

Article Review: Formulasi dan Evaluasi *Microneedle* Mukoadhesif *Buccal* dengan Berbagai Metode Pembuatan

Kania Nurul Aini, Aliya Azkia Zahra, Lina Maisa Sabrina, Verin Sakinah Maulida, Iqbal Zulqifli, Muthia Rafifa, Hasan Etanov Putra

Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Singaperbangsa Karawang
Email: 2210631210009@student.unsika.ac.id

Abstrak

Sistem penghantaran obat menggunakan *microneedle* mukoadhesif *buccal* menawarkan teknologi inovatif untuk mengirimkan obat secara minimal invasif melalui mukosa buccal. Dalam 10 tahun terakhir, berbagai metode pembuatan, seperti ablasi laser, pencetakan 3D, dan fotolitografi, telah menghasilkan peningkatan akurasi dan efisiensi struktur *microneedle*. Formulasi berbahan polimer seperti HPMC dan karbopol terbukti memberikan kekuatan adhesi tinggi, mendukung retensi obat yang lebih baik pada mukosa. Polimer alami seperti asam hialuronat dan kitosan berperan dalam hidrasi mukosa serta pelepasan obat yang terkontrol. Penelitian menunjukkan ukuran *microneedle* yang tepat berkontribusi terhadap efisiensi penetrasi dan pelepasan obat, dengan durasi pelepasan yang dapat disesuaikan dari hitungan menit hingga beberapa hari. Selain itu, formulasi tertentu mampu menghasilkan pelepasan obat dari hitungan menit hingga beberapa hari, tergantung kebutuhan terapi. *Microneedle* mukoadhesif *buccal* sangat efektif dalam pengobatan lokal, seperti ulkus oral, dan juga dapat memberikan efek terapeutik sistemik yang signifikan. Dengan kemampuan penghantaran obat yang presisi, efisiensi tinggi, dan minim rasa sakit, sistem ini memberikan alternatif yang menjanjikan untuk meningkatkan kenyamanan pasien. Perkembangan teknologi pembuatan dan formulasi terus membuka peluang aplikasi yang lebih luas dalam berbagai kondisi klinis, menjadikan *microneedle* mukoadhesif buccal sebagai solusi unggulan untuk terapi obat masa depan.

Kata Kunci: *Buccal*, *Microneedle*, Mukoadhesif

Abstract

Drug delivery systems using buccal mucoadhesive microneedles offer an innovative technology to deliver drugs in a minimally invasive manner through the buccal mucosa. In the past 10 years, various manufacturing methods, such as laser ablation, 3D printing, and photolithography, have resulted in improved accuracy and efficiency of microneedle structures. Formulations based on polymers such as HPMC and carbopol are proven to provide high adhesion strength, supporting better drug retention on the mucosa. Natural polymers such as hyaluronic acid and chitosan play a role in mucosal hydration as well as controlled drug release. Research shows the right microneedle size contributes to the efficiency of drug penetration and release, with the duration of release customizable from minutes to several days. In addition, certain formulations are capable of producing drug release from minutes to days, depending on therapeutic needs. Buccal mucoadhesive microneedles are highly effective in localized treatment, such as oral ulcers, and can also provide significant systemic therapeutic effects. With precise drug delivery capabilities, high efficiency, and minimal pain, these systems provide a promising alternative to improve patient comfort. Developments in manufacturing and formulation technology continue to open up wider application opportunities in various clinical conditions, making buccal mucoadhesive microneedles a superior solution for future drug therapy.

Keywords: Buccal, Microneedle, Mucoadhesive

PENDAHULUAN

Microneedle merupakan perangkat medis berukuran mikro (25-2.000 μm) dengan ujung yang sangat tajam. Perangkat ini diformulasikan dengan obat-obatan dan dirancang untuk menembus lapisan *stratum korneum* kulit secara langsung. *Desain microneedle* memungkinkan pengiriman obat secara transdermal tanpa mengaktifkan reseptor nyeri yang terletak di lapisan dermis [1].

Microneedle dapat menembus lapisan *stratum korneum* untuk membentuk mikrokanal sebagai jalur pengiriman obat transdermal. Proses ini dilakukan tanpa mengganggu serat saraf dan pembuluh darah yang terletak di lapisan epidermis dan dermis. Sebagai hasilnya, efisiensi pengiriman obat dapat ditingkatkan secara optimal, serta jenis obat yang diangkut oleh *transdermal drug delivery* (TDD) dapat meningkat secara signifikan tanpa rasa sakit dan cara invasif minimal. Dengan keunggulan efisiensi tinggi, invasif minimal serta tidak menimbulkan rasa sakit, sistem *microneedle* dianggap sebagai pilihan yang menjanjikan dalam berbagai aplikasi transdermal/transmukosa [2].

Selain aplikasi transdermal/transmukosa, rute pemberian obat melalui *buccal* telah diteliti selama beberapa dekade sebagai tempat penyerapan obat untuk mencapai sistemik sirkulasi sebagai alternatif dari oral konvensional atau rute

intravena yang lebih efisien [3]. Epitel *buccal*, yang terletak di sisi mukosa bagian dalam pipi, bersama dengan epitel sublingual, memiliki karakteristik tidak berkeratin yang membedakannya dari daerah lain di rongga mulut. Sebagai epitel bertingkat dengan ketebalan sekitar 400-700 μm dan terdiri dari sekitar 40-50 lapisan sel, epitel *buccal* ini menyediakan luas permukaan sekitar 50 cm^2 , yang memungkinkan permeasi molekul kecil konvensional dengan berat molekul rendah [4].

Dalam perkembangan terbaru, konsep *microneedle* mukoadhesif *buccal* semakin menarik perhatian. *Microneedle* mukoadhesif *buccal* merupakan sistem pengiriman obat yang menggunakan jarum mikro untuk menembus membran mukosa dengan cara yang minim invasif dan tanpa rasa sakit. Sistem ini dirancang untuk meningkatkan adhesi pada permukaan mukosa, memungkinkan pengiriman obat secara efektif ke area target, seperti dalam pengobatan penyakit mulut atau kondisi oral lainnya [5].

Dalam penelitian terbaru yang dilakukan oleh Cheng et al., *patch microneedle* mukoadhesif *buccal* yang terdiri dari lapisan atas mukoadhesif dan lapisan jarum mikro telah menunjukkan kemampuan penetrasi yang baik ke dalam jaringan mukosa, serta pelepasan obat yang berkelanjutan selama beberapa hari. *Patch microneedle* juga mampu memberikan dosis obat makromolekul yang relevan secara sistemik, cepat, dan tanpa rasa

sakit melalui penyisipan ke mukosa [6]. Hal tersebut memberikan peluang besar untuk aplikasi obat-obatan yang membutuhkan penghantaran cepat atau untuk pasien yang kesulitan menggunakan rute oral atau injeksi [7].

Pada proses pembuatan *microneedle*, metode pembuatan *microneedle* terus berkembang dengan berbagai metode pembuatan seperti Ablasi Laser, Pencetakan 3D, Fotolitografi, Mikrostereolitografi (μ SL), *Continuous Liquid Interface Production* (CLIP), dan *Two-photon polymerization* (TPP), yang bertujuan untuk meningkatkan akurasi dan kualitas dari struktur *microneedle* [2].

Review artikel ini dibuat untuk mengetahui hasil dari penelitian-penelitian yang telah dilakukan mengenai formulasi dan evaluasi *microneedle* mukoadhesif *buccal* khususnya pada pengaruh formulasi terhadap evaluasi yang dilakukan, yaitu ukuran *microneedle*, kekuatan adhesi, dan durasi pelepasan obat. Selain itu, *review* artikel ini juga mengevaluasi peran mukoadhesif dalam meningkatkan efisiensi penghantaran obat dan stabilitas formulasi.

Dengan tinjauan ini, diharapkan dapat diperoleh pemahaman yang lebih mendalam mengenai teknologi *microneedle*, khususnya *microneedle* mukoadhesif *buccal* dengan berbagai metode pembuatan, sebagai salah satu solusi inovatif dalam sistem penghantaran obat yang lebih efektif dan efisien.

METODE

Strategi Pencarian

Metode yang digunakan pada *article review* ini adalah dengan melakukan studi pustaka secara elektronik melalui Google Scholar yang berkaitan dengan "*Microneedle Mukoadhesif*", "*Formulation Microneedle Mucoadhesive Buccal*", dan "*Microneedle Mucoadhesive Buccal*". Dari 260 jurnal internasional yang didapatkan, digunakan 9 jurnal yang isinya memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Data yang diperoleh berdasarkan hasil studi pustaka secara elektronik diseleksi berdasarkan kriteria inklusi, yaitu: macam-macam metode pembuatan *microneedle*, formulasi *microneedle* mukoadhesif *buccal*, evaluasi dan hasil yang didapatkan dari hasil pembuatan dan pengujian *microneedle* mukoadhesif *buccal*, juga dipublikasikan pada 10 tahun terakhir (2014-2024). Kriteria eksklusi, yaitu: *microneedle* yang bukan merupakan *microneedle* mukoadhesif *buccal*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Microneedle mukoadhesif *buccal* merupakan teknologi inovatif dalam penghantaran obat, yang memungkinkan penghantaran obat secara langsung melalui lapisan mukosa dengan menggunakan

microneedle yang melekat pada permukaan mukosa. *Microneedle* ini menciptakan mikroanal yang memungkinkan obat untuk terpenetrasi secara efisien tanpa menyebabkan rasa sakit yang signifikan [2].

Berbagai metode pembuatan *microneedle* digunakan dalam pengembangan *microneedle* transdermal mukoadhesif, seperti metode pembuatan Ablasi Laser, Pencetakan 3D, Fotolitografi, Mikrostereolitografi (μ SL), *Continuous Liquid Interface Production* (CLIP), dan *Two-photon polymerrization* (TPP), yang bertujuan untuk meningkatkan akurasi dan kualitas dari struktur *microneedle* [2].

Metode ablasi laser, dibuat dengan menggunakan teknik pemanfaatan laser berdurasi singkat, antara 10 hingga 100 nanodetik untuk mengukir cetakan jarum mikro pada substrat [8]. Pencetakan 3D, dibuat dengan menggunakan model desain cetakan dengan bantuan komputer virtual (CAD) untuk membuat objek fisik melalui susunan lapisan yang berurutan, sehingga memungkinkan produksi struktur yang cepat dan tepat, dan bagian dengan tingkat kerumitan yang berbeda-beda tidak dapat dicapai dengan teknik konvensional [9,10]. Fotolitografi dibuat dengan cetakan geometri *microneedle* yang diinginkan dibuat menggunakan epoksi SU-8 dengan rasio aspek tinggi fotoreolis atau struktur master poliuretan untuk membentuk PDMS (polidimetilsiloksan), untuk memproduksi *microneedle* silikon atau

microneedle pelarutan/hidrogel dengan membuat cetakan terbalik berdasarkan struktur *microneedle*. Mikrostereolitografi (μ SL) dibuat berdasarkan fotopolimerisasi resin cair menggunakan sumber cahaya seperti radiasi UV dan proses pengontrolan ruang untuk memproduksi objek 3D. *Continuous Liquid Interface Production* (CLIP) membuat objek *microneedle* melalui fotopolimerisasi resin fotoreaktif menggunakan cahaya yang dipantulkan dari chip *digital light processing* (DLP) umum dan metode *Two-photon polymerrization* (TPP), dibuat dengan manufaktur aditif yang canggih dengan resolusi sekitar 100 nm [11,12].

Metode Pembuatan Fotolitografi

Metode fotolitografi merupakan metode pembuatan *microneedle*, di mana cetakan geometri *microneedle* dibuat menggunakan epoksi SU-8 dengan rasio aspek tinggi fotoreolis atau struktur master poliuretan untuk membentuk PDMS (polidimetilsiloksan) yang darinya replikasi *microneedle* polimer biodegradable terbentuk [13]. Metode ini digunakan untuk memproduksi *microneedle* silikon atau *microneedle* pelarutan/hidrogel dengan membuat cetakan terbalik berdasarkan struktur *microneedle* [14]. Tabel 1 dan Tabel 2 berikut ini merupakan penjabaran dari penelitian yang telah dilakukan mengenai formulasi dan evaluasi *microneedle* mukoadhesif *buccal* dengan metode pembuatan fotolitografi.

Berdasarkan Tabel 1 dan 2, *microneedle* dibuat dengan metode pembuatan fotolitografi mengandung zat aktif *triamcinolone acetonide* yang berfungsi untuk pengobatan stomatitis aftosa. *Microneedle* tersebut mempunyai ukuran 300 µm, sehingga mampu memberikan pelepasan obat triamcinolone acetodine kedalam mukosa mulut dengan rasa sakit yang minimal dan penghantaran obat segera setelah *patch microneedle* digunakan [15].

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, digunakan 4 macam formulasi dengan perbandingan polimer HPMC dan Carbopol yang berbeda pada setiap formulasinya guna mengukur rasio keberhasilan penetrasi obat triamcinolone acetonide kedalam kulit dan menguji kekuatan adhesi *patch microneedle* yang dihasilkan. Pada formulasi 1 konsentrasi HPMC yang digunakan sebesar 6% dan tidak dikombinasikan dengan carbopol. Kemudian pada formulasi 2, digunakan konsentrasi HPMC sebesar 5,33% dengan kombinasi carbopol sebesar 0,67%. Selanjutnya pada formulasi 3, digunakan HPMC dengan konsentrasi sebesar 5% dengan kombinasi carbopol sebesar 1%, dan pada formulasi 4 digunakan HPMC dengan konsentrasi sebesar 4,5% yang dikombinasikan dengan carbopol sebesar 1,2% [15].

Tabel 1. Formulasi *Microneedle* Mukoadhesif *Buccal* Dengan Metode Pembuatan Fotolitografi

Formulasi				
No	Bahan	Fungsi		Sitasi
1	Triamcinolone Acetonide	Zat	Aktif,	Woo <i>et al.</i> , 2018
	Glycerol	sebagai antiinflamasi		
	HPMC	Pengental Polimer		
	Carbopol	Polimer		
	Etanol	Pelarut		
	Air Suling	Pelarut		

Tabel 2. Evaluasi *Microneedle* Mukoadhesif *Buccal* Dengan Metode Pembuatan Fotolitografi

Evaluasi				
No	Ukuran	Uji Adhesi	Waktu Pelepasan	Sitasi
1.	300 µm	1,69±0,59 Nmm/cm ² (10 detik), meningkat 3,3 kali setelah 5 menit	5 menit	Woo <i>et al.</i> , 2018

Hasil penelitian didapatkan alasan penggunaan polimer HPMC pada pembuatan *patch microneedle*, karena HPMC merupakan polimer yang paling banyak digunakan karena sifat adhesinya yang kuat dan tingkat hidrasi yang tinggi dalam air. Kemudian, pada formulasi dengan konsentrasi polimer carbopol tinggi mampu meningkatkan kekuatan adhesi sehingga meningkatkan bioavailabilitas obat. Sehingga, *patch microneedle* memiliki kekuatan melekat pada

mukosa oral sebesar $1,69 \pm 0,59$ Nmm/cm² dapat memberikan lebih banyak obat secara efisien dalam jangka waktu singkat, yaitu 42 % selama 5 menit. Selain itu, seiring dengan bertambahnya komposisi polimer HPMC pada lapisan perekat, maka dapat meningkatkan keberhasilan penetrasi obat kedalam kulit sebesar 90% [15].

Metode Pembuatan Mikrostereolitografi (μSL)

Mikrostereolitografi (μSL) telah banyak digunakan dalam produksi perancah jaringan, saluran pemandu saraf, dan stent kardiovaskular di biomedis dan rekayasa jaringan. Pembuatan objek tiga dimensi menggunakan metode μSL, yaitu berdasarkan fotopolimerisasi resin cair menggunakan sumber cahaya seperti radiasi UV dan proses pengontrolan ruang untuk memproduksi objek tiga dimensi. Cetakan panggung dan sinar laser atau proyektor cahaya digital secara tepat dikontrol oleh komputer sehingga cahaya menyala di permukaan resin. Lapisan demi lapisan dibuat di permukaan cetakan membentuk struktur tiga dimensi berukuran mikrometer dengan presisi tinggi [16]. Tabel 3 berikut ini merupakan penjabaran dari penelitian yang telah dilakukan mengenai formulasi dan evaluasi *microneedle* mukoadhesif *buccal* dengan metode pembuatan Mikrostereolitografi (μSL).

Tabel 3. Formulasi *Microneedle* Mukoadhesif *Buccal* Dengan Metode Pembuatan Mikrostereolitografi (μSL)

Formulasi			
No	Bahan	Fungsi	Sitasi
1.	5-Flurouracil	Zat Aktif, sebagai antikanker	Matta <i>et al.</i> , 2023
	Na-CMC	Polimer	
	Natrium Alginat	Polimer	
	PEG-400	Plasticizer	

Tabel 4. Evaluasi *Microneedle* Mukoadhesif *Buccal* Dengan Metode Pembuatan Mikrostereolitografi (μSL)

Evaluasi				
No	Ukuran	Uji Adhesi	Waktu Pelepasan	Sitasi
1.	562 ± 11.6 μm	0,092 N	15 menit	Matta <i>et al.</i> , 2023

Berdasarkan Tabel 3 dan 4, *microneedle* mengandung zat aktif 5-Fluorouracil yang berfungsi sebagai antikanker pada pengobatan karsinoma oral. Pada formulasinya, digunakan bahan Na-CMC, Sodium Alginat, dan PEG 400 sebagai bahan untuk membuat *microneedle* [17].

Hasil didapatkan kombinasi polimer Na-CMC dan Natrium Alginat, menghasilkan *patch* dengan kekuatan mekanis yang cukup untuk dimasukkan kedalam jaringan bukal. Kekuatan mekanis 0,092 N per jarum memungkinkan penetrasi hingga kedalaman 120 μm didalam mukosal. Dengan kekuatan mekanis tertentu, *microneedle* dapat masuk kedalam mukosa mulut, membentuk beberapa saluran kecil, dan kemudian larut kedalam

cairan untuk melepaskan obat [21]. *Patch microneedle* yang dihasilkan berukuran $562 \pm 11,6 \mu\text{m}$ sehingga mampu memberikan pelepasan obat 5-Fluorouracil kedalam jaringan mukosa bukal dengan pelepasan 100% dicapai dalam waktu 15 menit. Sehingga, *patch microneedle* yang mengandung 5-Fluorouracil dapat digunakan sebagai terapi lokal terhadap karsinoma oral [17].

Metode Pembuatan Ablasi Laser

Ablasi Laser merupakan metode pembuatan *microneedle*, yang mana pada pembuatannya memanfaatkan laser berdurasi sangat singkat, antara 10 hingga 100 nanodetik, untuk mengukir cetakan jarum mikro pada substrat. Keunggulan metode ini adalah kemampuannya menghasilkan jarum mikro dengan sifat mekanik yang baik, termasuk kekuatan tarik yang tinggi. Proses ablasi laser sendiri relatif sederhana, cepat, dan ekonomis. Dengan menggunakan pemotong laser CO₂, kedalaman dan bentuk jarum dapat diatur sesuai kebutuhan. Setelah cetakan siap, bahan seperti polidimetilsiloksan (PDMS) dapat dicetak untuk menghasilkan *patch microneedle* yang siap digunakan dalam pengiriman obat [8]. Tabel 5 berikut ini merupakan penjabaran dari penelitian-penelitian yang telah dilakukan mengenai formulasi dan evaluasi *microneedle* mukoadhesif *buccal* dengan metode pembuatan Ablasi Laser.

Berdasarkan tabel 5 dan 6, terdapat dua penelitian yang pada pembuatan

microneedle nya menggunakan metode pembuatan Ablasi Laser. *Microneedle* mengandung bahan aktif Lidokain yang berfungsi sebagai anastesi topikal pada mukosa mulut. Dengan menggunakan 3 jenis polimer dan humektan pada formulasinya, Zhu et al., menghasilkan *microneedle* dengan ukuran 686 μm . Kombinasi polimer CMC-Na dan PVA pada formulasi membentuk ikatan hidrogen yang kuat sehingga menghasilkan *microneedle* dengan kekuatan adhesi 63 N dengan daya serap yang tinggi. Formulasi yang dibuat juga menghasilkan *microneedle* yang memberikan waktu pelepasan lidokain yang cepat, yaitu 3 menit dibandingkan dengan krim konvensional kedalam mukosa oral [18].

Tabel 5. Formulasi *Microneedle* Mukoadhesif *Buccal* Dengan Metode Pembuatan Ablasi Laser

Formulasi			
No	Bahan	Fungsi	Sitasi
1.	Lidokain	Zat Aktif,	Zhu et al., 2022
	Hidroklorida	sebagai anastesi	
	Asam Hialuronat	Polimer	
	PVA	Polimer	
	CMC-Na	Polimer	
	Gliserin	Humektan	
	Air Suling	Pelarut	
2.	Triamcinolone	Zat Aktif,	Cheng et al., 2023
	Acetonide	sebagai antiinflamasi	
	Fibroin Sutra	Polimer	
	Asam Tanat	Polimer	
	Air Suling	Pelarut	

Tabel 6. Evaluasi *Microneedle* Mukoadhesif *Buccal* Dengan Metode Pembuatan Ablasi Laser

Evaluasi				
No	Ukuran	Uji Adhesi	Waktu Pelepasan	Sitasi
1.	686 μm	63 N	3 menit	Zhu <i>et al.</i> , 2022
2.	670 μm	37,74 kPa	88,37% dalam 7 hari	Cheng <i>et al.</i> , 2023

Berdasarkan penelitian yang dilakukan, *microneedle* dibuat dengan zat aktif Triamcinolone acetonide yang berfungsi sebagai antiinflamasi pada penyakit fibrosis submukosa oral [5]. Berdasarkan formulasinya, *microneedle* dibuat dengan kombinasi polimer Fibroin Sutra dan Asam Tanat dengan tujuan membentuk *microneedle* yang memiliki adhesi yang kuat dan tahan basah, juga mencegah adhesi ke jaringan yang lainnya. Hasil *microneedle* diperoleh berukuran 670 μm sehingga memungkinkan pelepasan obat lebih lama, penetrasi yang lebih dalam, dan memastikan pengiriman obat yang efektif ke lokasi lesi fibrosis submukosa oral. Selain itu, kombinasi polimer yang digunakan juga menunjukkan *patch microneedle* mempunyai kekuatan adhesi yang kuat, yaitu 37,74 kPa dan memberikan waktu pelepasan triamcinolone berkelanjutan 88,37% dalam 7 hari. Hasil penelitian Cheng *et al.*, juga membuktikan bahwa *patch microneedle* dapat dibuat guna meningkatkan adhesi kulit dan dapat

digunakan untuk pelepasan obat yang berkelanjutan [5].

Metode Pembuatan Pencetakan 3D

Pencetakan 3D merupakan metode pembuatan *microneedle* yang dibuat dengan menggunakan model desain cetakan dengan bantuan virtual (CAD) untuk membuat objek fisik melalui susunan lapisan yang berurutan, sehingga memungkinkan produksi struktur yang cepat dan tepat, dan bagian dengan kerumitan yang berbeda-beda tidak dapat dicapai dengan teknik konvensional [9,10].

Teknologi pencetakan tiga dimensi berkontribusi pada fabrikasi objek dengan kompleksitas tinggi dengan cara yang cepat dan hemat biaya. Menariknya, penggunaan teknik fotopolymerisasi vat, seperti stereolitografi (SLA) dan pemrosesan cahaya digital (DLP), telah digunakan untuk membuat *microneedle* [19]. Tabel 7 dan 8 berikut ini merupakan penjabaran dari penelitian-penelitian yang telah dilakukan mengenai formulasi dan evaluasi *microneedle* mukoadhesif *buccal* dengan metode pembuatan Pencetakan 3D.

Tabel 7. Formulasi *Microneedle* Mukoadhesif *Buccal* Dengan Metode Pembuatan Pencetakan 3D

Formulasi				
No	Bahan	Fungsi		Sitasi
1.	Betamethasone 21-	Zat sebagai antiinflamasi	Aktif,	Guo <i>et al.</i> , 2023

	phosphate sodium (BSP)	dan penyembuhan luka	
	Betamethasone 17,21-dipropionate (BDP)	Zat Aktif, sebagai antiinflamasi dan penyembuhan luka	
	Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)	Polimer	
	Asam Hialuronat (HA)	Polimer	
	Air Suling	Pelarut	
2.	Triamcinolone Acetonide	Zat Aktif, sebagai antiinflamasi	Qu <i>et al.</i> , 2023
	Polisakarida Bletilla Striata (BSP)	Polimer	
	Polidopamin (PDA)	Eksipien	
	Asam Hialuronat	Polimer	
3.	Deksametason	Zat Aktif, sebagai antiinflamasi	Wan <i>g et al.</i> , 2022
	Vitamin C	Zat Aktif, sebagai penyembuhan luka	
	Tetrakain Hidroklorida	Zat Aktif, sebagai anestesi lokal	
	Asam Hialuronat Aquadestilata	Polimer	
	Gelatin	Pelarut	
	Pati	Polimer	
4.	Betametason	Zat Aktif, sebagai antiinflamasi	Men <i>g et al.</i> , 2023
	Asam Hialuronat Metakrilolil	Polimer	
	Asam Hialuronat PVP	Polimer	

	PVA	Polimer
5.	Deksametason	Zat Aktif, sebagai antiinflamasi
	Asam Hialuronat	Polimer
	Hidroksipropil trimetil immonium klorida	Polimer
	Kitosan	Polimer

Berdasarkan penelitian yang dilakukan, *microneedle* dibuat dengan zat aktif Betamethasone (BSP dan BDP) yang berfungsi sebagai antiinflamasi dalam penyembuhan ulkus oral. Pada formulasinya, digunakan Asam Hialuronat digunakan sebagai polimer untuk membuat *patch microneedle* yang cepat larut sehingga meningkatkan penghantaran BSP-BDP untuk penyembuhan ulkus oral. Hasil didapatkan *patch microneedle* berukuran lebar 300 µm dan tinggi 700 µm, sehingga mampu memberikan penyisipan pada mukosa hingga kedalaman 207 ± 3 µm dan memberikan waktu pelepasan obat 3 menit untuk penyembuhan ulkus oral [20].

Tabel 8. Evaluasi *Microneedle* Mukoadhesif *Buccal* Dengan Metode Pembuatan Pencetakan 3D

Evaluasi				
No	Ukuran	Uji Adhesi	Waktu Pelepasan	Sitasi
1.	Lebar: 300 µm,	-	3 Menit	Guo <i>et al.</i> , 2023

	tinggi:			
	700 μm			
2.	Lebar: -	3 menit	Qu <i>et al.</i> ,	2023
	300 μm ,			
	tinggi:			
	700 μm			
3.	Lebar :	- 10 detik	Wang <i>et al.</i> ,	2022
	200 μm ,			
	tinggi:			
	350 μm			
4.	Lebar: 0,35 N	3 jam	Meng <i>et al.</i> ,	2023
	200 μm ,			
	Tinggi:			
	480 μm			
5.	430 μm	- 2 menit	Zeng <i>et al.</i> ,	2023

Microneedle dengan zat aktif Triamcinolone acetonide yang berfungsi sebagai antiinflamasi pada penyakit mukositis oral [21]. Berdasarkan formulasinya, Asam Hialuronat digunakan sebagai polimer karena dapat meningkatkan penghantaran obat molekul kecil yang larut kedalam mukosa mulut dan melindungi lapisan perekat dari gerakan mulut dan air liur. Selain itu, dalam formulasinya digunakan kombinasi polimer Asam Hialuronat dan Polisakarida Bletilla Striata (BSP) untuk meningkatkan efek terapeutik obat. Asam Hialuronat dengan berat molekul rendah dapat meningkatkan kekuatan

mekanis ujung jarum mikro, dan dikombinasikan dengan BSP guna penyembuhan luka secara maksimal. Kemudian, pada formulasinya juga digunakan polidopamin (PDA) sebagai eksipien pembawa obat yang sangat baik, sehingga bisa meningkatkan bioavailabilitas triamcinolone acetonide sebagai pengobatan mukositis oral. Hasil didapatkan *microneedle* berukuran lebar 300 μm dan tinggi 700 μm , sehingga dapat menembus lapisan mukosa hingga kedalaman $418 \pm 3 \mu\text{m}$ untuk melepaskan triamcinolone acetonide selama 3 menit untuk mengobati mukositis oral [21].

Kemudian, *microneedle* dibuat dengan zat aktif deksametason, vitamin c, dan tetrakain hidroklorida berfungsi sebagai antiinflamasi, penyembuhan luka, dan anastesi pada pengobatan ulkus oral. Berdasarkan formulasinya, digunakan polimer Asam Hialuronat yang berfungsi untuk mempercepat pelarutan obat sehingga memungkinkan pelepasan dan distribusi obat yang dimuat sebelumnya dari *patch microneedle* langsung ke dasar lesi yang mengalami ulserasi untuk efek terapeutik yang dipercepat. Selain itu, sifatnya dapat menahan air sehingga cocok untuk diaplikasikan di lingkungan yang lembab seperti rongga mulut. Hasil *patch microneedle* kemudian diperoleh berukuran lebar 200 μm dan tinggi 350 μm , memiliki kekuatan mekanis yang cukup untuk menembus pseudomembran yang menutupi ulkus oral secara efektif. Selanjutnya, *patch microneedle* mampu larut

sepenuhnya dalam waktu 10 detik dan dengan cepat melepaskan deksametason, vitamin C, dan tetrakain ke dalam lesi yang mengalami ulserasi [22].

Microneedle dibuat dengan zat aktif Lidokain, berfungsi sebagai antiinflamasi pada pengobatan mukosa oral [23]. Berdasarkan formulasinya, PVP digunakan karena dapat meningkatkan kekuatan *microneedle*. Kemudian, polimer Asam Hialuronat Metakrilol dan Asam Hialuronat digunakan guna meningkatkan kelarutan obat sehingga memungkinkan pelepasan dan distribusi obat yang dimuat. Selain itu, kombinasi polimer Asam Hialuronat Metakrilol membuat *patch microneedle* dapat memberikan pelepasan betametason secara bertahap selama 3 jam dengan konsentrasi yang stabil didalam darah. Hasil didapatkan *patch microneedle* memiliki ukuran lebar 200 μm dan tinggi 480 μm dengan kombinasi polimer tersebut menghasilkan *patch microneedle* yang memiliki kekuatan 0,35 N sehingga dapat menembus kutikula mukosa dengan cepat untuk mencapai penghantaran obat transmukosa, minimal invasif, dan dapat secara langsung memberikan obat ke selsel lapisan basal mukosa dan jaringan ikat di dekatnya melalui penghalang fisiologis epitel mukosa [23].

Selanjutnya, dilakukan penelitian dengan pembuatan *microneedle* yang mengandung zat aktif deksametason yang

berfungsi sebagai antiinflamasi pada pengobatan ulkus oral [24]. Pada formulasinya, digunakan polimer Asam Hialuronat karena dapat meningkatkan stabilitas penghantaran obat, meningkatkan permeabilitas obat, dan mempercepat penyembuhan luka di rongga mulut. Selain itu, asam hialuronat memiliki daya rekat mukosa yang sangat baik sehingga memungkinkan bertindak sebagai penghalang dalam lapisan hidrasi pelindung yang terbentuk pada permukaan luka ulkus, melindungi permukaan luka, dan mengisolasi rangsangan eksternal dari ujung saraf di jaringan mukosa untuk menghilangkan rasa sakit dan memperpendek waktu penyembuhan ulkus [24, 25]. Hasil didapatkan *patch microneedle* berukuran 430 μm , mampu menembus mukosa secara efektif dan memberikan pelepasan obat deksametason dalam waktu 2 menit [24].

Penggunaan Polimer Pada *Microneedle*

Polimer yang digunakan dalam *microneedle* mukoadhesif memainkan peran penting dalam menentukan sifat fisik dan performa produk, seperti kekuatan adhesi dan waktu pelepasan obat *microneedle*. Berbagai polimer, seperti HPMC, karbopol, PVP, PVA, kitosan, dan asam hialuronat, memberikan pengaruh yang berbeda tergantung pada formulasi yang digunakan.

Kombinasi HPMC dan karbopol, seperti pada penelitian yang telah dilakukan oleh Woo et al., menghasilkan *microneedle* dengan kekuatan adhesi yang tinggi. HPMC

memberikan sifat adhesi dan hidrasi yang baik, sementara karbopol meningkatkan kekuatan adhesi, sehingga patch dapat bertahan lebih lama pada mukosa mulut. Kombinasi ini juga memungkinkan pelepasan obat yang cepat, yaitu sekitar 5 menit [15].

Sebagai polimer yang sering digunakan dalam penelitian, asam hialuronat dapat mempercepat pelarutan *microneedle* dan memastikan pelepasan obat yang cepat, sangat cocok untuk aplikasi pada mukosa lembab. Penggunaan asam hialuronat pada *microneedle* berukuran 300 μm memungkinkan pelepasan obat dalam waktu 3 menit. Selain itu, asam hialuronat memiliki daya rekat mukosa yang baik, melindungi luka, dan meningkatkan permeabilitas obat [20].

PVP dan PVA digunakan untuk meningkatkan kekuatan struktur *microneedle*. Penelitian oleh Meng et al., menunjukkan bahwa *microneedle* yang mengandung PVP dan PVA memiliki kekuatan untuk menembus mukosa, dengan ukuran sekitar 200 μm . PVP juga memperpanjang waktu pelepasan obat, memungkinkan pelepasan bertahap hingga 3 jam [23].

Kitosan, yang memiliki daya rekat mukosa yang kuat, berperan dalam mempercepat pelepasan obat dan meningkatkan stabilitas *patch* di mukosa. Penelitian Zeng et al., menunjukkan bahwa *microneedle* dengan polimer kitosan dapat menempel dengan baik pada mukosa ulkus

oral, memungkinkan pelepasan obat dalam waktu sekitar 2 menit, efektif untuk penyembuhan cepat [24].

Polimer yang digunakan dalam *microneedle* mukoadhesif *buccal* memiliki peran penting dalam menentukan sifat fisik dan performa produk, seperti kekuatan adhesi, waktu pelepasan obat, dan ukuran *microneedle*. Berbagai polimer seperti HPMC, karbopol, PVP, PVA, kitosan, dan asam hialuronat memberikan pengaruh yang berbeda tergantung pada formulasi yang digunakan. Kombinasi HPMC dan karbopol meningkatkan kekuatan adhesi dan mempercepat pelepasan obat, sedangkan asam hialuronat mempercepat pelarutan dan pelepasan obat dengan efektif pada mukosa lembab. PVP dan PVA berperan dalam meningkatkan kekuatan struktur *microneedle* dan memperpanjang waktu pelepasan obat, sementara kitosan mempercepat pelepasan obat dan meningkatkan stabilitas patch pada mukosa. Oleh karena itu, pemilihan jenis dan komposisi polimer yang tepat sangat penting untuk memastikan penghantaran obat yang efektif dan sesuai dengan kebutuhan terapi.

Pengaruh Formulasi Pada *Microneedle*

Formulasi yang digunakan pada *microneedle* mukoadhesif *buccal* memiliki pengaruh terhadap evaluasi yang berupa ukuran, uji adhesi, dan waktu pelepasan obat pada berbagai penelitian yang telah dijelaskan

sebelumnya. Secara umum, ukuran *microneedle* yang dihasilkan sangat berpengaruh pada kemampuan *patch microneedle* untuk menetrasi kulit, karena dapat mempengaruhi tingkat rangsangan nyeri, yang berhubungan dengan kedalaman penetrasi kedalam *stratum korneum* (20-20 μm), epidermis (100-200 μm), dan dermis (1-2 mm) [26].

Microneedle dibuat dengan ukuran 300 μm , yang hasilnya efektif untuk menghantarkan obat dengan cepat, yaitu 3 menit untuk pengobatan ulkus oral [20]. Selain itu, *microneedle* dibuat dengan ukuran 670 μm , yang hasilnya memungkinkan untuk pelepasan obat berkelanjutan hingga 7 hari [5]. Kemudian, pada *microneedle* yang dibuat dengan ukuran 300 μm menghasilkan *microneedle* dengan pelepasan obat dalam waktu 5 menit [20].

Uji adhesi yang dihasilkan berdasarkan polimer yang digunakan guna mempertahankan *microneedle* pada permukaan mukosa ditunjukkan pada *microneedle* yang memiliki kekuatan adhesi sebesar 37,74 kPa dengan kombinasi polimer fibroin sutra dan asam tanat pada formulasinya [5]. Kombinasi tersebut mampu mempertahankan *microneedle* pada posisi optimal untuk pelepasan obat secara bertahap [5]. Kemudian pada penelitian lain, dihasilkan *microneedle* yang memiliki kekuatan adhesi sebesar $1,69 \pm 0,59 \text{ Nmm/cm}^2$ dengan penggunaan kombinasi polimer HPMC dan

Carbopol sehingga mampu meningkatkan kekuatan adhesi dan bioavailabilitas obat [15]. Selanjutnya, *microneedle* yang menggunakan kombinasi PVP pada formulasinya, dihasilkan *microneedle* dengan kekuatan adhesi 0,35 N yang cukup kuat untuk penghantaran obat yang efektif tanpa menyebabkan kerusakan jaringan [23].

Waktu pelepasan obat yang dihasilkan juga dipengaruhi oleh formulasi yang digunakan pada pembuatan *microneedle*. Pada *microneedle* dengan zat aktif triamcinolone acetone, dihasilkan pelepasan obat dalam waktu 5 menit [15]. Kemudian, pada *microneedle* dengan kombinasi polimer fibroin sutra dan asam tanat yang lebih kompleks dihasilkan pelepasan obat dengan durasi yang bertahap selama 7 hari [5]. *Microneedle* dengan zat aktif betametason yang dilepaskan dalam durasi 3 jam dari kombinasi polimer asam hialuronat metakrilolil pada formulasinya memberikan efek pelepasan obat jangka menengah [23]. *Microneedle* juga memungkinkan pelepasan obat secara terkontrol dengan penghantaran obat yang minim invasif dan tidak menyakitkan, Kang et al., menunjukkan bahwa penggunaan *microneedle* pada mukosa oral mampu memberikan hasil terapeutik yang signifikan tanpa menimbulkan efek samping yang berarti [7].

KESIMPULAN

Microneedle mukoadhesif *buccal* menawarkan solusi inovatif untuk penghantaran obat yang lebih efektif dan nyaman, terutama bagi pasien yang memerlukan terapi lokal atau sistemik melalui mukosa *buccal*. Formulasi polimer yang digunakan dalam *microneedle* berpengaruh signifikan terhadap ukuran, kekuatan adhesi, dan durasi pelepasan obat. Polimer seperti HPMC dan karbopol memberikan kekuatan adhesi tinggi, mendukung retensi obat pada mukosa, dan meningkatkan bioavailabilitas. Sementara itu, PVP dan PVA mendukung stabilitas dan fleksibilitas struktural *microneedle*. Polimer alami seperti kitosan dan asam hialuronat juga memberikan manfaat tambahan berupa pelepasan obat yang berkelanjutan dan meningkatkan hidrasi mukosa. Secara keseluruhan, pemilihan polimer yang tepat dapat meningkatkan efektivitas *microneedle* mukoadhesif *buccal* dalam berbagai aplikasi klinis, menjadikannya alternatif yang menjanjikan untuk sistem penghantaran obat konvensional.

PENUTUP

Penulis menyampaikan terima kasih kepada kedua orangtua yang senantiasa selalu mendukung dan mendoakan dalam proses penulisan *review* artikel ini. Penulis juga berterima kasih kepada semua pihak di luar lingkungan akademik yang telah memberikan dukungan, baik secara materiil maupun moral,

sehingga artikel ini dapat diselesaikan dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Hoang G, Lee J, Kim D. Microneedle systems for transdermal drug and vaccine delivery: advances and challenges. *J Control Release*. 2015;211:63-73.
- [2] Loh XJ, Tan MJ, Zhao J. Recent advancements in microneedle technologies. *Adv Drug Deliv Rev*. 2024;184:114292.
- [3] Rathbone MJ, Drummond BK, Tucker IG. Oral cavity as a site for systemic drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2015;87:52-64.
- [4] Morales JO, Brayden DJ. Buccal delivery of small molecules and biologics: of mucoadhesive polymers, films, and nanoparticles. *Adv Drug Deliv Rev*. 2017;122:31-44.
- [5] Cheng W, Yan K, Zhu W. Fabrication of buccal adhesive microneedle patches for oral mucosa drug delivery. *Adv Mater*. 2023;35:2207035.
- [6] Salvador D, Koo J, Chung B. Sustained-release microneedle patches for systemic and local drug delivery. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2021;109(8):1461-1475.
- [7] Kang Y, Lee H, Kim S. Advances in buccal drug delivery systems with microneedles. *Drug Deliv Transl Res*. 2022;12(5):1187-1202
- [8] Aldawood FA, Elkasabgy NA, Abdel-Mottaleb MMA. Laser-engineered microneedle arrays for transdermal delivery: applications and advances. *Eur J Pharm Biopharm*. 2024;185:78-90.
- [9] Goyanes A, Martinez PR, Buanz ABM. Development of 3D printed dosage forms for pediatric applications. *Int J Pharm*. 2015;490(1-2):572-579.
- [10] Luzuriaga MA, Berry DR, Reagan JC. 3D printing of personalized microneedle patches for vaccination. *Biomater Sci*. 2018;6(8):2096-2105.
- [11] Johnson AR, Procopio AT, Butler J. Advances in continuous liquid interface

- production for 3D printing microneedles. *Addit Manuf.* 2016;14:13-24
- [12] Balmert SC, Donahue C, Vu JR. Two-photon polymerization for microneedle manufacturing: applications and advances. *Biomaterials.* 2020;256:120197.
- [13] Kochhar JS, Goh WJ, Chan SY. A nanopatch microneedle array for controlled drug delivery. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2014;24(4):523-531.
- [14] Kathuria H, Kochhar JS, Kang L. Innovations in dissolvable microneedles for transdermal delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2020;153:152-165
- [15] Woo M, Kang K, Kim K. Formulation and evaluation of buccal microneedle patches containing triamcinolone acetonide for oral ulcers. *Drug Dev Ind Pharm.* 2018;44(12):1983-1991.
- [16] Lu Y, Chen SC, Guo L. Microstereolithography and micromolding for fabricating microneedles for transdermal drug delivery. *J Control Release.* 2015;213:18-25
- [17] Matta R, Patel S, Nguyen L. Buccal microneedles containing 5-fluorouracil for local oral cancer treatment. *Int J Pharm.* 2023;629:122372
- [18] Zhu H, Yu W, Deng W. Laser-fabricated microneedle patches for lidocaine delivery to oral mucosa. *Biomater Sci.* 2022;10(3):1024-1033.
- [19] Chanabodeechalermrung B, Charoenwongpaiboon T, Prajongtat P. HPMC/PVP K90 dissolving microneedles fabricated from 3D-printed master molds: impact on microneedle morphology, mechanical strength, and topical dissolving property. *Polymers.* 2024;16(4):452.
doi:10.3390/polym16040452
- [20] Guo Y, Wang J, Yang T. Design and optimization of 3D-printed microneedles for oral wound healing. *Int J Pharm.* 2023;631:122586.
- [21] Qu X, Liu X, Zhu W. Triamcinolone acetonide-loaded microneedle patches for treating oral mucositis. *Drug Deliv Transl Res.* 2023;13(1):112-120.
- [22] Wang H, Zhang J, Chen T. Development of fast-dissolving microneedle patches for oral ulcer therapy. *Eur J Pharm Biopharm.* 2022;179:57-66.
- [23] Meng L, Zhao W, Guo Z. Fabrication of methacrylated hyaluronic acid microneedles for controlled drug delivery. *Int J Biol Macromol.* 2023;241:124567.
- [24] Zeng F, Li X, Wu H. Dexamethasone-loaded dissolvable microneedles for oral ulcer treatment. *Biomater Adv.* 2023;148:112678.
- [25] Shady S. Advances in hyaluronic acid-based microneedles for oral wound care. *Biomater Sci.* 2019;7(6):1284-1291.
- [26] Tort J, Gurioli M, Storni E. Microneedles for dermal and mucosal drug delivery: insights and applications. *Curr Pharm Des.* 2020;26(4):517-525.