

## **REVIEW: TEKNIK MICRONEEDLE COATING UNTUK PENGHANTARAN OBAT SECARA TRANSDERMAL**

**Desi Mariana Purba, Soraya Ratnawulan Mita**

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran  
Jl. Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor 45363  
[despurdesen@gmail.com](mailto:despurdesen@gmail.com)

### **ABSTRAK**

Pemberian obat rute transdermal dikembangkan sebagai alternatif untuk rute oral dan parenteral. Rute transdermal ini dapat diaplikasikan dengan metode *microneedle* (MN). Pendekatan berbasis MN telah dikembangkan dengan metode pelapisan MN dengan tujuan meminimalkan invasif sehingga obat dan vaksin dapat melewati kulit. Review ini diharapkan dapat memberikan informasi terkait beberapa proses melapisi MN untuk pemberian obat transdermal. Teknik yang akan diulas yaitu *dip coating*, *gas jet drying*, *spray coating*, proses *electrohydrodynamic atomisation* (EHDA) dan *piezoelectric inkjet printing*. Melalui jurnal acuan diperoleh hasil yang menunjukkan bahwa setiap teknik yang diuji memberikan peluang untuk mengatasi formulasi atau pembatasan bentuk sediaan. MN berlapis dengan berbagai teknik memiliki potensi yang baik untuk digunakan pada proses penghantaran obat untuk pemberian transdermal.

**Kata kunci:** *Coating, Microneedle, Penghantaran obat, Transdermal*

### **ABSTRACT**

*Transdermal drug delivery is developed as an alternative to oral and parenteral routes. This transdermal route can be applied by microneedle (MN) method. MN-based approach has been developed by MN coating method with the aim of minimizing invasive so that drugs and vaccines can pass through the skin. This review is expected to provide information regarding some of the MN coating processes for transdermal drug delivery. Techniques to be reviewed are dip coating, gas jet drying, spray coating, electrohydrodynamic atomisation process (EHDA) and piezoelectric inkjet printing. Through reference journals the results show that each tested technique provides an opportunity to overcome the formulation or restriction of the dosage form. MN coated with various techniques has good potential for use in drug delivery processes for transdermal tracing.*

**Keywords:** *Coating, Microneedle, Drug delivery, Transdermal*

**Diserahkan: 4 Juli 2018, Diterima 4 Agustus 2018**

### **PENDAHULUAN**

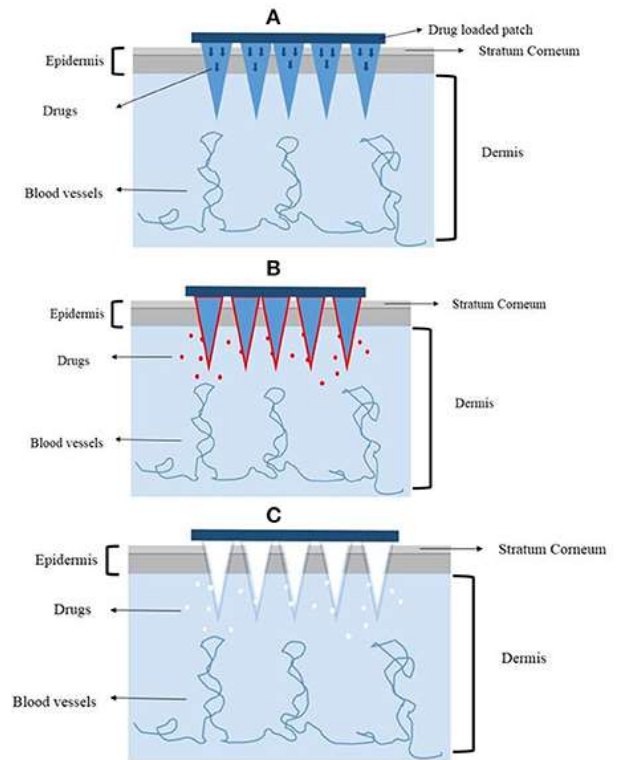
Sifat fisikokimia molekul obat dengan waktu paruh pendek dan bioavailabilitas yang buruk sangat cocok dibuat dalam bentuk sediaan transdermal (Gujjar, 2014). Diperlukan sifat fisikokimia yang optimal supaya obat dapat dihantarkan secara transdermal. Obat yang bersifat hidrofobik akan secara mudah berdifusi

melewati kulit. Penghantaran obat secara transdermal memberikan beberapa keuntungan seperti peningkatan kepatuhan pasien, *sustained release*, menghindari iritasi asam lambung dan presistemik *first pass effect*. Hanya beberapa produk obat dengan karakteristik optimum yang berhasil dihantarkan melalui kulit. Masalah yang

mungkin timbul dari penghantaran obat secara transdermal adalah transpor obat yang buruk, tetapi dapat diperbaiki dengan pengembangan *microneedle* (MN) yang dapat menghantarkan obat melalui stratum korneum tanpa rasa sakit (Sulastri & Patihul, 2017).

Metabolisme kulit dapat menjadi faktor penting untuk mengembangkan pendekatan pemberian obat transdermal (Al-Qallaf, et al., 2009). Bagian terluar kulit yaitu stratum korneum memiliki *barier* penghalang yang sulit dilewati oleh beberapa jenis obat. Tetapi, inovasi MN merupakan pendekatan teknologi yang dapat digunakan untuk meningkatkan permeasi melewati stratum korneum dan menghantarkan obat tanpa perlu diinjeksikan (Hultstrom, et al., 2014).

*Microneedles* adalah jarum berukuran mikron yang menembus stratum korneum, membuat obat dapat diakses oleh dermis dan sirkulasi sistemik. Beberapa jenis MN telah dibuat, seperti maltosa, logam, polimer, dan kaca (Gujjar & Ajay, 2014). Ilustrasi pengiriman obat dengan MN dapat dilihat pada Gambar 1. MN dirancang untuk penetrasi ke dalam lapisan dermis dari kulit, tanpa menyentuh dan menstimulasi saraf kulit (Sulastri & Patihul, 2017). Peneliti dari UNC/NC State Biomedical Engineering Departement telah mengembangkan insulin berbasis *patch* melalui teknologi *microneedle* (Hultstrom, et al., 2014).



**Gambar 1.** Mekanisme MN yang berbeda untuk mengirim obat. (A) MN yang solid. (B) MN yang dilapisi. (C) MN yang larut (Chen, et al., 2016).

Penggunaan MN awalnya dengan cara dilapisi *patch* dalam larutan cair selama beberapa jam untuk memastikan lapisan terdistribusi ke permukaannya. Namun, prosedur tersebut ternyata memiliki kelemahan yaitu ketidakakuratan dosis obat (Gill & Prausnitz, 2007). Oleh karena itu dilakukan berbagai pendekatan dalam mengembangkan *microneedle coating* dan teknik yang akan dibahas pada review ini ialah *dip coating*, *gas jet drying*, *spray coating*, proses *electrohydrodynamic atomisation* (EHDA) dan *piezoelectric inkjet printing*.

## POKOK BAHASAN

### Metode

Metode yang digunakan pada review jurnal dan artikel ini yaitu dengan penelusuran di internet dengan kata kunci 'microneedle' dan 'transdermal'. Sumber yang dijadikan sebagai acuan ialah jurnal dan artikel yang membahas terkait kata kunci yang dicari dan telah di-publish selama 10 tahun terakhir. Sumber data yang digunakan ialah dari jurnal dan artikel nasional dan internasional dan kemudian di skringing satu per satu.

### Hasil

Zat aktif obat yang cocok untuk sediaan MN ialah memiliki sifat fisikokimia molekul obat dengan waktu paruh pendek dan bioavailabilitas yang buruk (Gujjar & Ajay, 2014). Selain itu, Obat yang bersifat hidrofobik akan mudah berdifusi dengan pemerian MN.

MN dibentuk dengan jarum *array* dengan ukuran diameter mulai dari 25-2000 $\mu$ m (Donnelly, et al., 2010). Jarum-jarum memiliki bentuk ujung dan interval ujung yang berbeda, yang melekat pada pendukung dasar. Ukuran MN berada dalam kisaran mikron, tetapi lebih besar dari ukuran kargonya, sehingga akan

mudah untuk ukuran makromolekul, bahkan kompleks obat-eksipien atau nanopartikel untuk melewati saluran mikro di MN (Coulman, et al., 2006). Sediaan MN yang sudah ada tersedia dipasaran ialah Dermaroller MN yang digunakan untuk perawatan kulit wajah dan tubuh.

Hasil skringing dari jurnal yang dijadikan acuan bahwa ada beberapa teknik yang digunakan dalam *microneedle coating* yaitu *dip coating*, *gas jet drying*, *spray coating*, proses *electrohydrodynamic atomisation* (EHDA) dan *piezoelectric inkjet printing*. Dari semua teknik yang telah diuji ternyata semua teknik berpeluang untuk mengatasi formulasi atau pembatasan bentuk sediaan dan berpotensi untuk dibuat dalam bentuk sediaan transdermal.

### Pembahasan

MN yang dikemas dengan *coating* merupakan teknik yang dilakukan untuk menghindari kelemahan yang sering terjadi pada penggunaan MN transdermal. Beberapa teknik yang telah diuji diantaranya *dip coating*, *gas jet drying*, *spray coating*, proses *electrohydrodynamic atomisation* (EHDA) dan *piezoelectric inkjet printing*. Berbagai teknik tersebut diilustrasikan pada Gambar 2.



**Gambar 2.** Contoh ilustrasi teknik yang digunakan untuk MN coat. (a) *Dip coating*; (b) *Gas-jet drying*; (c) *Spray drying*; (d) proses EHDH; (e) *Ink-jet printing* (Haj-Ahmad, et al., 2015).

### **Dip Coating**

*Dip coating* merupakan pelapisan dengan cara mencelupkan MN ke dalam formula obat dan kemudian langsung ditarik dengan tujuan menghasilkan film cair pada MN dan kemudian film tersebut akan memadat. Teknik ini telah digunakan untuk obat hidrofilik dan hidrofobik. Beberapa biomolekul seperti protein, virus dan DNA telah dilapisi ke MN dengan teknik ini untuk pemerian transdermal cepat (Gill & Prausnitz, 2007). Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Ma dan Gill (2014) salah satu upaya yang paling awal untuk melapisi obat hidrofobik ke MN ialah menggunakan teknik *dip coating* ini. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Ameri et.al (2014) salah satu contoh produk dari teknik ini yang telah berhasil ialah *patch Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) MN*. rhGH ini telah berhasil dilapisi pada titanium MN untuk pemerian transdermal dan stabil selama 6 bulan pada suhu 40°C. *Patch rhGH MN* ini berpotensi menggantikan

rhGH injeksi karena dapat mengurangi dampak nyeri (Ameri, et al., 2014).

### **Gas-jet Drying**

*Gas-jet drying* atau proses pengeringa yang lambat dikembangkan oleh Chen et al. (2011) untuk mengatasi masalah tertentu terutama untuk ukuran yang sangat kecil yaitu berkisar <90mikron. Silicon mikroprojeksi yang padat dilapisi dengan lapisan tipis emas. Seluruh panjang mikroprojeksi dilapisi dengan larutan yang memiliki lapisan dengan larutan yang tegangan permukaannya ideal. Larutan pelapis mengandung multiseluler (meningkatkan viskositas dan mengurangi tegangan permukaan larutan pelapis pada saat yang sama), Quil-A (sebagai surfaktan untuk mengurangi tegangan permukaan dan berfungsi sebagai vaksin imun-stimulasi adjuvant) dan konsentrasi tertentu dari model obat aktif (vaksin atau pewarna fluoresen). Formulasi diterapkan dan dimodifikasi menggunakan metode *gas-jet drying*. Viskositas lapisan berlapis ke mikroprojeksi meningkat pesat, sehingga memungkinkan bahan yang silapisi kering

daripada berpindah pada substrat dasar. Hal ini diikuti oleh jet gas cepat pada sudut datang  $20^\circ$  untuk menghilangkan semua larutan pelapis berlebih. Lapisan kering yang seragam tetap utuh selama penetrasi kulit dan obat dilepaskan dalam 3 menit dalam kulit basah (Chen, et al., 2011). Chen et al. (2011) telah meningkatkan efisiensi pengiriman vaksin dengan menggunakan MN jet gas, dengan memfokuskan pada penyeteroran aktif pada tips MN daripada keseluruhan MN. Hal ini dilakukan dengan meningkatkan sudut insiden jet gas dengan  $70^\circ$ , menghilangkan tepi *patch* dan memutarnya selama proses pelapisan untuk memastikan keseragaman (Chen, et al., 2011).

### ***Spray Drying***

*Spray drying* atau pelapisan semprot mirip dengan pendekatan konvensional untuk mencapai ketebalan millimeter. Desain MN untuk *spray drying* ini biasanya memiliki tebal 60-700 $\mu\text{m}$  dan ukuran partikel <280 $\mu\text{m}$ . *Spray drying* MN mempunyai tiga langkah. Langkah pertama ialah atomisasi yaitu *microdroplets* diformulasikan dari *spray drying*. Kedua, memperhatikan posisi dan kepatuhan tetesan pada permukaan MN. Ketiga, koalesensi tetesan pada substrat untuk membentuk lapisan film yang utuh. Proses ini pertama kali dikembangkan oleh McGrath et al. (2011). Optimasi parameter proses semprot sangat diperlukan untuk pelapisan film yang seragam pada substrat

MN. Formasi lapisan film sangat dipengaruhi oleh sifat fisio-kimia dan parameter proses penyemprotan. Dua bahan pelapis yang diteliti dan dapat digunakan untuk teknik ini ialah hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) dan carboxymethylcellulose (CMC). Penambahan surfaktan (Tween 80) untuk bahan pelapis CMC diperlukan untuk membantu koalesensi tetesan yang disemprotkan pada permukaan silikon (McGrath, et al., 2011). *Patch spray drying* MN juga digunakan untuk pengiriman transkutan dari *Recombinant Adenovirus* (rADV) dan vektor *Vaccinia Virus Ankara* (MVA) sebagai vaksin. Potensi vaksin virus rekombinan yang dilapisi *patch* MN untuk menginduksi antibody, infeksi transkutan dan respon induksi antibody (CD8+T) setara dengan respon yang ditimbulkan oleh injeksi transdermal dari vaksin yang sama (Vrdoljak, et al., 2012).

### ***Proses Electrohydrodynamic Atomisation (EHDA)***

Proses atomisasi elektrohodinamik (EHDA) telah dikembangkan untuk menghasilkan arsitektur berskala mikro dan nano yang hampir seragam dalam satu langkah. Pada teknik ini tetesan yang diatomisasi diproduksi oleh cairan bergerak yang didorong secara elektrik yang melaju melalui nosel kapiler dan kemudian dikumpulkan di atas elektroda *ground* yang ada di bawah ujung nosel (Haj-Ahmad, et

al., 2015). Cairan yang digunakan ialah larutan polimerik, atau formulasi yang mengandung tiga komponen utama yaitu pelarut, polimer dan obat aktif serta mungkin eksipien lainnya. Teknik ini telah banyak digunakan oleh para peneliti untuk berbagai terapi pemerian obat. Dengan menggunakan teknik EHDA pertikel dapat dikontrol dan ketebalan dapat dicapai. Dibandingkan dengan *dip coating* pelapisan EHDA dapat lebih optimal dalam melapisi ujung MN saja dan menghindari pelapisan substrat dasar. Ada tiga jenis proses utama dari EHDA yaitu jarum tunggal (formulasi disuntikkan ke dalam nosel tunggal oleh pompa jarum suntik presisi tunggal), EHDA koaksial (menggunakan dua atau lebih cairan tak bercuci yang masuk melalui nosel yang dibungkus secara terpisah) dan *multiplexed* EHDA (formulasi cair yang masuk melalui array nosel tunggal atau koaksial). Salah satu manfaat dari EHDA ialah menggunakan sistem koaksial yang dapat memberikan perlindungan terhadap obat yang sensitive dengan paparan langsung dengan lingkungan biologis (Saraf, et al., 2010). Berbagai parameter harus diperhatikan dalam penggunaan teknik EHDA ini dan parameter yang paling penting adalah konduktivitas listrik dari pelarut karena cairan dengan konduktivitas yang rendah tidak dapat digunakan pada teknik EHDA jarum tunggal (Haj-Ahmad, et al., 2015).

### ***Piezoelectric Ink-jet Printing***

*Ink-jet printing* adalah alat teknik yang memungkinkan distribusi terkontrol dan pengaturan akurat dari tetesan cairan halus ke substrat sebelum pepadatan. Teknik ini memerlukan formulasi dengan viskositas rendah untuk menghindari penyumbatan nozzle karena memiliki dimensi yang kecil dalam proses pelapisan MN secara terus menerus. Teknologi pencetakan *ink-jet piezoelectric* adalah proses pencetakan *ink-jet* industri yang paling dikenal. Dalam pendekatan ini, kristal piezoelektrik (aktuator keramik) mengalami distorsi oleh efek medan listrik yang menciptakan tekanan di ruang tinta sehingga memaksa tetesan keluar dari nosel. Ukuran droplet berkorelasi dengan dimensi nosel (Uddin, et al., 2015). Teknik ini melibatkan pelarutan eksipien terpilih dalam bentuk cair untuk membentuk tinta. Mekanisme pembentukan drop dan *ejecting* dari nosel terjadi baik dengan menginduksi getaran pada material dengan menggunakan suplai tegangan material dengan menggunakan suplai tegangan yang terhubung ke transduser piezoelektrik atau meningkatkan suhu formulasi yang mengarah ke pencetakan *ink-jet thermal*. Boehm et al. (2014) membuat polyglycolic acid MN yang dapat terurai dan dilapisi dengan vorikonazol (agen antijamur) menggunakan pencetakan *ink-jet piezoelectric*. *Vorikonazole-polyglycolic acid* MN menunjukkan aktivitas antijamur

terhadap *Candida albicans* sementara perangkat lain tidak efektif. Metode ini diidentifikasi sebagai aplikasi yang berguna sebagai pencetakan *ink-jet piezoelectric* untuk pemuatan obat ke MN untuk agen farmakologi yang sulit larut. Tiga agen antikanker dengan berbagai kelarutan yaitu 5-fluorouracil, kurkumin (CRC) dan cisplatin (CPT) digunakan untuk pengiriman transdermal menggunakan MN. Pada berbagai rasio polimer-obat, agen-agen antikanker dengan pelapis soluplus adalah seragam dan dapat diproduksi serat dicetak di MN-MN logam menggunakan teknik *ink-jet piezoelectric* (Uddin, et al., 2015).

## SIMPULAN

Beberapa teknik *needle coating* diantaranya *dip coating*, *gas jet drying*, *spray coating*, proses *electrohydrodynamic atomisation* (EHDA) dan *piezoelectric inkjet printing* yang ternyata berpotensi sebagai sediaan transdermal dan dapat mengurangi berbagai kekurangan dari penggunaan *microneedle* yang biasanya digunakan. Sistem coating MN memiliki keunggulan dibandingkan dengan MN lainnya yakni dapat bebas dari rasa nyeri dan mampu memodelkan permukaan MN dan mengontrol dosis dengan cara yang mudah.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terimakasih penulis sampaikan kepada Ibu Soraya Ratnawulan Mita selaku dosen pembimbing dan Bapak Rizky Abdulah selaku dosen mata kuliah metodologi penelitian.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak ada potensi konflik kepentingan dengan penelitian, penulisan dan publikasi artikel ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Al-Qallaf, B., Daisuke, M. & Lola, O. 2009. Transdermal Drug Delivery by Microneedles: Does Skin Metabolism Matter?. *International Journal Of Chemical Reactor Engineering*, Volume 7.
- Ameri, M. et al. 2014. Human Growth Hormone Delivery with a Microneedle Transdermal System: Preclinical Formulation, Stability, Delivery and PK of Therapeutically Relevant Doses. *Pharmaceutical*, Volume 6, pp. 220-234.
- Boehm, R. D. et al. 2014. Inkjet Printing for Pharmaceutical Applications. *Mater*, Volume 17, pp. 247-252.
- Chen, W. et al. 2016. *Microneedles As a Delivery System for Gene Therapy*. [Online] Available at: <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00137> [Accessed 04 07 2018].
- Chen, X. et al. 2011. Improving the Reach of Vaccines to Low-Resource Regions, With A Needle-free Vaccine Delivery Device and Long-term Thermostabilization. *J. Control*, Volume 152, pp. 349-355.

- Coulman, S., Allender, C. & Birchall, J. 2006. Microneedles and Other Physical Methods for Overcoming the Stratum Corneum Barrier for Cutaneous Gene Therapy. *Drug Carrier*, Volume 23, pp. 205-258.
- Donnelly, R. F., Raj Singh, T. R. & Woolfson, A. D. 2010. Microneedle-Based Drug Delivery Systems: Microfabrication, Drug Delivery, and Safety. *Drug Deliv*, Volume 17, pp. 187-207.
- Gill, H. S. & Prausnitz, M. R. 2007. Coated Microneedles for Transdermal Delivery. *J. Control*, Volume 117, pp. 227-237.
- Gill, H. S. & Prausnitz, M. R. 2007. Coating Formulations for Microneedles. *Pharm.*, Volume 24, pp. 1369-1380.
- Gujjar, M. & Ajay, K. B. 2014. Iontophoretic and Microneedle Mediated Transdermal Delivery of Glycopyrrolate. *Pharmaceutics*, Volume 6, pp. 663-671.
- Haj-Ahmad, R. et al. 2015. EHDA Spraying: A Multi-Material Nano-Engineering Route. *Pharm.*, Volume 21, pp. 3239-3247.
- Hultstrom, M., Roxhe, N. & Nordquist, L. 2014. Intradermal Insulin Delivery: A Promising Future for Diabetes Management. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 8(3).
- Ma, Y. & Gill, H. S. 2014. Coating Solid Dispersions on Microneedles via a Molten Dip-Coating Method: Development and in Vitro Evaluation for Transdermal Delivery of a Water-Insoluble Drug. *J. Pharm*, Volume 103, pp. 3621-3630.
- McGrath, M. G. et al. 2011. Determination of Parameters for Successful Spray Coating of Silicon Microneedle Arrays. *J. Pharm*, Volume 415, pp. 140-149.
- Saraf, A. et al. 2010. Regulated Non-viral Gene Delivery from Coaxial Electrospun Fiber Mesh Scaffolds. *J. Control*, Volume 143, pp. 95-103.
- Sulastri, A. & Patihul, H. 2017. Smart Insulin Patch: Inovasi Sistem Pengantaran Insulin Transdermal. *Farmaka*, 15(4).
- Uddin, M. J. et al. 2015. Inkjet printing of transdermal microneedles for the delivery of anticancer agents.. *J. Pharm*, Volume 494, pp. 593-602.
- Vrdoljak, A. et al., 2012. Coated Microneedle Arrays for Transcutaneous Delivery of Live Virus Vaccines. *J. Control*, Volume 159, pp. 34-42.