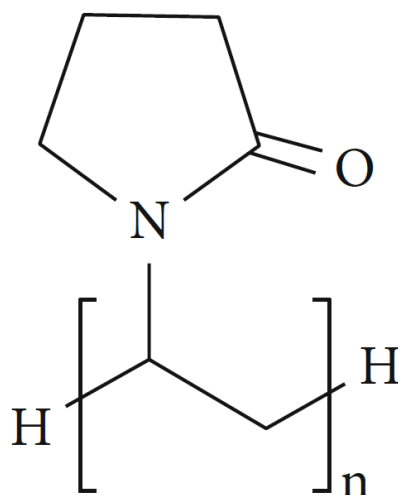
II.5 Uraian Bahan

II.5.1 Polivinil Piroolidon (PVP)

Polivinil pirolidon (PVP) merupakan serbuk amorf, sangat higroskopik, dan berwarna putih. PVA larut dalam air, etanol, metanol, kloroform, asam, dan amina, tetapi tidak larut dalam eter, hidrokarbon, eter, keton, dan minyak mineral. PVP terbagi menjadi beberapa jenis dengan nilai *K-value* berkisar 10 hingga 120. PVP memiliki berat molekul yang juga bervariasi dari 2.500 hingga 30.000.000 Da (Kurakula dan Rao, 2020). PVP yang umum digunakan antara lain PVP K15 (8.000 Da), PVP K17 (10.000 Da), PVP K30 (50.000 Da), PVP K60 (400.000 Da), dan PVP K90 (1.000.000) (Sui *et al.*, 2020).

PVP merupakan polimer yang bersifat biokompatibel, tidak toksik, inert, tahan terhadap pemanasan, stabil terhadap perubahan pH, dan nonionik. PVP dalam bentuk kering berupa serbuk yang dapat menyerap 40% air (Teodorescu dan Bercea, 2015).

Dalam sediaan transdermal, PVP digunakan untuk membentuk hidrogel dengan bertindak sebagai matriks difusi dan sebagai penghambat pembentukan kristal dalam matriks. Obat yang didispersikan ke dalam PVP akan membentuk dispersi padat amorf karena PVP memiliki efek penghambatan kristal. Selain itu, PVP juga memiliki daya adhesi yang sangat baik, sehingga digunakan dalam sediaan transdermal yang bertujuan untuk adhesi di kulit. PVP digunakan sebagai polimer *microneedle* karena sifatnya yang larut air, biokompatibel, dan mampu menghasilkan kekuatan mekanik yang adekuat (Sui *et al.*, 2020)



Gambar 5. Struktur molekul PVP (Sui *et al.*, 2020)

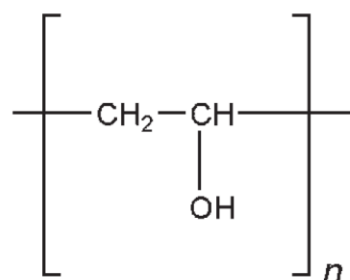
II.5.2 Polivinil Alkohol (PVA)

Polivinil alkohol (PVA) merupakan polimer sintesis yang memiliki rumus molekul $(C_2H_4O)_n$. Nilai n pada bentuk komersial yang beredar berkisar antara 500 hingga 5000 sehingga berat molekul akan bervariasi dari 20.000 hingga 200.000 Da. Viskositas PVA juga bervariasi sesuai dengan berat molekulnya, berat molekul PVA sekitar 20.000 memiliki

viskositas rendah, berat molekul sekitar 130.000 memiliki viskositas sedang, dan berat molekul sekitar 200.000 memiliki viskositas tinggi. PVA berbentuk serbuk berwarna putih hingga krem. PVA larut dalam air, agak larut dalam etanol (95%), dan tidak larut pada pelarut organik. PVA memiliki titik didih pada suhu 228°C (Rowe *et al.*, 2009).

PVA merupakan polimer yang bersifat *biodegradable*. PVA dapat mengalami degradasi dengan proses hidrolisis yang disebabkan karena PVA memiliki gugus hidroksil. PVA merupakan polimer termoplastik yang banyak digunakan pada jaringan, tidak berbahaya dan tidak toksik. PVA juga memiliki sifat biokompatibel yang memiliki struktur dapat mengabsorpsi protein, tidak terlibat dalam adhesi sel, dan tidak toksik (Nagarkar dan Patel, 2019).

Untuk melarutkan PVA sepenuhnya dalam air diperlukan pemanasan suhu 100°C selama 30 menit. Larutan PVA yang dihasilkan bersifat gel. Hidrolisis PVA yang hampir sempurna menghasilkan pembentukan gel PVA menjadi polimer. Kandungan PVA yang rendah menghasilkan gel yang lunak sedangkan kandungan PVA yang tinggi menghasilkan pengerasan dan penguatan gel (Gaaz *et al.*, 2015).



Gambar 6. Struktur molekul PVA (Rowe *et al.*, 2009)