

**Article review : FORMULASI DAN EVALUASI MICRONEEDLE DENGAN BERBAGAI
MACAM POLIMER SEBAGAI ZAT PEMBAWA OBAT**

Alodia Rosalina, Imam Adi Wicaksono
Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran
E-mail : alodia.rosalina.ar@gmail.com

ABSTRAK

Baru-baru ini, *microneedle* untuk pengiriman obat transdermal telah dikembangkan sebagai metode praktis untuk mengirim agen kimia dan biologi yang efektif mengatasi stratum korneum sebagai penghalang utama kulit dan memberikan obat secara efektif ke dalam kulit. *Article review* ini dibuat untuk mengetahui hasil dari percobaan-percobaan yang telah dilakukan dalam pembuatan *microneedle* dengan polimer yang diharapkan dapat berguna untuk memberikan informasi mengenai *microneedle* dengan polimer. Berdasarkan hasil dari pencarian literatur, *microneedle* polimer memberikan keuntungan kemudahan fabrikasi, efektivitas biaya, serta pelepasan obat yang dapat dikontrol menggunakan sifat kelarutan air dan degradasi polimer. Hasil percobaan pada berbagai literatur menunjukkan bahwa *microneedle* polimer merupakan salah satu terobosan baru dalam bidang teknologi farmasi yang mampu memberikan efektivitas terapeutik yang baik pada berbagai macam obat dan berbagai biomolekul seperti vaksin dan hormon.

Kata Kunci : Kulit, *Microneedle*, Polimer, Transdermal

ABSTRACT

Recently, a microneedle system has been developed to deliver chemical and biological agents through the stratum corneum, which is the main barrier to drug delivery. Based on the results of literature searches, polymer microneedles offer the benefits of ease of fabrication and cost-effectiveness, as well as controlled drug release using the water solubility and degradation properties of polymer. This article review was made to determine the results of experiments that have been made in the manufacture of microneedles with polymers which are expected to be useful for providing information on microneedles with polymers. Experimental results in various literatures show that microneedle polymer is one of the new breakthroughs in the field of pharmaceutical technology that is capable of providing good therapeutic efficacy on various drugs and various biomolecules such as vaccines and hormones.

Keywords : *Microneedle, Polymer, Skin, Transdermal*

Diserahkan: 30 Agustus 2018, Diterima 1 September 2018

PENDAHULUAN

Baru-baru ini, rute transdermal telah bersaing dengan pengobatan oral sebagai bidang penelitian inovatif yang paling sukses

dalam pengiriman obat. Pengiriman obat ke dalam kulit melalui sistem dermal dan transdermal mengalami kesulitan akibat adanya penghalang yang mencegah sebagian

besar obat atau agen terapeutik untuk menembus ke dalam tubuh pada tingkat terapeutik, yang disebut stratum korneum (Larraneta, et al., 2016).

Teknologi *microneedle* telah muncul sebagai metode praktis yang dapat mengatasi penghalang stratum korneum dan memberikan obat secara efektif di kulit (Yang, et al., 2017). *Microneedle* adalah teknik fisik yang menginduksi perubahan mekanik penghalang epidermis dan menciptakan saluran atau pori-pori dengan ukuran mikron pada kulit yang memungkinkan pengiriman berbagai molekul (Larraneta et.al, 2016).

Microneedle dibagi menjadi empat berdasarkan cara pengiriman obatnya. Salah satu pilihan *microneedle* ini adalah *microneedle* polimer yang dapat dilarutkan, di mana obat dienkapsulasi dalam bahan polimer (Mogusala, et al., 2015).

Review jurnal ini dibuat untuk mengetahui hasil dari percobaan-percobaan yang telah dilakukan dalam pembuatan *microneedle* dengan polimer. Karena di Indonesia masih sedikit jurnal-jurnal hasil percobaan pembuatan *microneedle*, diharapkan *review* jurnal ini dapat berguna untuk memberikan informasi mengenai *microneedle*.

Kelebihan *Microneedle* Polimer

Keuntungan yang didapat dalam menggunakan obat dengan rute pemberian *microneedle* polimer adalah efisiensinya tinggi dalam memberikan obat-obatan yang memiliki permeabilitas buruk, peningkatan bioavailabilitas karena terhindar dari *first pass effect* dan gastrointestinal, meningkatkan kepatuhan pasien karena pengurangan waktu pemberian dosis, pengurangan efek samping karena optimalisasi konsentrasi darah dibandingkan profil waktu (Kearney, et al., 2016; Stahl, et al., 2012). *Microneedle* polimer juga mudah dalam proses fabrikasi, serta pelepasan obat dapat dikontrol menggunakan sifat kelarutan air dan degradasi polimer. Selain kerjanya yang baik, penggunaan *microneedle* juga tidak membutuhkan biaya yang mahal (Kim, et al., 2010).

Syarat polimer untuk *microneedle*

Bahan polimer yang ideal harus cukup kuat untuk menembus kulit dengan ujung yang tajam, polimer terdegradasi atau larut dengan sangat cepat di kulit, memiliki kekuatan mekanik yang tinggi, dapat dibentuk dengan mudah, dan didegradasi dengan baik dan aman oleh tubuh, tidak menyebabkan kerusakan biomolekul yang rapuh selama enkapsulasi (Sullivan, et al., 2008).

METODE

Pencarian dan Strategi pencarian

Metode yang digunakan untuk mencari jurnal acuan dalam *article review* ini adalah mencari jurnal dari internet menggunakan browser Google Chrome. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian data diantaranya yaitu "Microneedle Polymer", "Fabrication of Polymer Microneedles, dan "Evaluation of Polymer Microneedle". Dari 31 jurnal internasional yang didapat, digunakan 20 jurnal internasional yang isinya memenuhi kriteria inklusi. Penerbit jurnal-jurnal tersebut adalah ScienceDirect, Elsevier, Springer, Informa Healthcare, Taylor & Francis Journals, dan American Chemical Society (ACS) Publications.

Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Data yang didapat dari hasil pencarian di internet diseleksi berdasarkan

kriteria inklusi yaitu : macam-macam polimer untuk microneedle, proses pembuatan microneedle dengan berbagai polimer, evaluasi dan hasil yang didapat dari hasil pembuatan dan pengujian microneedle polimer, dan keuntungan dari microneedle polimer. Kriteria eksklusi yaitu : microneedle yang tidak dibuat dengan polimer dan tahun publikasi jurnal lebih dari 10 tahun yang lalu (di bawah 2008).

HASIL

Setelah didapatkan 20 jurnal yang memenuhi kriteria untuk *review* mengenai *microneedle* polimer, didapat 10 hasil percobaan pembuatan *microneedle* polimer hingga berbagai evaluasinya mulai dari evaluasi fisik, evaluasi kekuatan mekanik, evaluasi *in vitro* hingga evaluasi *in vivo* seperti yang dituliskan dalam tabel berikut :

No	Polimer	Zat Aktif	Metode	Hasil
1.	Ion Ca ²⁺ Alginate-Maltosa (Zhang, et al., 2018)	Insulin	Metode <i>solvent casting</i> dengan bantuan sentrifugasi dan fabrikasi dilakukan pada suhu kamar	- Fungsi mekanis kuat dengan gaya kegagalan tertinggi sekitar 0,41 N / jarum. - Sifat pembengkakan dan pelarutan sangat baik. - Enkapsulasi insulin dalam mikroneedle dapat mempertahankan aktivitas farmakologis yang tinggidengan

No	Polimer	Zat Aktif	Metode	Hasil
RBA $93,7 \pm 4,7\%$				
2.	Polyvinyl alcohol (PVA) (Mogusala, et al., 2015)	-	Metode <i>solvent casting</i> dengan bantuan sentrifugasi dan fabrikasi dilakukan pada suhu kamar	- Bentuk dan ukuran <i>microneedle</i> seragam dengan bentuk melingkarkan dengan ujung yang tajam, ukuran ujung <i>microneedle</i> ditemukan antara 20-50 μm dan ukuran dasar sekitar 200 μm - Penetrasi <i>microneedle</i> baik ke dalam kulit
3.	Methylvinyl ether / maleic acid (PMVE/MA) (McCrudden, et al., 2014)	Ibuprofen natrium	Metode <i>solvent casting</i> dengan bantuan sentrifugasi dan fabrikasi dilakukan pada suhu kamar	- <i>Microneedle</i> kuat dan efektif menembus kulit <i>in vitro</i> , larut dengan cepat untuk melepaskan obat yang dimasukkan.
4.	Polylactic coglycolic acid (Kim, et al., 2011; Kim, et al., 2012a)	Calcein	Metode <i>polymer melt casting</i>	Pengiriman obat dengan <i>microneedle</i> polimer ini cepat dan berkelanjutan dalam beberapa jam.
5.	Polylactic acid (Kim, et al., 2011)	Calcein	Metode <i>polymer melt casting</i>	<i>Microneedle</i> ini menghasilkan pelepasan obat yang lebih lambat dari PLGA selama beberapa minggu
6.	CMC (Lee, et al., 2008; Raphael, et al., 2010)	-	Metode <i>solvent casting</i> dengan bantuan sentrifugasi dan fabrikasi dilakukan pada suhu kamar	Pori-pori yang terbentuk tidak kembali ke semula selama skala waktu 24 jam penelitian

No	Polimer	Zat Aktif	Metode	Hasil
7.	Chondrotin sulfat (Lee, et al., 2013).	Insulin	Metode <i>solvent casting</i> dengan bantuan sentrifugasi dan fabrikasi dilakukan pada suhu kamar	Konstanta laju penyerapan ($7.59 \pm 3.93 \text{ h}^{-1}$) dan eliminasi ($1.31 \pm 0.66 \text{ h}^{-1}$)
8.	Maltosa (Kolli and Banga, 2008; Lee, et al., 2011; Kalluri & Banga, 2011)	-	Metode <i>polymer melt casting</i>	Nilai TEWL menurun drastis dalam 5 menit pertama dan perlahan mencapai nilai awal dalam waktu 4 jam
9.	Dextran dan Hyaluronate (Ito, et al., 2008; Fukushima, et al., 2011)	Sumatripan	Metode <i>solvent casting</i> dengan bantuan sentrifugasi dan fabrikasi dilakukan pada suhu kamar	Nilai Tmax dan Tmin berturut-turut sebesar 0,13 dan 0,08 jam. Untuk hasil bioavailabilitas obat sebesar 100,7% dan nilai bioavailabilitas relatif sebesar 93,6%
10.	PVP dan asam methacrylic (Machekposthi et.al, 2017)	Asam traneksamat	Metode <i>solvent casting</i> dengan bantuan sentrifugasi dan fabrikasi dilakukan pada suhu kamar	- Kekuatan mekanik 0,6 N yang cukup untuk menembus stratum korneum. - 34% dari obat yang dilepas secara lokal efektif dan sisanya diserap melalui kulit. - <i>Microneedle</i> polimer ini tidak memiliki toksisitas kulit.

Tabel 1 Berbagai Hasil Percobaan Pembuatan Microneedle dengan Berbagai Macam Polimer

PEMBAHASAN

Mekanisme dari *microneedle* polimer ini adalah ketika memasukkan susunan *microneedle* ke dalam kulit, polimer akan terdegradasi atau larut, melepaskan obat yang dienkapsulasi. *Microneedle* polimer telah diproduksi menggunakan metode *micromolding*. Beberapa metode pencetakan untuk fabrikasi microneedle dengan substrat

polimer yang berbeda telah dilaporkan, termasuk pencetakan injeksi menggunakan cetakan bahan keras (Wang & Jeng, 2009), pengecoran polimer yang dilelehkan ke dalam cetakan karet silikon (Kuo, et al., 2011, Kim, et al., 2012), dan pengecoran larutan *microneedle* menggunakan cetakan silikon (Lee et al., 2011, Lee et al., 2008).

Baru-baru ini, *microneedle* polimer telah dibuat menggunakan *micromolding* berdasarkan metode *polymer melt casting* dan *solvent casting*. *Polymer melt casting* menawarkan keuntungan yaitu biaya yang rendah untuk persiapan cetakan, proses replikasi sederhana, dan akurasi struktural yang tinggi. Oleh karena itu, metode ini cocok untuk fabrikasi *microneedle* untuk prototipe dan massa yang pembuatannya cepat. Namun, suhu tinggi dalam proses fabrikasi pada metode ini membatasi kapasitas untuk membungkus obat-obatan di dalam *microneedle*. Untuk mengatasi keterbatasan ini dikembangkan metode *solvent casting* yang menyediakan fabrikasi pada suhu kamar dengan biaya pembuatan yang murah (Fukushima, et al., 2011; Sullivan, et al., 2010; Sullivan, et al., 2008). Larutan polimer berair yang mengandung obat itu diaplikasikan pada cetakan PDMS (polydimethylsiloxane) dan dikeringkan pada suhu kamar untuk menghilangkan denaturasi termal. Keterbatasan dari metode pengecoran pelarut konvensional adalah kurangnya kekuatan mekanik dari *microneedle* karena pembentukan pori akibat pengisian larutan polimer hanya dari bagian atas dari cetakan jarum. Langkah tambahan seperti sentrifugasi telah dikembangkan untuk mendapatkan *microneedle* polimer dengan bentuk yang tepat dan memiliki kekuatan mekanik yang cukup kuat untuk

menembus kulit (Lee, et al., 2008; Garland, et al., 2012a; Donnelly, et al., 2009; Garland, et al., 2012b).

Kemudian dilakukan juga evaluasi kekuatan kegagalan *microneedle* untuk mengetahui apakah *microneedle* ini cukup kuat untuk menembus lapisan kulit. Kekuatan mekanik *microneedle* dapat dilemahkan oleh obat yang dikemas dalam *microneedle* karena obat secara mekanis lebih lemah daripada polimer. Rasio panjang dan diameter jarum yang setara dan sesuai harus dipertimbangkan sebagai faktor penting yang menentukan mode kegagalan mekanik *microneedle* polimer (Park & Prausnitz., 2010).

Karena polimer memiliki sifat mekanis yang lebih lemah dibandingkan dengan logam, silikon, dan kaca, *microneedle* polimer membutuhkan desain yang sesuai untuk dimasukkan ke dalam kulit. Pemasukan *microneedle* dan obat yang berhasil dapat dicapai dengan membuat jarum dengan ujung yang tajam, dengan kekuatan mekanik yang cukup, dan dengan panjang yang cukup untuk mengatasi deformasi kulit yang terjadi sebelum insersi (Lee et al., 2013). Untuk mengetahui bentuk *microneedle* yang telah dibuat, dilakukan analisis dengan menggunakan TA-XT2 Texture Analyzer (Stable Microsystems / Surrey, Haslemere, UK) atau perangkat

lunak Zencore dalam Carl Zeiss dan Axio Imager serta perangkat lunak pengolah gambar dan analisis (AxioVision, Rel. 49.1). Hasil untuk *microneedle* yang dibuat dengan penambahan prosedur sentrifugasi adalah seragam dalam ukuran dan bentuk, dengan bentuk melingkar, dan bentuknya ditemukan berbentuk kerucut dengan ujung yang tajam (Zhang, et al., 2018; Kearney, et al., 2016; Mogusala, et al., 2015).

Untuk mengetahui pelepasan obat dari microneedle, dilakukan pengujian pada microneedle dengan polimer PLGA dan PLA (Park et al., 2006). *Microneedle* PLGA mendemonstrasikan pelepasan yang cepat dari calcein dalam beberapa jam. Kemudian CMC ditambahkan pada calcein selama enkapsulasi untuk mengurangi difusi calcein dan mikropartikel PLA dienkapsulasi dalam microneedles menghasilkan pelepasan obat yang lebih lambat yaitu selama beberapa minggu (Kim, et al., 2011; Kim, et al., 2012a). Hal ini menunjukkan bahwa beberapa polimer dapat memberikan efek pelepasan lambat pada beberapa obat.

Analisis farmakokinetik perlu dilakukan karena dapat membantu dalam merancang obat yang mengandung *microneedle* polimer tetapi juga strategi pengiriman obat untuk meningkatkan efek terapeutik. Beberapa jenis obat dan bahan matriks telah dilaporkan hingga saat ini

dengan analisis farmakokinetik dari *microneedle* polimer yang dimuati obat. Hasilnya diketahui bioavailabilitas obat yang diberikan dengan menggunakan *microneedle* polimer cukup baik. Kinetika absorpsi dapat dipengaruhi terutama oleh beberapa parameter seperti dosis total yang dimuat dalam *microneedle* yang dapat larut, laju pelarutan material matriks, dan sifat molekul obat atau degradasi enzimatis obat di kulit. Ketika dosis yang lebih tinggi diberikan dengan *microneedle*, hasilnya dapat menunjukkan tingkat plasma puncak yang lebih rendah (C_{min}) atau lebih tinggi (C_{max}). Hal ini menunjukkan bahwa profil farmakokinetik obat dengan pemberian *microneedle* polimer bergantung pada dosis (Ito, et al., 2008).

Untuk mengetahui penetrasi obat dalam kulit ketika diberikan dengan *microneedle* polimer, perlu dilakukan uji *in vitro* menggunakan kulit hewan uji. Meskipun jumlah air yang tersedia secara *in vitro* adalah secara signifikan lebih tinggi dari pada kondisi kulit *in vivo*, studi pelepasan *in vitro* dapat memberikan informasi yang berguna untuk memilih bahan yang tepat untuk strategi terapeutik dengan *microneedle* (Lee, et al., 2008) dan menilai serapan *in vivo* yang berkaitan dengan hilangnya obat oleh proses metabolisme pada kulit (Ito, et al., 2011).

Microneedle yang telah dibuat dengan menggunakan polimer diuji penyisipannya ke dalam kulit dengan metode kualitatif menggunakan tes penetrasi ke kulit dan metode kuantitatif dengan mengukur perubahan dalam evaporasi air dari kulit (Kalluri & Banga, 2011). Untuk melihat penetrasi *microneedle* terhadap penghalang kulit, pemberian *microneedle* dengan pewarna telah dilakukan dan menunjukkan penetrasi yang baik ke kulit yang diamati oleh studi histologis yang dilakukan menggunakan kulit hewan uji. Pengukuran kuantitatif dilakukan dengan menghitung jumlah titik warna pada kulit dan membandingkannya dengan jumlah *microneedle* (Kim et al., 2012). Beberapa percobaan yang telah dilakukan menunjukkan bahwa *microneedle* polimer ini kuat dan secara efektif menembus kulit *in vitro*, larut dengan cepat untuk melepaskan obat yang dimasukkan (Zhang et.al, 2018; Kearney et.al, 2016; Mogusala et.al, 2015). Kemudian telah dilakukan percobaan pemberian insulin pada anjing dengan *microneedle* polimer chondroitin sulfat yang dapat dijelaskan oleh model 1-kompartemen terbuka dengan proses penyerapan orde pertama, didapat hasil konstanta laju penyerapan ($7.59 \pm 3.93 \text{ h}^{-1}$) dan eliminasi ($1.31 \pm 0.66 \text{ h}^{-1}$), hampir sama dengan nilai injeksi subkutan ($9.72 \pm 5.67 \text{ h}^{-1}$ dan $1.60 \pm 0.45 \text{ h}^{-1}$) (Fukushima, et al., 2010). Jika

waktu paruh dihitung dengan rumus $0.693 /$ konstanta laju penyerapan, hasil waktu paruh penyerapan lebih pendek dari waktu paruh eliminasi yang merupakan hasil yang paling umum. Penurunan obat di dalam tubuh ditentukan terutama oleh disposisi, yang merupakan langkah untuk pembatasan laju. Karena itu, temuan ini mendukung pandangan bahwa biofarmasi *microneedle* yang dilarutkan dengan polimer mungkin dapat menggantikan administrasi injeksi subkutan dan menyediakan metode pemberian obat cepat dengan mengatasi penghalang kulit yang akan membatasi kecepatan absorpsi (Lee, et al., 2013).

Microneedle yang dibuat menggunakan polimer diketahui mempunyai efektivitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan penggunaan obat secara injeksi subkutan ataupun mikroiinjeksi (Machekposthi et.al, 2017). Salah satu hasil percobaan *microneedle* yang dibuat menggunakan polimer Ion Ca^{2+} Alginat-Maltosa dengan kandungan zat aktif insulin menunjukkan fungsi mekanis yang kuat dengan gaya kegagalan tertinggi sekitar $0,41 \text{ N}$ / jarum. *Microneedle* ini juga menunjukkan sifat pembengkakan dan pelarutan yang sangat baik sehingga mudah untuk melarut ke dalam cairan tubuh. Selain itu, enkapsulasi insulin dalam mikroneedle dapat mempertahankan aktivitas

farmakologis yang tinggi dibandingkan dengan rute injeksi subkutan dengan insulin pada dosis yang sama, mengungkapkan efek hipoglikemik berkelanjutan pada tikus diabetes. Hal ini menunjukkan bahwa mikroneedles memiliki aplikasi potensial dalam pengobatan diabetes melalui konsumsi transdermal (Zhang et.al, 2018). Kemudian, dalam studi klinis India, telah dibandingkan pemberian asam traneksamat secara microinjeksi dibandingkan dengan asam traneksamat yang diterapkan oleh *microneedling* dengan polimer PVP dan asam methacrylic pada pasien dengan melasma. Hasil yang didapat adalah kekuatan mekanik *microneedle* 0,6 N yang cukup untuk menembus stratum korneum. Kemudian, 34% dari obat yang dilepas secara lokal memberikan efektivitas yang baik dan sisanya diserap melalui kulit. *Microneedle* polimer ini tidak memiliki toksisitas kulit sehingga aman untuk digunakan. Pasien yang diobati dengan *microneedling* menunjukkan perbaikan yang lebih baik dibandingkan pasien yang diobati dengan mikroinjeksi (Machekposthi et.al, 2017). Para penulis menyimpulkan bahwa *microneedling* memberikan obat lebih merata dan lebih dalam ke kulit (Budamakuntla et.al, 2013; Chandrashekar et.al, 2014; Dhurat et.al, 2013).

Menurut Serrano, et al. (2015), *microneedle* jarang menyebabkan terjadinya

infeksi karena pori-pori yang terbentuk akan secara spontan tertutup sehingga lapisan epidermis akan kembali seperti semula. Pada percobaan yang dilakukan pada microneedle dengan polimer maltosa dilakukan metode trans-epidermal water loss measurement (TEWL) untuk mempelajari pemulihan fungsi penghalang dalam microneedle maltosa yang diberikan pada kulit. Nilai TEWL menurun drastis dalam 5 menit pertama dan perlahan-lahan mencapai nilai semula selama periode 4 jam (Kalluri & Banga, 2011). Kemudian, percobaan pada microneedle dengan polimer CMC dilakukan untuk melihat penutupan kulit dari lubang dengan mengukur perubahan dalam impedansi elektrik kulit (Lee et al., 2011). Hasilnya, lubang di kulit tidak kembali ke nilai sebelum pemberian microneedle selama 24 jam waktu skala penelitian, hal ini menunjukkan lubang tidak tertutup kembali secepat setelah penggunaan microneedle dengan polimer maltosa yang berarti untuk beberapa polimer dapat menyebabkan penutupan pori-pori berlangsung lebih lambat (Lee et al., 2011). Selain itu, berdasarkan percobaan yang telah dilakukan, *microneedle* diketahui dapat mengirimkan berbagai bahan aktif termasuk makromolekul biologis (Ling & Chen, 2016), vaksin (Maaden, et al., 2012), dan molekul kecil (Qiu, et al., 2016).

SIMPULAN

Berdasarkan hasil *article review* mengenai pembuatan *microneedle* polimer yang telah dilakukan menggunakan berbagai macam polimer dengan atau tanpa kandungan zat aktif di dalamnya menunjukkan bahwa *microneedle* polimer merupakan salah satu terobosan baru dalam bidang teknologi farmasi yang mampu memberikan efek terapeutik yang baik pada berbagai macam obat dan berbagai biomolekul seperti vaksin dan hormon, serta dengan harga yang cukup terjangkau dan cara pengaplikasian yang mudah dan nyaman untuk pasien, membuat *microneedle* polimer ini sangat bagus untuk dikembangkan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Rasa syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT karena berkat rahmat serta karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan *article review* ini. Penulis juga mengucapkan terimakasih kepada kedua orangtua yang senantiasa mendukung dan mendoakan, serta kepada dosen mata kuliah metodologi penelitian yang telah memberikan ilmu yang sangat bermanfaat bagi penulis.

DAFTAR PUSTAKA

Boehm, RD, PR Miller, R Singh, A Shah, S Stafslin, J Daniels, RJ Narayan. 2012. Indirect Rapid Prototyping of

Antibacterial Acid Anhydride Copolymer Microneedles. *Biofabrication* 4.

Budamakuntla L., et al. 2013. A Randomised, Open-label, Comparative Study of Tranexamic Acid Microinjections and Tranexamic Acid With Microneedling In Patients With Melasma. *Journal Cutan Aesthet Surg* 6(3):139–143.

Chandrashekar, BS, V Yepuri, V Mysore. 2014. Alopecia Areata – Successful Outcome with Microneedling and Triamcinolone Acetonide. *Journal Cutan Aesthet Surg* 7(1):63–64.

Donnelly, RF., et.al. 2010. Microneedle-mediated Intradermal Nanoparticle Delivery: Potential for Enhanced Local Administration of Hydrophobic Pre-formed Photosensitisers. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 7 : 222 – 231.

Donnelly, RF., et.al. 2009. Processing Difficulties and Instability of Carbohydrate Microneedle Arrays. *Drug Dev Ind Pharm* 35: 1242–1254.

Dhurat R., et al. 2013. A Randomized Evaluator Blinded Study of Effect of Microneedling In Androgenetic Alopecia: A Pilot Study. *International Journal Trichol* 5(1):6–11.

Fukushima, K., et.al. 2011. Two-layered Dissolving Microneedles for Percutaneous Delivery of Peptide/Protein Drugs In Rats. *Pharmacy Res* 28: 7 – 21.

Garland, MJ, E Caffarel-Salvador, K Migalska, AD Woolfson, RF Donnelly. 2012a. Dissolving Polymeric Microneedle Arrays for Electrically Assisted Transdermal Drug Delivery. *Journal Control Release* 159: 52–59.

- Garland, MJ, et.al. 2012b. Influence of Skin Model On In Vitro Performance of Drug-loaded Soluble Microneedle Arrays. *International Journal Pharmacy* 434: 80–89.
- Ito, Y, A Murakami, T Maeda, N Sugioka, K Takada. 2008. Evaluation of Self-Dissolving Needles Containing Low Molecular Weight Heparin (LMWH) In Rats. *International Journal Pharmacy*, 349: 124–129.
- Ito, Y, H Murano, N Hamasaki, K Fukushima, K Takada. 2011. Incidence of Low Bioavailability of Leuprolide Acetate After Percutaneous Administration to Rats by Dissolving Microneedles. *International Journal Pharmacy* 407: 126–131.
- Kalluri, H, and AK Banga. 2011. Formation and Closure of Microchannels In Skin Following Microporation. *Pharm Res* 28: 82–94.
- Kearney, M-C, E Caffarel-Salvador, SJ Fallows, HO McCarthy, RF Donnelly. 2016. Microneedle-mediated delivery of donepezil: Potential for Improved Treatment Options in Alzheimer's Disease. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 103 : 43 – 50.
- Kim, M, B Jung, JH Park. 2012. Hydrogel Swelling as a Trigger to Release Biodegradable Polymer Microneedles In Skin. *Biomaterials* 33: 668–678.
- Kim, SE, JH Lee, HB Kwon, BJ Ahn, AY Lee. 2011. Greater Collagen Deposition With The Microneedle Therapy System Than with Intense Pulsed Light. *Dermatol Surg* 37: 336–341.
- Kim, Y, F Quan, RW Compans, S Kang, MR Prausnitz. 2010. Formulation and Coating of Microneedles with Inactivated Influenza Virus To Improve Vaccine Stability and Immunogenicity. *Journal Control Release* 142(2) : 187 – 195.
- Kolli, CS, and AK Banga. 2008. Characterization of Solid Maltose Microneedles and Their Use for Transdermal Delivery. *Pharm Res* 25: 104–113.
- Kuo, HC, Y Lin, YK Shen, SC Kang. 2011. Invasive PLA Microneedle Fabrication Applied To Drug Delivery Dystem. *International Conference On Mechanical Automation and Control Engineering*, ISSN : 7437–7440.
- Larraneta, E, EM Rebecca, A Lutton, D Woolfson, RF Donnelly. 2016. Microneedle arrays as transdermal and intradermal drug delivery systems: Materials science, manufacture and commercial development. *Materials Science and Engineering* 104 : 1 – 32.
- Lee, J. W., Park, J. H., Prausnitz, M. R. 2008. Dissolving Microneedles for Transdermal Drug Delivery. *Biomaterials* 29: 2113–2124.
- Lee, JW, SO Choi, EL Felner, MR Prausnitz. 2011. Dissolving Microneedle Patch for Transdermal Delivery of Human Growth Hormone. *Small* 7: 531–539.
- Ling, MH., and MC Chen. 2013. Dissolving Polymer Microneedle Patches for Rapid and Efficient Transdermal Delivery of Insulin To Diabetic Rats. *Acta Biomater* 9 : 8952 – 8961.
- Maaden, VDK, W Jiskoot, J Bouwstra. 2012. Microneedle Technologies for Transdermal Drug and Vaccine Delivery. *Journal Control Release* 161: 645 – 655.
- Machekposthi, SA, M Soltani, P Najafizadeh, SA Ebrahimi, P Chen. 2017. Biocompatible Polymer

- Microneedle For Topical/Dermal Delivery of Tranexamic Acid. *Journal of Controlled Release* 261 : 87 – 92.
- McCrudden, MT., 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 : 71 – 80.
- Mogusala, NR, VR Devadasu, and RK Venisetty. 2015. Fabrication of Microneedle Molds and Polymer Based Biodegradable Microneedle Patches : A Novel Method. *American Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, ISSN 2349-7211.
- Park, JH, and MR Prausnitz. 2010. Analysis of Mechanical Failure of Polymer Microneedles by Axial Force. *Journal Korean Phys Soc* 56: 1223–1227.
- Qiu, YQ., et.al. 2016. Systemic Delivery of Artemether by Dissolving Microneedles. *International Journal Pharmacy* 508: 1 – 9.
- Raphael, AP, TW Prow, ML Crichton, X Chen, GJ Fernando, MA Kendall. 2010. Targeted, Needle-free Vaccinations In Skin Using Multilayered, Densely-packed Dissolving Microprojection Arrays. *Small* 6 : 1785–1793.
- Serrano, G., et.al. 2015. Microneedling Dilates The Follicular Infundibulum and Increases Transfollicular Absorption of Liposomal Sepia Melanin. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 8 : 313 – 318.
- So, J, H Park, SS Lee, D Kim, S Shin, and C Cho. 2009. Effect of Microneedle On The Pharmacokinetics of Ketoprofen from Its Transdermal Formulations. *Drug Delivery* 16(1) : 52 – 56.
- Sullivan, SP., et.al. 2010. Dissolving Polymer Microneedle Patches for Influenza Vaccination. *National Med* 16: 915–920.
- Sullivan, SP, N Murthy, MR Prausnitz. 2008. Minimally Invasive Protein Delivery with Rapidly Dissolving Polymer Microneedles. *Adv Mater* 20 : 933.
- Stahl, J, M Wohler, M Kietmann. 2012. Microneedle Pretreatment Enhances The Percutaneous Permeation of Hydrophilic Compounds with High Melting Points. *BMC Pharmacology and Toxicology* 13 (5) : 1 – 7.
- Wang, MW, and JH Jeng. 2009. Optimal Molding Parameter Design of PLA Micro Lancet Needles Using the Taguchi Method. *Polym-Plast Technol* 48 : 730–735.
- Yang, G, M He, S Zhang, M Wu, and Y Gao. 2017. An acryl resin-based swellable microneedles for controlled release intradermal delivery of granisetron [Online]. Tersedia di <http://www.tandfonline.com/loi/iddi20> . [Diakses pada tanggal 18 Juni 2018].
- Zhang, Y, G Jiang, W Y, D Liu, B Xu. 2018. Microneedles fabricated from alginate and maltose for transdermal delivery of insulin on diabetic rats. *Material Science & Engineering C : Materials for Biological Application* [Online]. Tersedia di <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29407146>. [Diakses pada tanggal 3 Juni 2018].