

REVIEW: MICRONEEDLE ARRAY AS TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEM

Huriyatus Tsaniyah, Soraya Ratnawulan Mita, Anis Yohana Chaerunisaa

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
Jl. Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor 45363
huriyatusts@gmail.com

ABSTRAK

Microneedle adalah perangkat minimal invasif yang digunakan untuk menembus lapisan terluar kulit yaitu *stratum corneum* (SC) yang merupakan penghalang utama untuk obat yang diaplikasikan secara topikal. Untuk memungkinkan pengiriman obat yang dapat direproduksi, *microneedle* harus dimasukkan ke dalam kulit dengan cara yang terkontrol dan dapat direproduksi (Singh, 2010). Akhir akhir ini *microneedles* telah dibuat dengan mengadaptasi teknologi industri mikroelektronika untuk menghasilkan susunan silikon, logam dan jarum polimer (Henry, 1998) (McAllister, 2003). Penelitian ini bertujuan untuk membuat inovasi *microneedles* dari polimer *biodegradable* dengan menggunakan metode fabrikasi berbasis cetakan yang murah dan kuat. Pokok bahasan yang diuraikan pada penelitian kali ini adalah pembuatan susunan *microneedle*, *microneedle* pembentuk *hydrogel*, karakterisasi *microneedle* dan pengujian secara *in vivo*. Hasil yang didapat *microneedle* polimer *biodegradable* yaitu teknik yang tepat dan memiliki kekuatan yang cukup untuk dimasukkan ke kulit dan dapat meningkatkan transport molekul secara transdermal.

Kata kunci : *Microneedle, Biodegradable microneedle, Stratum corneum.*

ABSTRACT

Microneedle is a minimally invasive device used to penetrate the outermost layer of the skin of the stratum corneum (SC) which is a major barrier to drugs that are applied continuously. To enable the delivery of reproducible drugs, microneedles should be inserted into the skin in a controlled and reproducible manner (Singh et al, 2010). Recently microneedles have been created by adapting microelectronics industry technology to produce silicon, metal and polymeric compounds (Henry, S et al, 1998; McAllister, D. V et al., 2003). This study aims to make the innovation of microneedles from biodegradable polymers by using a cheap and powerful mold-based fabrication method. The subjects described in this research are the making of microneedle arrangement, microneedle forming hydrogel, microneedle characterization and in vivo testing. The results obtained by biodegradable microneedle polymers are precise techniques and have sufficient strength to imply transdermal transport of molecules.

Keywords : *Microneedle, Biodegradable microneedle, Stratum corneum.*

Diserahkan: 4 Juli 2018, Diterima 4 Agustus 2018

PENDAHULUAN

Kebanyakan obat diberikan dalam bentuk oral, tetapi metode pengiriman ini tidak selalu optimal. Obat yang diberikan secara oral tidak hanya diserap dan

dialirkan ke dalam pembuluh darah, tetapi juga harus bertahan di lingkungan yang kaya enzim dari saluran pencernaan dan harus melewati metabolisme tahap pertama di hati. Obat-obatan yang tidak dapat

diberikan melalui oral biasanya diberikan melalui intravena (injeksi), yang memperkenalkan masalah rasa sakit, kemungkinan infeksi, dan keahlian yang diperlukan untuk melakukan injeksi (Park, 2005).

Sebuah pendekatan baru untuk pengiriman obat transdermal, dengan menggunakan jarum dimensi mikron, yang disebut *microneedle*. *Microneedles* telah dibuat dengan mengadaptasi teknologi industri mikroelektronika untuk menghasilkan susunan silikon, logam dan jarum polimer (Henry, 1998)(McAllister, 2003).

Sebagai pendekatan baru untuk fabrikasi *microneedle*, studi ini dimotivasi oleh tujuan untuk membuat *microneedles* dari polimer *biodegradable* menggunakan metode fabrikasi berbasis cetakan yang murah dan kuat (Park, 2005). Menggunakan litografi berbasis proyeksi DLP yang mampu membuat fabrikasi *microneedle* menggunakan polimer biokompatibel (Ali, 2016).

Pemberian obat transdermal menawarkan sejumlah manfaat bagi pasien, karena tidak hanya sifatnya yang non-invasif dan nyaman, tetapi juga faktor-faktor seperti penghindaran metabolisme tahap pertama dan pencegahan degradasi gastrointestinal. Susunan *microneedle* dapat meningkatkan jumlah senyawa yang dapat menerima pengiriman transdermal dengan menembus penghalang pelindung

kulit, yaitu stratum korneum, dan menciptakan jalur untuk permeasi obat ke jaringan dermal di bawah kulit (Larraneta, 2016).

Microneedle telah diselidiki secara ekstensif dalam beberapa tahun terakhir sebagai sarana untuk meningkatkan pengiriman obat, vaksin transdermal (McCrudden, 2014), vaksin imunisasi (dengan menggunakan *Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor*) (Littauer, 2018), vaksin DNA (dengan *Transcutaneous immunization*) (Qiu, 2015), pemantauan glukosa kontinyu (dengan system loop tertutup dan pompa insulin) (Sharma, 2017), mencegah perdarahan defisiensi vitamin (Hutton, 2018), pemantauan lithium (dengan menggunakan spektrometri serapan atom api (FAAS), spektrometri emisi nyala api (FES), spektrometri massa plasma induktif yang digabungkan (MS) dan elektroda selektif ion (ISE) (Dasgupta, 2013), dan lain sebagainya.

Microneedle dapat digunakan untuk mengirim obat ke lapisan kulit yang lebih dalam yang dapat diserap langsung ke dalam sirkulasi sistemik (Donnelly, 2012)(Tuan-Mahmood, 2013).

Untuk memungkinkan pengiriman obat yang dapat direproduksi dan diulang, *microneedle* harus dimasukkan ke dalam kulit dengan cara yang terkontrol dan dapat direproduksi. Ini menuntut penggunaan

aplikator seperti sistem manual atau mekanis yang baik untuk penggunaan sekali atau beberapa kali penggunaan (Singh, 2010).

Keuntungan dari metode ini adalah (Larraneta, 2016) :

- Pencegahan kerusakan gastrointestinal dan inkonsistensi terkait makanan dalam penyerapan.
- Menghindari metabolisme pertama lewat hati.
- Kemungkinan memiliki bioavailabilitas yang lebih baik.
- Pemeliharaan konsentrasi plasma yang relatif konstan hingga 7 hari dengan patch yang sama.
- Menghilangkan nyeri, ketidaknyamanan, risiko infeksi dan kepatuhan yang buruk terkait dengan suntikan.

POKOK BAHASAN

Lima jenis desain *microneedle* dijelaskan dalam literature (Tuan-Mahmood, 2013), yaitu *microneedle* padat, berlapis, berongga, larut dan bentuk *hydrogel*.

Microneedle ini diproduksi menggunakan polimer *biodegradable*, termasuk poli (asam laktat), kitosan, poli (asam glikolat), atau poli (laktida-koglikolida) (PLGA) untuk membentuk matriks. Setelah penyisipan mereka terdegradasi, kemudian larut di kulit dan

akhirnya melepaskan muatan nya. Dengan demikian, pelepasan mungkin dapat dipertahankan selama berbulan-bulan dengan memilih polimer yang sesuai (Larraneta, 2016).

Beberapa faktor fisik yang mempengaruhi kinerja *microneedle*, yaitu : jenis bahan, tinggi jarum, ujung-jari, diameter dasar, geometri jarum dan kerapatan jarum. Kedalaman penetrasi dan gaya fraktur *microneedle* ditentukan oleh semua faktor ini (Davis, 2004). Terbukti, kedalaman penetrasi serta kekuatan penetrasi adalah faktor penting dalam penerapan *microneedles* yang terkontrol (Romgens, 2014).

Desain eksperimen adalah metode sistematis untuk menentukan hubungan antara faktor-faktor yang mempengaruhi proses (variabel) dan output dari proses itu (Hinrichs, 2005). Tujuan utama nya adalah untuk mengevaluasi pengaruh parameter proses pada karakteristik fisik *microneedle* dengan menggunakan desain eksperimen factorial (Carracedo-Taboada, 2017).

Pertimbangan penting lainnya termasuk menghindari masalah gastrointestinal yang berat (pH, degradasi enzimatis (Chaudhri, 2011), metabolisme hati) dengan menggunakan sistem pengiriman sistemik dan penyimpanan jangka panjang dengan menghindari penyimpanan yang lama (Wolff, 2014). Oleh karena itu, dari uraian diatas,

microneedle adalah opsi yang diinginkan (Grana, 2017).

Pembuatan Susunan *Microneedle*

Template *micromould* silikon yang direkayasa oleh laser digunakan dalam pembuatan *array microneedle*. *Array* terdiri dari 361 (19x19) jarum tegak lurus terhadap basis, bentuk kerucut dan memiliki tinggi 600 μm , dengan lebar dasar 300 μm dan *interspacing* 50 μm . Area *array* sekitar 0,49 cm^2 . Untuk menguji kompatibilitas dan kesesuaian sejumlah polimer yang berbeda sebagai matriks potensial dalam pembentukan susunan polimer, berbagai formulasi gel disiapkan. Sekitar 300 mg dari gel polimer yang relevan / persiapan obat dituangkan ke dalam cetakan silikon dan disentrifugasi selama 15 menit pada 550 x g ppm. Setelah sentrifugasi, susunan *microneedle* dikeringkan dalam cetakan pada suhu kamar selama 48 jam. *Array microneedle* kemudian secara hati-hati dikeluarkan dari cetakan dan dinilai secara visual untuk kekuatan mekanik dan rumusan homogenitas (McCrudden, 2014).

Microneedle* Pembentuk *Hydrogel

Dibuat dari campuran 15% b / b PMVE / MA dan 7,5% w / w PEG (Lutton, 2015). Melarutkan *microneedle* dari campuran 20% b / b PMVE / MA dan 40% b / b PVP, masing-masing. Dalam setiap kasus, formulasi pertama disentrifugasi pada 3500 rpm selama 15 menit untuk memastikan campuran menjadi homogen

dan untuk menghilangkan gelembung udara. Sejumlah aliquot 0,5 g kemudian dituangkan ke *micromould* silikon dan disentrifugasi lagi pada 3500 rpm selama 15 menit. Kemudian di keringkan, setelah itu, terbentuk *hidrogel microneedle* berikatan silang dengan esterifikasi. Dalam semua kasus, dinding samping yang terbentuk selama *micromoulding* telah dihapus menggunakan pisau bedah yang dipanaskan sebelum digunakan (Vicente-Perez, 2017).

Karakterisasi *Microneedle*

Microneedle diperiksa menggunakan mikroskop digital Leica EZ4 D (Leica, Wetzlar, Jerman) dan mikroskop digital Keyence VHX-700F (Keyence, Osaka, Jepang). Gaya kompresi aksial (yaitu gaya yang diterapkan tegak lurus terhadap basis jarum) diaplikasikan pada susunan *microneedle* untuk mengevaluasi kekuatan jarum. Perubahan tinggi jarum dievaluasi menggunakan mikroskop digital Leica EZ4 D (Larraneta, 2014).

Spektroskopi *Attenuated total reflectance* (ATR) dan *Fourier transform infrared* (FTIR) digunakan untuk mengevaluasi *crosslinking* dari *array* MN. Spektra IR direkam pada suhu kamar menggunakan FTIR Accutrac FT / IR-4100 Series (Jasco, Essex, UK) yang dilengkapi dengan perangkat lunak MIRacleTM dari 4000 hingga 600 cm^{-1} , dengan resolusi 4,0 cm^{-1} . Spektra yang diperoleh adalah hasil dari rata-rata 64 scan (Larraneta, 2014).

Pengujian In Vivo

Digunakan 36 tikus yang tidak berbulu, 18 pria dan 18 wanita. Hewan ditempatkan menurut jenis kelamin, polimer, dan kepadatan jarum. Ada 12 kelompok, dengan tiga tikus di masing-masing kelompok. Dua kelompok kontrol tikus tidak menggunakan *microneedle* yang dimasukkan ke dalam kulit mereka, sementara kelompok yang tersisa memiliki salah satu dari dua kepadatan jarum yang kelarutan pembentuk *microneedle hydrogel* nya baik (dimasukkan ke dalam kulit mereka berulang kali). Tikus yang diobati dengan *microneedle* dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (hanya menggunakan pita bedah) untuk memverifikasi apakah ada perubahan signifikan yang diamati pada biomarker kulit atau serum (Vicente-Perez, 2017).

Tikus dimonitor dengan mencatat berat sekali per minggu selama kinerja penelitian. Penampilan kulit dilacak dari waktu ke waktu melalui gambar digital (Nikon CoolpixTM, Nikon, Tokyo, Jepang) yang diambil di bawah kondisi pencahayaan yang terkendali. Foto-foto situs aplikasi diambil sebelum penyisipan *microneedle* nya dan setelah penghapusan dalam setiap kasus, sehingga dapat melacak perubahan kulit yang mungkin terjadi (Vicente-Perez, 2017).

SIMPULAN

Pada review artikel mengenai *microneedle* ini dapat disimpulkan bahwa

microneedle dengan polimer berbasis *biodegradable* dapat dibuat dengan geometri yang tepat dan kekuatan yang cukup untuk dimasukkan ke dalam kulit, oleh karena itu dengan demikian dapat meningkatkan transport molekul obat secara transdermal.

UCAPAN TERIMAKASIH

Dalam pembuatan artikel ini, penulis menyampaikan ucapan terimakasih kepada Dr.rer. nat. Anis Yohana Chaerunisaa, M.Si., Apt. selaku dosen pembimbing yang telah memberikan kritik dan saran dalam pembuatan artikel ini dan juga kepada Rizki Abdulah, PhD., Apt. selaku dosen Metodologi Riset dan Biostatistik sehingga artikel ini dapat berguna bagi semua kalangan.

DAFTAR PUSTAKA

- Ali, Z. et al. 2016. Fabrication of Polymer Microneedles For Transdermal Drug Delivery System Using DLP based Projection Stereo-Lithography. *Procedia CIRP*, 42, pp. 87–90.
- Carracedo-Taboada, M. et al. 2017. The Influence of Process Parameters on the Physical Characteristic of Ceramic Microneedle, Evaluated Using a Factorial Design. *Procedia CIRP*, 13, pp. 153–160.
- Chaudhri, B. et al. 2011. High Strength, Polymer Microneedles for Transdermal Drug Delivery. *Procedia CIRP*, 25, pp. 1377–1380.
- Dasgupta, A. et al. 2013. *Accurate Results in the Clinical Laboratory*. 1st Editio. United States: Elsevier.

- Davis, S. P. et al. 2004. Insertion of Microneedles Into Skin: Measurement and Prediction of Insertion Force and Needle Fracture Force. *Journal Biomech*, 37, pp. 1155–1163.
- Donnelly, et al. 2012. *Microneedle Mediated Transdermal and Intradermal Drug Delivery*. Available at: <https://doi.org/10.1002/9781119959687.ch5> (Accessed: 1 June 2018).
- Grana, C. et al. 2017. Development of A Novel Single-Use Microneedle Design Platform for Increased Patient Compliance. *Procedia Manufacturing*, 13, pp. 1352–1359.
- Henry, S. et al. 1998. Microfabricated Microneedles : A Novel Approach to Transdermal Drug Delivery, *Journal Pharm. Sci*, 87 (8), pp. 922–925.
- Hinrichs, C. 2005. *Minitab Handbook*. 5th Editio. Canada: Curt Hinrichs.
- Hutton, A. et al. 2018. Transdermal Delivery of Vitamin K Using Dissolving Microneedles for the Prevention of Vitamin K Deficiency Bleeding. *International Journal of Pharmaceutics*, 541, pp. 56–63.
- Larraneta, E. et al. 2014. A Proposed Model Membrane and Test Method for Microneedle Insertion Studies, *International Journal of Pharmaceutics*, 472, pp. 65–73.
- Larraneta, E. et al. 2016. A Facile System to Evaluate In Vitro Drug Release From Dissolving Microneedle Arrays. *International Journal of Pharmaceutics*, 497, pp. 62–69.
- Larraneta, E. et al. 2016. Microneedle Arrays as Transdermal and Intradermal Drug Delivery Systems: Materials Science, Manufacture and Commercial Development., *Materials Science and Engineering*, 104, pp. 1–32.
- Littauer, E. et al. 2018. Stable Incorporation of GM-CSF into Dissolvable Microneedle Patch Improves Skin Vaccination Against Influenza, *Journal of Controlled Release*, 276, pp. 1–16.
- Lutton, R. et al. 2015. A Novel Scalable Manufacturing Process for the Production of Hydrogel-Forming Microneedle Arrays. *International Journal of Pharmaceutics*, 494, pp. 417–429.
- McAllister, D. . et al. 2003. Microfabricated Needles for Transdermal Delivery of Macromolecules and Nanoparticles: Fabrication Methods and Transport Studies', *Proc. Natl. Acad. Sci*, 100, pp. 13755– 13760.
- McCrudden, M. et al. 2014. Design and Physicochemical Characterisation of Novel Dissolving Polymeric Microneedle Arrays for Transdermal Delivery of High Dose, Low Molecular Weight Drugs. *Journal of Controlled Release*, 180, pp. 71–80.
- Park, J. . et al. 2005. Biodegradable Polymer Microneedles : Fabrication, Mechanics and Transdermal Drug Delivery. *Journal of Controlled Release*, 104, pp. 51–66.
- Qiu, Y. et al. 2015. Dissolving Microneedle Arrays for Intradermal Immunization of Hepatitis B Virus DNA Vaccine. *Procedia in Vaccinology*, 9, pp. 24–30.
- Romgens, A. . et al. 2014. Monitoring the Penetration Process of Single Microneedles with Varying Tip Diameters. *Journal of the medicinal behavior of biomedical materials*. 40, pp. 397–405.
- Sharma, S. et al. 2017. Minimally Invasive Microneedle Array Electrodes Employing Direct Electron Transfer Type Glucose Dehydrogenase for the Development of Continuous Glucose Monitoring Sensors. *Procedia*

- Technology*, 27, pp. 208–209.
- Singh, et al. 2010. *Microporation Techniques for Enhanced Delivery of Therapeutic Agents*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19807682> (Accessed: 1 June 2018).
- Tuan-Mahmood, et al. 2013. Microneedles for Intradermal and Transdermal Drug delivery, *Eur. J. Pharm. Sci*, 50, pp. 623–637.
- Vicente-Perez, E. et al. 2017. Repeat Application of Microneedles does not Alter Skin Appearance or Barrier Function and Causes no Measurable Disturbance of Serum Biomarkers of Infection, Inflammation or Immunity in Mice In Vivo', *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 117, pp. 400–407.
- Wolff, M. 2014. *Future of Transdermal Drug Delivery Systems*. Available at: <http://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/163672-Future-of-Transdermal-Drug-Delivery-Systems-TDDS/> (Accessed: 1 June 2018).