



Systematic Literature Review: Metode Preparasi dan Rasio Komponen Chitosan dalam Microneedle Patch untuk Transdermal Delivery System

Ajeng Widyastuti¹, Oktavia Eka Puspita^{*}, Nurus Sobah¹

¹*. Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

INFO ARTIKEL

A B S T R A K

Sejarah artikel:

Penerimaan naskah: 4 Maret 2022
Penerimaan naskah revisi: 10 Juni 2022
Disetujui untuk dipublikasikan: 17 November 2022

Kata kunci :

Kitosan, microneedle patch, formulasi

Sistem penghantaran obat transdermal merupakan sistem penghantaran obat yang potensial untuk pemberian obat lokal dan sistemik. Namun, masih ada beberapa keterbatasan dalam system ini, terutama terkait dengan kebutuhan untuk meningkatkan penetrasi obat melalui kulit. Oleh karena itu, mekanisme penghantaran obat baru berdasarkan *microneedle* telah dikembangkan. *Microneedles* dianggap sebagai jawaban atas masalah metode sebelumnya, yaitu banyaknya obat yang tidak dapat menembus kulit untuk mencapai efek terapeutik. *Dissolving microneedle*, terutama kitosan, dipilih sebagai bahan penyusun karena memiliki karakteristik biodegradabilitas, biokompatibilitas, tidak beracun, polikationik, dan aktivitas antibakteri. Namun metode dan perbandingan komponen kitosan dalam pembuatan *microneedle patch* belum banyak diketahui. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan metode preparasi dan rasio komponen kitosan dalam *microneedle patch* untuk sistem penghantaran obat transdermal. Penelitian deskriptif menggunakan metode review artikel terstruktur dilakukan pada tiga database digital: *Google Scholar*, *Scopus*, dan *Crossref*. 16 artikel dipilih sebagai sampel setelah proses seleksi dan critical appraisal dilakukan. Hasil sintesis dari 16 artikel akhir terpilih didapatkan bahwa *micromolding* menggunakan *polydimethylsiloxane* (PDMS) merupakan metode yang paling banyak digunakan untuk fabrikasi *microneedle* kitosan karena memungkinkan replikasi *microneedle* yang tepat dan akurat sesuai dengan spesifikasi tinggi dan diameter yang diinginkan serta memungkinkan produksi secara massal. Rasio komponen kitosan yang paling banyak digunakan adalah larutan kitosan 2% (b/v) di mana serbuk kitosan dilarutkan dalam larutan asam asetat 1% (v/v). *Microneedle* kitosan 2% memiliki kekuatan mekanik yang lebih rendah dibandingkan konsentrasi lainnya. Namun dengan kekuatan mekanik yang lebih rendah, *microneedle* kitosan 2% tetap dapat disisipkan ke dalam kulit. Kesimpulannya *microneedles* dapat dibuat dari kitosan umumnya dengan teknik *micromolding* menggunakan PDMS dengan kitosan 2%. Berdasarkan penelitian ini, disarankan bagi penelitian lebih lanjut perlu ditambahkan jumlah sampel dan lama waktu penelitian serta menghubungkan efek sifat zat aktif dan komponen yang terkait metode preparasi terhadap karakteristik *microneedle* kitosan.

Antioxidant Activity Test Of Ethanol Extract And Fraction Of The Leaves Of (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) With DPPH (1,1-Diphenyl-2-Pikrilhidrazil) Method

Keywords:

Chitosan, microneedle patch, formulation

A B S T R A K

The transdermal drug delivery system is a potential delivery system for local and systemic drug administration by delivering compounds through the skin into the body. However, there are still some limitations, primarily related to the need to improve drug penetration through the skin. For this, new drug delivery mechanisms based on microneedles have been developed. Microneedles are considered the answer to the problem of previous methods, namely that many drugs are unable to penetrate the skin to achieve a therapeutic effect. Dissolving microneedle, especially chitosan, were chosen as the basic material because of their recognized biodegradability, biocompatibility, nontoxic, polycationic, and antibacterial activity. However, the method and ratio of chitosan components in the production of microneedle patch are not widely known. This research was aimed to determine the preparation method and ratio of chitosan components in microneedle patches for transdermal delivery systems. Descriptive research using systematic literature review methods was performed on three digital databases: *Google Scholar*, *Scopus*, and *Crossref*. 16 articles were chosen as a samples after the selection process and critical appraisal was conducted. The synthesis result of the 16 selected final articles found that micro molding using polydimethylsiloxane (PDMS) is the most widely used method for chitosan microneedle fabrication because it allows precise and accurate replication of microneedles according to the desired height and diameter specifications and can be mass-produced. The most widely used chitosan component ratio is 2% (w/v) chitosan solution in which

* Corresponding author: **Oktavia Eka Puspita**, Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia. E-mail: oktaviaeka@ub.ac.id

chitosan powder is dissolved in 1% (v/v) acetic acid solution. Microneedle of 2% chitosan has lower mechanical strength than other concentrations. However, with lower mechanical strength, a microneedle of 2% chitosan can still be successfully inserted into the skin. In conclusion, microneedles can be fabricated from chitosan generally by micromolding using PDMS with 2% chitosan. Based on this research, it is suggested that for further research, it is necessary to add the number of samples and the length of time of the study as well as to connect the effects related to the active ingredient and the components of the preparation method to characteristics of chitosan microneedle.

1. Pendahuluan

Transdermal drug delivery system (TDDs) merupakan sistem penghantaran yang membawa produk obat melalui kulit ke dalam tubuh. TDDs merupakan salah satu rute potensial untuk pemberian obat secara lokal dan sistemik. Rute penghantaran obat secara transdermal mempunyai beberapa keuntungan, antara lain dapat memberikan efek obat dalam jangka waktu yang lama, pelepasan obat dengan dosis konstan, cara penggunaan yang mudah, dan dapat mengurangi frekuensi pemberian obat (1). Dalam beberapa tahun terakhir, mekanisme baru penghantaran obat yang didasarkan pada penggunaan microneedles telah dikembangkan (2).

Sistem penghantaran obat microneedles dikembangkan dan dianggap sebagai jawaban atas permasalahan yang terdapat dalam pemberian obat melalui patch transdermal. Permasalahan utama terkait teknologi transdermal adalah banyaknya obat yang tidak mampu menembus kulit pada tingkat yang diperlukan untuk mencapai efek terapeutik. Para peneliti telah mengembangkan teknologi yang disempurnakan dengan menggunakan microneedles, yang memungkinkan senyawa hidrofilik dengan berat molekul tinggi untuk masuk ke dalam stratum korneum. Pemberian obat menggunakan perangkat microneedle memungkinkan molekul obat melewati lapisan stratum korneum, sehingga memungkinkan lebih banyak molekul obat masuk ke dalam kulit (2). Microneedles masuk melalui lapisan stratum korneum dan epidermis tanpa mengenai ujung saraf dan pembuluh darah. Oleh karena itu pasien tidak akan merasakan sakit selama proses pemasangan (3).

Microneedles dapat dibuat dari berbagai macam bahan. Secara umum microneedles berbahan dasar polimer larut air sulit untuk disisipkan secara sempurna ke dalam kulit karena bentuk jarumnya yang lebar dan kekuatan mekanik yang rendah. Penyisipan microneedles yang tidak sempurna akan mengurangi efisiensi penghantaran obat (4). Microneedles berbahan dasar logam memiliki kemampuan penyisipan dan efisiensi penghantaran yang lebih baik. Namun, microneedles dari logam akan menjadi limbah tajam biohazardous setelah digunakan (5).

Untuk mengatasi permasalahan tersebut, beberapa peneliti telah mengembangkan microneedle berbahan dasar polimer kitosan. Kitosan dipilih sebagai bahan dasar microneedle karena sifatnya yang tidak sitotoksik dan biodegradable (6). Selain itu kitosan juga bersifat biokompatibel, nontoksik, polikationik, dapat terurai secara hayati, dan memiliki aktivitas antibakteri. Kitosan telah

menunjukkan kemampuannya secara signifikan untuk meningkatkan aktivitas sel seperti adhesi, proliferasi, diferensiasi, dan mengurangi risiko infeksi dalam pembuatan atau pelapisan implan (7). Berbagai karakteristik dari kitosan meningkatkan potensi untuk dikembangkan menjadi microneedle yang dapat diaplikasikan dalam penghantaran obat secara transdermal. Kitosan sendiri sudah berhasil dibuat menjadi dissolving atau biodegradable dan hydrogel microneedles (2). Akan tetapi metode preparasi dan rasio komponen kitosan dalam pembuatan microneedle patch belum diketahui secara luas. Terdapat berbagai metode preparasi dan rasio komponen kitosan dalam pembuatan microneedle patch yang memiliki fungsi yang berbeda-beda. Pada review yang telah dilaksanakan oleh (Lima & Reis, 2021) sudah dijelaskan mengenai karakteristik, kelebihan, aplikasi, dan tantangan di masa depan dari microneedle berbahan dasar polisakarida laut yang salah satunya adalah kitosan (8). Sementara itu pada review yang dilakukan oleh (Bhatnagar et al., 2019) telah diketahui berbagai macam bahan yang dapat digunakan untuk pembuatan microneedle dan dampaknya pada parameter kritis serta teknik pembuatan. Micromolding merupakan pilihan metode yang paling umum digunakan dalam pembuatan microneedle karena mudah dilakukan. Sementara itu teknik pembuatan microneedle sendiri menjadi lebih tepat dan menghasilkan produk yang kuat dengan metode litograf (9). Namun pada riset terdahulu tidak secara spesifik dijelaskan mengenai metode preparasi serta rasio komponen kitosan yang digunakan beserta dampaknya pada karakteristik microneedle patch. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui metode preparasi dan rasio komponen kitosan yang digunakan dalam pembuatan microneedle patch. Penelitian ini bertujuan menelaah artikel terkait metode preparasi microneedle patch kitosan dan rasio kitosan dalam microneedle patch.

2. Metode

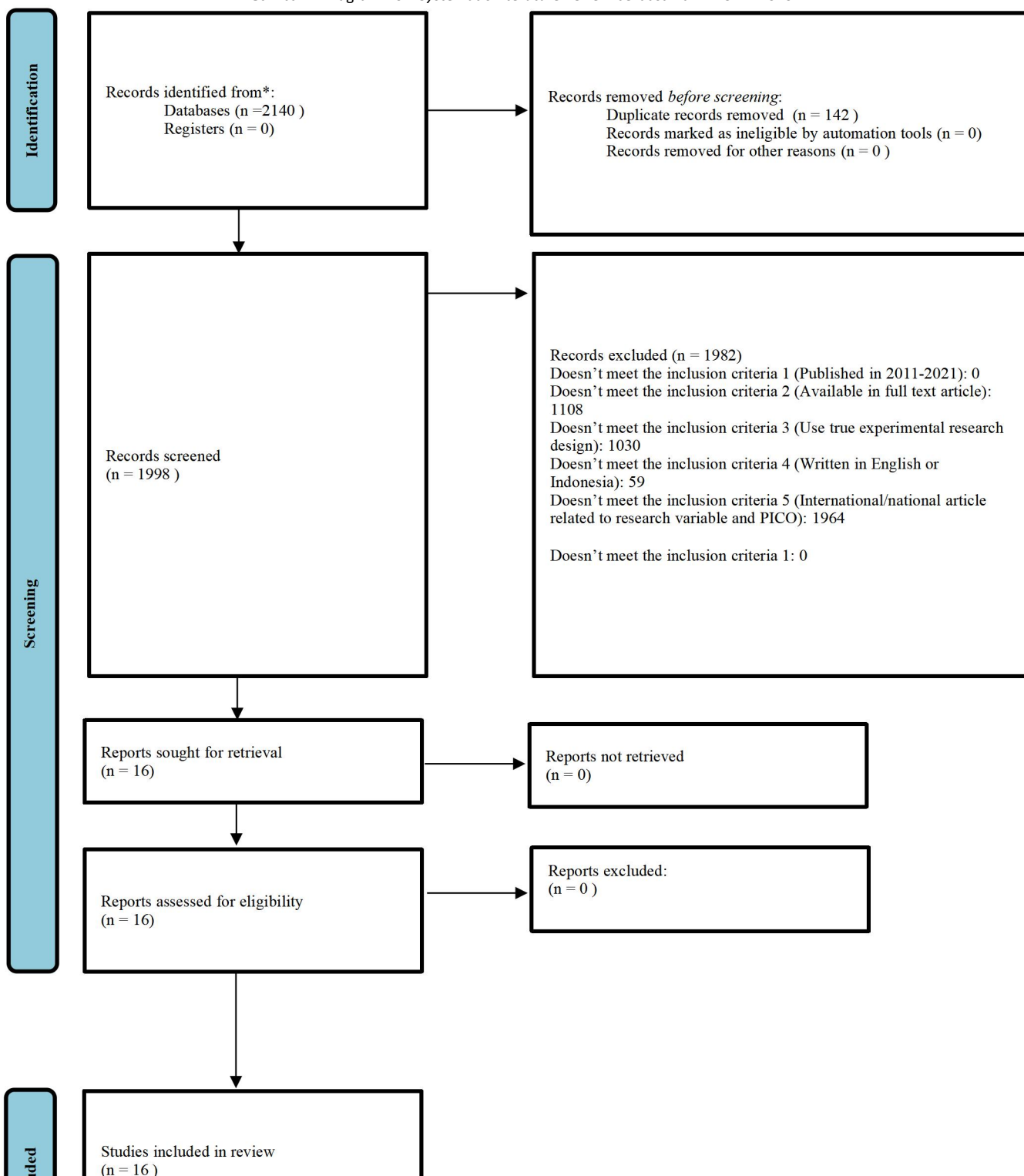
Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode *systematic literature review* dimana peneliti mengkaji secara kritis gagasan yang terdapat didalam literatur untuk topik tertentu. Data yang digunakan dalam penelitian ini berasal dari artikel jurnal *online* yang dipublikasikan di internet. Pencarian jurnal dilakukan dengan menggunakan *software* yaitu aplikasi *Publish or Perish* dengan memasukan kata kunci "*chitosan AND microneedle patch*". Digital *database* yang digunakan

dalam penelitian ini adalah *Google Scholar*, *Scopus*, dan *Crossref*. Artikel yang digunakan adalah 10 artikel yang diterbitkan dalam sepuluh tahun terakhir (2011-2021). Selanjutnya dilakukan seleksi duplikasi judul menggunakan *Microsoft Excel*. Artikel diseleksi judul dan abstrak berdasarkan kriteria inklusi dan PICO. Protokol seleksi dan pelaporan hasil review dilakukan dengan mengacu pada prosedur *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)* (10) digambarkan dalam *Diagram Flow* pada Gambar 1.

Kriteria inklusi artikel:

1. Artikel yang dipublikasikan pada tahun 2011-2021.
2. Artikel yang tersedia dalam bentuk *full text articles*.
3. Artikel dengan desain penelitian *true experimental research*.
4. Artikel ditulis menggunakan Bahasa Inggris dan/atau Bahasa Indonesia.
5. Artikel internasional dan/atau nasional yang berkaitan dengan variabel penelitian dan sesuai PICO.

Gambar 1. Diagram Flow Systematic Literature Review berdasarkan PRISMA 2020¹⁰



patch chitosan, I adalah intervensi dengan konten formulasi *microneedle patch chitosan*, C adalah intervensi pembanding berupa rasio komponen kitosan dalam *microneedle patch*, O adalah karakteristik dari *microneedle patch*.

Tabel 1. *Critical appraisal tool*

No	Pertanyaan	Ya	Belum Jelas	Tidak
1.	Apakah tujuan penelitian tersebut relevan dengan yang sedang peneliti lakukan?			
2.	Apakah desain penelitian tersebut sesuai dengan tujuan yang ditentukan?			
3.	Apakah hasil akhir/ <i>outcome</i> penelitian dinyatakan dengan tepat?			
4.	Apakah metode pengukuran parameter kritis telah sesuai? (Terkait alat yang digunakan, standarisasi, dan spesifikasi penerimaan)			
5.	Apakah jenis uji statistik yang digunakan sesuai dengan parameter yang diukur?			
6.	Apakah pada penelitian tersebut dilakukan analisis atau setidaknya dibahas parameter kritis/utama terkait hasil penelitian?			
7.	Apakah kesimpulan yang diambil didukung dengan hasil temuan analisa/data?			

Keterangan: Artikel yang diterima harus memenuhi 7 (tujuh) Ya dari 7 (tujuh) kriteria *Critical Appraisal* artikel

Critical appraisal artikel dilakukan dengan menggunakan *tool* terlampir pada Tabel 1 yang dimodifikasi sesuai kebutuhan penelitian dari artikel dengan judul “*Critical Appraisal of Scientific Articles*” (11). *Critical appraisal tool* dirancang untuk artikel dengan desain penelitian *true experimental research*. Artikel yang diterima harus memenuhi ketujuh kriteria dikarenakan setiap pertanyaan memiliki bobot nilai yang sama. Analisis jurnal hasil penelitian menggunakan RCAC metode PICO (Population, Intervention, Compare / intervention, Outcome, Time) dengan ketentuan P adalah *microneedle*

3. Hasil dan Diskusi

Enam belas artikel yang dianalisis dalam *systematic literature review* ini memenuhi kriteria inklusi dan analisis kelayakan. Artikel yang terpilih tersebut diklasifikasikan menjadi dua tema utama, yaitu (1) metode preparasi *microneedle patch* untuk transdermal delivery system (*Research Question 1*), dan (2) rasio komponen kitosan

dalam *microneedle patch chitosan* untuk transdermal delivery system (*Research Question 2*). Dari 16 artikel terpilih tersebut juga dapat diidentifikasi karakteristik produk *microneedle* kitosan yang diteliti. Tabel 2 menunjukkan ringkasan karakteristik produk *chitosan microneedle*.

Tabel 2. Ringkuman komprehensif *literature microneedle kitosan*

No	Peneliti, Tahun, Negara	Metode – metode pembuatan microneedle	Rasio Kitosan dalam formula	Luaran Penelitian				
				Desain microneedle	Kekuatan mekanik	Kemampuan penyisipan dan Penetrasi	Penghantaran obat	Degradasi microneedle
1	Demir et al., 2013. Turki (12)	Metode <i>micromolding</i> digunakan untuk pembuatan <i>microneedle</i> .	Asam asetat glasial ditambahkan secara bertahap pada kitosan untuk menghasilkan larutan dengan	<i>Microneedle</i> kitosan memiliki tinggi $826.89 \pm 15.09 \mu\text{m}$ dengan diameter dasar	Ujung jarum tajam secara seragam untuk setiap jarum dalam susunan. Kehalusan dan	-	-	-

			<p>konsentrasi akhir 3% (b/ w) kitosan.</p>	<p>248.24±2.62 µm dan karakteristik yang fleksibel. <i>Microneedle</i> dan substrat dasar memiliki permukaan yang sangat halus dan jernih.</p>	<p>reproduktifitas <i>microneedle</i> dapat diterima, meskipun <i>tip bending</i> diamati pada beberapa polimer terutama dengan kitosan.</p>			
2	<p>Chen et al., 2013. Taiwan (6)</p>	<p>Proses <i>multi-step casting</i> digunakan untuk mencetak <i>microneedle</i> dari gel kitosan pekat.</p>	<p>Serbuk kitosan dilarutkan dalam larutan asam asetat 1% (v/v) untuk mendapatkan larutan 2% (b/v). Selanjutnya larutan kitosan diproses hingga mendapatkan konsentrasi larutan kitosan 10%. <i>Microneedle</i> yang berisi antigen: 3% antigen, 12,5% trehalose, dan 10% chitosan. <i>Microneedle</i> yang berisi Obat: gel kitosan dengan konsentrasi 10% yang mengandung 3% obat.</p>	<p>Setiap array terdiri dari 64 (8x8) mikrostruktur yang masing-masing terdiri dari <i>microneedle</i> dengan panjang 600 µm.</p>	-	<p>Microneedle dari kitosan memungkinkan pengiriman antigen dan obat yang lengkap dan tertarget dengan kedalaman 600 µm. Ketika dimasukkan ke dalam <i>porcine cadaver skin</i>, <i>microneedle</i> kitosan terpisah dari susunan pendukung dan sepenuhnya tertanam di dalam <i>porcine cadaver skin</i>, memungkinkan pelepasan antigen berkelanjutan tanpa memerlukan patch.</p>	<p><i>Microneedles</i> kitosan memberikan pelepasan OVA berkelanjutan setidaknya selama 7 hari, dengan sekitar 90% dari OVA dirilis selama periode ini.</p>	<p><i>Microneedles</i> kitosan yang tertanam secara bertahap terdegradasi di dalam kulit dan berfungsi sebagai depot antigen untuk pelepasan ovalbumin selama 2 minggu.</p>
3	<p>M. Y. Chen et al., 2017. Taiwan (19)</p>	<p>Proses <i>double casting</i> berdasarkan <i>micromolding</i> digunakan untuk mencetak <i>microneedle</i>.</p>	<p>16 g bubuk kitosan dilarutkan dalam asam asetat 1% dan dicampur FITC dengan perbandingan 80 ml larutan kitosan: 6 mg FITC (2 mg/ml dalam etanol 99%). Larutan kitosan-FITC didialisis untuk membentuk hidrogel encer dan dicampur dengan trehalosa (10% dari berat kering kitosan) dan TAMRA-LHRH (rasio TAMRA-LHRH/ 1.6% berat FIT kitosan pada 1:1.000) dan dipekatkan hingga</p>	-	-	<p>Uji <i>porcine cadaver skin</i> menunjukkan bahwa <i>microneedle</i> kitosan dapat sepenuhnya tersisipkan di dalam kulit dan <i>microneedle</i> membuat pori-pori mikro tertutup kembali dalam 7 hari.</p>	-	-

			<p>konsentrasi gel 6%. <i>Microneedle</i> bermuatan hormon dibuat dengan kandungan 1,5 mg goserelein pada setiap patch dan diproses hingga konsentrasi 6%.</p>					
4	Wang et al., 2018. China (26)	Metode <i>solvent casting</i> berdasarkan <i>micro-molding</i> digunakan untuk pembentukan <i>dissolving microneedles</i> yang bermuatan obat.	<p>Kitosan dan sukrosa (digunakan sebagai stabilizer) dilarutkan dalam air suling dengan rasio 4:3:13. Zat aktif yang digunakan adalah 1 mg/ml sulforhodamine B.</p>	-	<p><i>Microneedle</i> berbahan dasar kitosan memiliki gaya tekan 0,38 N menggunakan <i>micromechanical test machine</i>.</p>	-	-	-
5	Justin & Chen, 2018. Inggris (27)	Susunan <i>microneedle</i> dibuat dalam proses dua langkah, dengan pengisian dari poros jarum utama dan dasar jarum sebagai dua proses yang terpisah.	<p>80 mg/ ml larutan nanokomposit dan kitosan dilarutkan dalam 2% asam asetat untuk membentuk larutan kitosan 2%.</p>	-	-	<p>Susunan <i>microneedle</i> CH –MGQD cukup kuat untuk bertahan saat disisipi ke dalam kulit ayam dengan tangan. Kedalaman penetrasi susunan <i>microneedle</i> adalah 500 µm</p>	<p>Baik <i>microneedle</i> konvensional maupun yang dapat dilepas diuji untuk pelepasan obat, dengan yang pertama merilis 76,6% dan yang terakhir merilis 59,4% dari obat.</p>	-
6	Yao et al., 2017. Cina (28)	Proses <i>micro-molding</i> dua langkah digunakan untuk membuat <i>dissolving microneedle</i> bermuatan LNG.	<p>Kitosan dilarutkan dalam asam klorida 0,1 M (2%, b/v). Larutan kitosan dan β-GP dicampur dengan perbandingan 5:1 (v/v). Selanjutnya satu gram HP-β-CD dilarutkan dalam 2 mL air deionisasi dan ditambahkan LNG. Kitosan, gel β-GP, senyawa inklusi LNG-HP-β-CD dan larutan dextran dicampur dengan perbandingan 1:1:1 (v/v/v) untuk membentuk bahan matriks ujung <i>microneedle</i></p>	-	<p><i>Bearing pressure dissolving microneedle</i> yang mengandung kitosan dan β-GP adalah sekitar 6000 N lebih lemah dari pada <i>dissolving microneedle</i> tanpa kitosan dan β-GP yaitu 9000 N. Namun dengan kekuatan tersebut <i>dissolving microneedle</i> yang mengandung kitosan dan β-GP masih cukup</p>	-	<p>10 jam pasca aplikasi, DMN yang mengandung kitosan dan β-GP berhasil mengirimkan 75,62 ± 22,79% LNG yang dimuat di seluruh kulit tetapi DMN tanpa kitosan dan β-GP hanya berhasil mengirimkan sekitar 30% LNG.</p>	-

					kuat untuk menembus barrier stratum korneum.			
7	Chen et al., 2018. Taiwan (24)	Metode <i>micro-molding</i> digunakan untuk pembentukan <i>microneedles</i> yang bermuatan antigen.	0,07 % OVA, 1,3 % trehalosa, dan 13% kitosan. <i>Supporting array</i> tersusun dari larutan PVA/PVP 50% (0,5 g; rasio berat PVA:PVP = 1:1)	Patch <i>microneedle</i> terdiri dari 81 (9x9) mikrostruktur dengan jarak pusat ke pusat 1000 µm antara jarum. Lebar dan tinggi <i>microneedle</i> dan susunan pendukung adalah 300 dan 600 µm.	-	Setelah pemberian <i>microneedle</i> pada <i>porcine cadaver skin</i> selama 5 menit diamati bahwa <i>array</i> pendukung PVA/PVP benar-benar larut dalam kulit. Kitosan <i>microneedle</i> tersisipi sepenuhnya dan kemudian tertanam pada kulit tikus di kedalaman kurang lebih 850 µm.	-	-
8	Suzuki et al., 2020. Jepang (17)	<i>Hollow microneedle</i> dari kitosan dibuat menggunakan metode <i>dip-coating</i> .	Larutan kitosan asetat kental dibuat dengan melarutkan bubuk kitosan dalam larutan asam asetat (1%). Rasio pencampuran kitosan untuk larutan asam asetat adalah 9%.	-	<i>Modulus Young</i> yang diukur dari <i>microneedles</i> kitosan setelah dipanggang pada 200°C selama 17 menit adalah 10 GPa. Warna jarum secara bertahap berubah dari putih menjadi hitam seiring bertambahnya waktu pemanggangan. Selain itu, <i>microneedle</i> kitosan, yang dipanggang selama 19 menit atau lebih, akan patah dengan pemberian kekuatan kecil. Hasil ini mungkin menunjukkan bahwa <i>microneedle</i> kitosan secara bertahap dikarbonisasi oleh proses pemanggangan. Daya tahan <i>microneedle</i> terhadap salin	Kulit artifisial dari PDMS berhasil ditusuk menggunakan <i>microneedle</i> kitosan yang diasah dengan laser pemotong.	-	-

					<p>fisiologis meningkat dengan penambahan waktu pemanggangan. Namun, kekuatan mekanik jarum secara signifikan berkurang saat waktu pemanggangan lebih lama dari waktu pemanggangan optimal 17 menit.</p>			
9	<p>Yi et al., 2020. Cina (23)</p>	<p>Chitosan dan zinc nitrate microneedle dibuat melalui micro molding.</p>	<p>2 gram kitosan dilarutkan dalam 50 ml air deionisasi untuk mendapatkan larutan kitosan (4%). 0,1 g zinc nitrate ditambahkan ke larutan kitosan yang telah disiapkan.</p>	<p>Microneedle memiliki struktur seperti jarum dengan diameter ujung 23 µm dan tinggi 320 µm, yang membuat chitosan dan zinc nitrate microneedle dapat berhasil disisipi pada kulit.</p>	-	-	-	-
10	<p>Arshad et al., 2019. Pakistan (18)</p>	<p>Metode micro-molding digunakan untuk pembentukan microneedles yang bermuatan obat.</p>	<p>Kitosan dilarutkan dalam larutan asam asetat (1% v/v) untuk menghasilkan larutan polimer 2% (b/v). Larutan diproses sampai larutan kitosan menjadi 10 persen berat.</p>	<p>Microneedle patch berbahan dasar kitosan memiliki ketebalan 9.1 ± 4.3 mm dan tampak seperti film halus dengan proyeksi microneedles yang terdistribusi merata. Microneedle memiliki lebar 100 mikrometer dan panjang 300 mikrometer. Microneedles berbasis kitosan memiliki ketahanan lipat melebihi 120 lipatan.</p>	-	-	-	-
11	<p>Pires et al., 2020. Portugal (14)</p>	<p>Metode micro-molding digunakan untuk pembentukan</p>	<p>Larutan kitosan (2% (b/v) dalam asam asetat 1% (v/v)) dengan PVA (10% (b/v) dalam air) dan PVP (15% (b/v) v) dalam</p>	-	<p>Desain microneedle memungkinkan untuk menembus kulit babi dengan</p>	-	<p>Bovine serum albumin loading: MN berdiameter 200 µm memuat</p>	-

		<i>microneedles chitosan.</i>	larutan buffer fosfat 0,1 M, pH 7,4) dicampur dengan perbandingan 3:2 (v:v). Untuk persiapan <i>patch</i> berisi <i>bovine serum albumin</i> (BSA), protein pertama kali diberikan dalam cetakan (larutan 40% (b/v)). Untuk <i>patch</i> berisi peptide digunakan larutan peptida 50 mg/ml.		kedalaman penetrasi lebih dari 400 µm saat menggunakan <i>microneedle</i> dengan diameter 200 µm. Diameter yang lebih besar secara signifikan meningkatkan sifat mekanik, di mana diameter 200 µm memiliki <i>failure force</i> sekitar 0,75 N dibandingkan dengan 0,2 N pada 125 µm.		jumlah BSA yang lebih tinggi dibandingkan dengan MN berdiameter 125 m karena volumenya yang lebih besar. Meskipun perbedaan tidak signifikan secara statistik (p = 0,0924 untuk 200 m MNs dan p = 0,1456 dalam 125 m MNs), ditemukan adanya kitosan cenderung menurunkan beban BSA.	
12	Chandrasekaran et al., 2019. Korea (13)	Untuk membuat susunan <i>water soluble chitosan microneedle</i> , digunakan metode <i>solvent-casting</i> berdasarkan micromolding.	Untuk pembentukan <i>water soluble chitosan</i> kitosan (2% b/v) dilarutkan dalam TFA dengan larutan NaCl. Untuk pembentukan <i>water soluble chitosan microneedle</i> , <i>rhodamine B</i> ditambahkan pada 7 % <i>water soluble chitosan</i> 30 hingga 0,02 % berat. Patch yang mengandung rhodamin dibuat dengan pengecoran pelarut dari 7% larutan pembentuk MN berat (0,2 mL) dengan rhodamine B.	Setiap <i>chitosan microneedle</i> memiliki diameter dasar 250 µm, tinggi 750 µm, dan diameter tip kurang dari 10 µm dengan bentuk peluru.	-	Gaya yang diberikan pada MN meningkat dengan perpindahan, kemudian mencapai kekuatan maksimum ~0,25 N, menjaga integritas struktural MN. CS MN yang dibuat menggunakan kurang dari 5 b/v% larutan WSCS30 menunjukkan sifat mekanik yang tidak mencukupi untuk penetrasi jaringan. MN array yang memuat pewarna rhodamin dapat disisipi pada kulit babi dengan penyisipan 20 N selama 1 menit.	-	Setelah mencapai keadaan bengkak maksimum dalam 2 menit, CS MN yang bengkak perlahan-lahan larut dalam 48 jam.
13	Chi et al.,	Metode	Serbuk kitosan	<i>Microneedle</i>	-	-	Hampir 70%	-

	2020. Cina (23)	<i>micro-molding</i> digunakan untuk pembentukan <i>microneedles chitosan</i> .	dilarutkan dalam larutan asam asetat 2% dan diproses menggunakan NaOH 10% (b/v). Untuk pemuatan obat larutan pra-gel NIPAM dengan konsentrasi 5% dan 20% dicampur dengan VEGF dan 1% HMPP.	berbentuk kerucut dengan diameter ujung 5 µm, tinggi 600 µm dan diameter dasar 300 µm.			dari BSA dilepaskan dari chitosan <i>microneedle array</i> menggunakan satu siklus pertukaran suhu dengan hidrogel pNIPAM 5%, sementara lima siklus diperlukan untuk melepaskan hampir setengah dari BSA dengan konsentrasi pNIPAM 20%. Selain itu, ketika konsentrasi hidrogel 25%, pelepasan BSA tidak melebihi 20% bahkan setelah lima siklus.	
14	Guo et al., 2021. Cina (20)	<i>Microneedle</i> disiapkan melalui metode <i>micro-molding</i> dua langkah.	Larutan kitosan dibuat dengan gel kitosan 8% dan trehalosa 0,4% dalam larutan asam asetat 1%. Selanjutnya ditambahkan 0,4 OVA-HBc dan 0,4 <i>mesoporous</i> pada larutan.	Diameter dasar <i>microneedle</i> adalah 250 µm dengan tinggi 500 µm dan jari-jari ujung setiap <i>microneedle</i> sekitar 5 µm.	<i>Microneedles</i> (MSN/OVA-HBc@MN) memiliki kekuatan mekanik yang cukup untuk penyisipan pada kulit tikus dan mengalami kegagalan pada: 320 mN/jarum.	-	Antigen dapat dilepaskan sepenuhnya dari patch MN pada sekitar 16 jam, dan MSN/OVA-HBc@MN melepaskan satu kali lipat lebih banyak OVA-HBc daripada OVA-HBc@MN pada 8 jam.	-
15	Badhe et al., 2021. India (16)	<i>Microneedle</i> dibentuk dengan metode fabrikasi berbasis cetakan yang dapat didaur ulang	Kitosan 0,5% -3% b/v dilarutkan dalam larutan asam asetat 1% v/v untuk pembuatan <i>microneedles</i> . Pelapisan dilakukan dengan larutan PLA, dibuat dengan melarutkan 500 mg PLA dalam 5 mL diklorometana, dan BSA 10 mg/mL larutan.	<i>Microneedle</i> yang telah dilapisi PLA memiliki panjang 0,9 mm, lebar dasar 600 µm, jarak 1,5 mm antara 2 jarum, dan diameter ujung jarum 30-60 µm.	<i>Microneedles</i> menunjukkan kekuatan mekanik yang baik (0,72 N/jarum) dan kekuatan tarik (15,23 Mpa).	-	<i>Microneedles</i> menunjukkan persentase pelepasan BSA sebesar 98,5% dalam 50 jam.	-

16	Castilla-Casadio et al., 2021. Amerika (29)	<i>Microneedle</i> disiapkan melalui metode <i>micro-molding</i> .	50 mg meloxicam dicampurkan dalam 1 mL larutan kitosan, untuk membentuk lapisan pertama <i>patch</i> . Alternatif lain erdiri dari melarutkan meloxicam dalam dimetil sulfoksida (DMSO), mempertahankan konsentrasi 50 mg/mL. Meloxicam yang telah diencerkan ditambahkan ke dalam larutan kitosan. Larutan kitosan dibuat dengan melarutkan serbuk kitosan dalam 90% (v/v), 50% (v/v), dan 10% (v/v) asam asetat dalam air dengan konsentrasi akhir 10% b/v. Lapisan kedua disiapkan dengan menambahkan 5 mL larutan kitosan ke dalam cetakan yang berisi larutan kitosan/meloksika m.	<i>Microneedles</i> kitosan memiliki permukaan yang halus dan homogen karena disolusi sempurna kitosan dalam asam asetat. Tinggi dan panjang alas <i>microneedle</i> adalah 600 µm dan 300 µm.	-	Studi penetrasi menunjukkan penyisipan berkelanjutan <i>microneedles</i> pada <i>cow's ear cadaver skin</i> .	-	-
----	---------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---	---

Metode Preparasi Microneedle Patch Chitosan untuk Transdermal Delivery System

Tabel 3 merupakan rangkuman yang akan digunakan untuk menjawab rumusan pertanyaan pertama (RQ 1), yaitu “Bagaimanakah metode preparasi *microneedle patch chitosan* untuk *transdermal delivery system*?”. Teknik *micromolding* merupakan metode yang paling banyak digunakan untuk memproduksi *microneedle* kitosan. Dari 16 artikel yang diekstraksi, 13 diantaranya menggunakan

metode *micromolding* untuk memproduksi *microneedle* kitosan yang tercantum pada table 2. *Micromolding* menawarkan teknik fabrikasi yang sederhana dan hemat biaya (9). Selain itu teknik *micromolding* memungkinkan replikasi *microneedle* dengan tepat dan akurat sesuai dengan spesifikasi tinggi dan diameter yang diinginkan. Ketepatan spesifikasi *microneedle* berkisar antara 60,18 hingga 61,82% untuk tingginya, 60,45% hingga 61,42% untuk diameter alas, dan 60,22% hingga 60,95% untuk jarak antar alas (12).

Table 3. Ringkasan artikel untuk rumusan pertanyaan 1 (RQ1)

No	Peneliti, Tahun, Negara	Tujuan Penelitian	Sampel penelitian	Hasil Penelitian
1	Demir et al., 2013. Turki	Menjelaskan pemilihan polimer, dan optimalkan formulasi parameter peracikan untuk berbagai MN polimer.	<i>Dissolvable, swellable,</i> dan <i>biodegradable microneedle</i>	90 mg larutan polimer disuntikkan ke dalam setiap <i>micromold</i> PDMS menggunakan jarum suntik, steril, tanpa jarum, sekali pakai 1 ml. Cetakan PDMS yang telah diisi ditempatkan pada cetakan piramidal ABS (<i>Acrylonitrile butadiene styrene</i>) dan ditutup. Untuk meratakan gel di seluruh permukaan dasar <i>microneedle</i> dan membuat susunan piramidal 10x10 yang konsisten dan terdefinisi dengan

				baik, dilakukan sentrifugasi pada 3500 rpm selama 20 menit. Setelah itu, <i>microneedle</i> dikeringkan selama 24 jam.
2	Chen et al., 2013. Taiwan	Membuat kitosan/PLA <i>microneedle array</i> dengan menyiapkan <i>microneedle</i> kitosan secara terpisah dan rangkaian pendukung PLA, yang kemudian digabungkan menjadi satu.	<i>Chitosan microneedle</i> dengan <i>PLA supporting array</i>	Proses <i>multi-step casting</i> digunakan untuk mencetak <i>microneedle</i> dari gel kitosan pekat. Lapisan pertama, terdiri dari 100 mg gel kitosan, ditempatkan pada cetakan PDMS dan disentrifugasi dalam <i>swinging bucket rotor</i> pada 5000 rpm di suhu 30°C selama 2 jam. Lapisan kedua gel kitosan (100 mg) kemudian ditempatkan pada lapisan hasil sentrifugasi pertama, diikuti dengan sentrifugasi lebih lanjut pada 5000 rpm di suhu 30°C selama 1 jam. Gel sisa pada permukaan dihilangkan dan gel dalam cetakan disentrifugasi pada 5000 rpm di suhu 30°C selama 30 menit. Alat pres PCL digunakan untuk menekan gel ke dalam ujung rongga cetakan. Proses pengisian dan penekanan diulang sebanyak tiga kali. Lapisan <i>array</i> pendukung PLA berlapis PVP disejajarkan, dimasukkan secara manual ke dalam rongga cetakan yang diisi dengan gel kitosan, dan dikeringkan dalam oven pada suhu 37°C selama 1 hari untuk mencapai kadar air di bawah 0,1%.
3	M. Y. Chen et al., 2017. Taiwan	Mengembangkan sistem pengiriman transdermal untuk analog LHRH dengan kitosan <i>microneedles</i> sebagai alat untuk <i>Androgen Deprivation Therapy</i> (ADT).	<i>Chitosan microneedle</i> dengan <i>polyvinyl alcohol/ polyvinyl pyrrolidone supporting array</i>	Proses <i>double casting</i> digunakan untuk mencetak <i>microneedle</i> . Hidrogel berisi obat ditempatkan pada cetakan PDMS sebagai lapisan pertama dan proses sentrifugasi digunakan untuk mengisi kekosongan pada cetakan. Cetakan PDMS disentrifugasi pada 3880 × g di suhu 30°C selama 4 jam. Ketika lapisan pertama telah kering, lapisan kedua berisi larutan polivinil alkohol/polivinil pirolidon (PVA/PVP) ditempatkan dan dilanjutkan dengan sentrifugasi lebih lanjut menggunakan 3,880 × g pada suhu 30°C selama 30 menit. Cetakan yang telah terisi dikeringkan pada suhu kamar semalaman dan di oven pada suhu 37°C selama 1 hari.
4	Wang et al., 2018. China	Empat jenis DMN dibuat oleh polivinil alkohol, natrium hyaluronate (HA), kitosan, dan gelatin dipelajari kekuatan mekanik dan kemampuan penyisipan di bawah kondisi kelembaban yang bervariasi.	<i>Dissolving microneedles</i> berbahan dasar <i>polyvinyl alcohol, sodium hyaluronate (HA), chitosan</i> dan <i>gelatin</i> .	Metode <i>solvent casting</i> berdasarkan <i>micro-molding</i> digunakan untuk pembentukan <i>dissolving microneedles</i> yang bermuatan obat. Cetakan <i>microneedles</i> berisi susunan 5x5 berbentuk kerucut dibuat dari pelat PDMS menggunakan teknik ukiran laser. 1 mg/ml larutan sulforhodamin B diletakkan pada cetakan <i>microneedles</i> di bawah vakum 95 kPa untuk mengisi rongga di mana larutan obat yang berlebihan dihilangkan, residu dikeringkan, dan dikumpulkan ke dalam ujung rongga. Setelah proses pemuatan obat, larutan matriks <i>microneedles</i> dimasukan ke cetakan di bawah vakum pada 95 kPa. Rongga-rongga cetakan diisi dengan matriks <i>microneedles</i> (kitosan), di mana obat dilarutkan kembali. Patch dengan 5x5 <i>dissolving microneedles</i> array yang dienkapsulasi sulforhodamine B dikeringkan-dibekukan dan dilepaskan dari cetakan.
5	Justin & Chen, 2018. Inggris	Mengembangkan sistem <i>microneedle</i> multifungsi baru dengan desain sederhana yang dapat dilepas untuk pengiriman obat transdermal yang ditargetkan dan dilacak, berdasarkan kitosan	<i>Multifunctional chitosan – magnetic graphene quantum dot nanocomposites</i> dari <i>detachable</i> dan <i>non-detachable biodegradable microneedle arrays</i>	Jumlah yang dibutuhkan (untuk membentuk nanokomposit 0,25– 5% berat) dari <i>quantum dots</i> didispersikan dengan pengadukan dan sonikasi dalam air suling. Secara bersamaan, kitosan ditambahkan ke 2% asam asetat dalam air suling untuk membentuk larutan kitosan 2%. Ketika kitosan sepenuhnya larut, suspensi MGQD ditambahkan sambil

		<p><i>biodegradable, photoluminescent</i> dan oksida besi superparamagnetik – graphene (GO– IO) nanokomposit QD</p>		<p>dilakukan pengadukan yang intens dan dibiarkan mengaduk terbuka untuk memungkinkan suspensi untuk meningkatkan viskositas. Campuran dihilangkan gasnya dalam oven vakum selama 1 jam pada suhu kamar dan dituangkan ke dalam cetakan untuk dikeringkan dengan udara.</p> <p>Cetakan <i>microneedle</i> dibuat dengan silikon. Susunan <i>microneedle</i> dibuat dalam proses dua langkah, dengan pengisian dari poros jarum utama dan dasar jarum sebagai dua proses yang terpisah. Pertama, larutan nanokomposit kental (sekitar 80 mg ml – 1) digunakan untuk mengisi cetakan. Untuk memastikan bahwa larutan mengisi penuh <i>microneedle</i> (ujung dan poros), cetakan disentrifugasi pada 8000 rpm selama 1 jam. Kelebihan larutan dibersihkan dari permukaan dan cetakan dibiarkan kering di udara. Proses pengisian, sentrifugasi dan pengeringan cetakan diulang dua kali untuk memastikan poros sepenuhnya terbentuk. Selanjutnya alas <i>microneedle</i> diisi dengan larutan kitosan yang kental, disentrifugasi selama 1 jam pada 8000 rpm dan dikeringkan dalam oven vakum. Setelah kering, <i>microneedle</i> dikeluarkan dengan hati-hati dari cetakan dan disimpan dalam desikator.</p> <p><i>Array microneedle</i> yang dapat dilepas dibuat dengan cincin PEG pada dasar poros. Setelah poros <i>microneedle</i> telah terisi dengan campuran nanokomposit dan dikeringkan, larutan air PEG yang sangat kental ditambahkan pada cetakan dan larutan yang berlebih dikikis. Cetakan kemudian disentrifugasi selama 1 jam pada suhu 8000 rpm dan dikeringkan dalam oven vakum. Bagian dasar <i>microneedles</i> dibuat sebagai standar, yaitu diisi dengan larutan kitosan dengan viskositas tinggi, disentrifugasi selama 1 jam pada 8000 rpm dan dikeringkan dalam oven vakum.</p>
6	Yao et al., 2017. Cina	<p>Mengembangkan <i>chitosan</i> dan <i>beta-sodium glycerophosphate (β-GP) microneedle</i> dengan zat aktif LNG-HP-β-CD.</p>	<p><i>Chitosan</i> dan <i>beta-sodium glycerophosphate (β-GP) microneedle</i> dengan zat aktif LNG-HP-β-CD.</p>	<p>Proses pencetakan dua langkah digunakan untuk membuat <i>microneedle</i> bermuatan LNG. Campuran LNG, kitosan, dan β-GP dituang pada cetakan PDMS yang disentrifugasi pada 300 g selama 10 menit untuk sepenuhnya menutup <i>microcavities</i> dan menghilangkan larutan yang berlebih dari permukaan cetakan. Untuk memastikan kering, cetakan yang telah terisi dikeringkan dalam pengering pada suhu kamar. Selanjutnya PVP K90 ditempatkan pada cetakan yang telah terisi dan disentrifugasi pada 300 g selama 5 menit dan dikeringkan selama 24 jam pada suhu ruang.</p>
7	Chen et al., 2018. Taiwan	<p>Mengetahui pengaruh komposisi MN kitosan yang disesuaikan pada penyisipan in vivo kulit dan potensi <i>embedding</i> MN, respon kulit setelah penyisipan MN, dan degradabilitas MN, serta pelepasan antigen untuk mengembangkan depot antigen yang lebih tahan lama</p>	<p><i>Chitosan microneedle</i> yang mengandung antigen dengan <i>patch</i> susunan pendukung menggunakan <i>polivinil alkohol / polivinil piroolidon hidrofilik</i></p>	<p>Untuk membuat <i>microneedles</i> kitosan, 180 mg gel kitosan yang mengandung OVA dan trehalosa ditempatkan pada cetakan PDMS dan disentrifugasi dalam <i>swinging bucket rotor</i> pada 5100 rpm di suhu 30°C selama 2 jam. Untuk memasukan gel kitosan lebih jauh ke dalam rongga cetakan, 0,1 g larutan PVA/PVP 50% ditambahkan pada permukaan cetakan dan kemudian dikeringkan dengan udara pada suhu ruang selama 1 hari. Selain itu, untuk menghilangkan kelebihan polimer, <i>patch</i> yang terbentuk pada permukaan cetakan dipotong dengan pisau. Alat</p>

				pengepres PLA digunakan untuk mengompres <i>microneedle</i> kitosan ke dalam rongga cetakan. Untuk mengintegrasikan <i>array</i> pendukung dan <i>microneedle</i> , bagian atas <i>patch array</i> pendukung PVA/PVP sedikit dibasahi dengan larutan PVA/PVP 50% dan selanjutnya disejajarkan dan dimasukkan ke dalam cetakan <i>microneedle</i> . Pembentukan <i>microneedle</i> dilakukan dalam oven pada 37°C selama 20 menit untuk membentuk <i>microneedle patch</i> kitosan-PVA/PVP.
8	Suzuki et al., 2020. Jepang	Fabrikasi dan karakterisasi <i>microneedle</i> berongga dari kitosan.	<i>Biodegradable chitosan-acetate microneedle</i>	Untuk pembuatan kitosan <i>hollow microneedle</i> langkah pertama adalah mencelupkan larutan kitosan-asetat di sekitar kawat Al (berdiameter 100 µm). Selanjutnya kawat Al berlapis kitosan-asetat dikeringkan dalam oven pada suhu 200°C selama 3 menit. Kedua proses ini diulang empat kali. Kawat Al berlapis kitosan-asetat kemudian direndam dalam larutan natrium hidroksida 4% selama 24 jam untuk menghilangkan kawat Al dan menetralkan kitosan-asetat. <i>Chitosan micropipe</i> dipanggang pada 200°C selama 20 menit dan <i>microneedle</i> dipisahkan serta diasah ujungnya menggunakan pemotong laser <i>femtosecond</i> .
9	Yi et al., 2020. Cina	Membuat <i>microneedle</i> CS-Zn ²⁺ dengan proses pencetakan untuk mengetahui manfaat dari struktur baru MN dan kemampuan antimikroba CS dan Zn ²⁺ .	<i>Dissolvable microneedles</i> yang tersusun dari <i>chitosan</i> dan <i>zinc nitrate</i>	<i>Chitosan</i> dan <i>zinc nitrate microneedle</i> dibuat melalui <i>micro molding</i> . Campuran yang dihasilkan dicampur secara homogen sambil diaduk dengan kecepatan 250 rpm selama 2 jam sebelum dituangkan ke dalam cetakan PDMS. Selanjutnya cetakan di <i>ultrasound</i> selama 2 jam dan dimasukkan ke dalam oven pengering pada suhu 40 °C selama 24 jam. <i>Chitosan</i> dan <i>zinc nitrate microneedle</i> dilepas dari cetakan, dan disimpan pada pengering.
10	Arshad et al., 2019. Pakistan	Membuat <i>microneedle patch</i> polimer yang mengandung cetirizine dan evaluasi efek <i>microneedle</i> pada permeasi obat.	<i>Chitosan microneedle patch</i> yang mengandung <i>cetirizine hydrochloride</i>	Larutan kitosan yang dinetralkan (10% b/v) dimasukkan ke cetakan <i>microneedle</i> dari <i>polydimethylsiloxane</i> berisi 10 × 10 rongga dengan masing-masing kedalaman 300 mikrometer. Cetakan disentrifugasi pada 3500 rpm selama 1 menit untuk memasukan larutan kitosan ke dalam rongga-rongga cetakan. <i>Casting</i> dan siklus sentrifugasi diulang dua kali untuk memastikan bahwa cetakan terisi dengan larutan kitosan. Larutan yang berlebih dihilangkan dari permukaan cetakan dan larutan yang telah diisi dikeringkan pada suhu kamar (25 ± 2°C) selama 24 jam. Pemuatan obat ke matriks polimer dicapai dengan melarutkan <i>cetirizine HCl</i> pada 10% kitosan dengan perbandingan polimer dan obat sebesar 1: 4.
11	Pires et al., 2020. Portugal	Mengeksplorasi preparasi MN patch yang dapat mengantarkan peptida aktif secara imunologis yang dapat membentuk toleransi imunologis untuk multiple sklerosis.	<i>Microneedle</i> polimer yang tersusun oleh poli(vinil alkohol), poli(vinil pirolidon) dan kitosan	<i>Cetakan PDMS</i> digunakan untuk mendapatkan jarum polimerik yang dapat terurai secara hayati. Larutan kitosan (2% (b/v) dalam asam asetat 1% (v/v)) dimasukkan ke dalam cetakan di bawah vakum di mana kelebihan larutan kitosan dihilangkan dengan sentrifugasi (5 menit, 1160 × g). Selanjutnya

				<p>cetakan tersebut dibekukan-dikeringkan selama 24 jam. Stabilisasi struktur kitosan di dalam cetakan dilakukan dengan gradien etanol. Kitosan dilarutkan semalaman dalam 1% (v/v) larutan asam asetat dan ditambahkan ke larutan FITC dengan volume yang sama (0,13 mg.ml⁻¹ dalam etanol). Kemudian, direaksikan selama 3 jam, di bawah pengadukan konstan, terlindung dari cahaya dan kitosan berlabel fluoresensi didapatkan setelah pengendapan dengan 0,5 M NaOH. Polimer tersebut kemudian dicuci dengan air deionisasi sampai tidak ada fluoresensi yang terdeteksi di supernatan dan, selanjutnya, dikeringkan-dibekukan. Pada fase kedua, untuk menyiapkan microneedle polimer, campuran PVA dan PVP disiapkan. PVA (10% (b/v) dalam air) dan PVP (15% (b/v) v) dalam larutan buffer fosfat 0,1 M, pH 7,4) dicampur dengan perbandingan 3:2 (v:v). Campuran tersebut kemudian dituangkan di bagian tengah cetakan. Setelah menerapkan vakum selama 20 menit dan mengeringkan sekitar 1 jam, campuran PVA: PVP kembali ditambahkan, menutupi semua permukaan cetakan. Setelah menghilangkan semua gelembung udara, patch polimer dibiarkan kering pada suhu ruang selama 24 jam. Untuk persiapan patch berisi bovine serum albumin (BSA), protein pertama kali diberikan dalam cetakan (larutan 40% (b/v)). Untuk patch berisi peptida, larutan peptida 50 mg.ml⁻¹ (dalam air) secara langsung ditambahkan ke larutan polimer dan dimuat dalam cetakan. Kelebihan larutan dihilangkan dengan sentrifugasi.</p>
12	Chandrasekharan et al., 2019. Korea	Membuat metode yang mudah untuk menyiapkan kitosan yang larut dalam air dan aplikasi untuk pengiriman obat transdermal berkelanjutan.	<i>Bullet-shaped water soluble chitosan microneedle</i>	<p>Untuk membuat susunan water soluble chitosan microneedle, cetakan PDMS negatif dibuat dengan mereplikasi dari cetakan microneedle berbentuk peluru positif. Susunan water soluble chitosan microneedle (100 MN/1 ×1 cm²) disiapkan dengan solvent-casting dari larutan kitosan 7% w/v dalam air deionisasi (pH 6,0) setelah langkah degassing dalam ruang vakum pada 25°C untuk mengisi rongga cetakan PDMS negatif. Chitosan microneedle patch dikeringkan pada suhu 25°C selama 24 jam dan dilepas perlahan dari cetakan PDMS.</p> <p>Untuk membuat chitosan MN patch yang mengandung rhodamin, larutan pembentuk</p>

				MN dibuat dengan menambahkan rhodamin B dalam larutan WCS30 7 %. <i>Chitosan MN patch</i> yang mengandung rhodamin dibuat dengan <i>solvent-casting</i> dari larutan pembentuk MN 7% (0,2 mL) dengan rhodamin pada cetakan PDMS dengan susunan rongga berbentuk peluru 10 × 10. Setelah <i>degassing</i> dan pengeringan pada 25°C selama 24 jam, <i>chitosan MN patch</i> yang mengandung rhodamin dilepas dari cetakan.
13	Chi et al., 2020. Cina	Membuat biomassa <i>microneedle array patch</i> hidrogel kitosan dengan pelepasan obat yang dapat dikontrol untuk mempromosikan luka penyembuhan	<i>Biomass chitosan microneedle array</i>	Fabrikasi <i>microneedle</i> dilakukan menggunakan cetakan silikon. Kitosan pra-gel dimasukan ke dalam rongga mikro berbentuk kerucut dari cetakan di bawah vakum selama 5 menit. Kelebihan pre-gel dari <i>microcavities</i> dihilangkan. Selanjutnya seluruh cetakan dicelupkan ke dalam larutan NaOH (10% b/v) untuk memadatkan gel kitosan. Setelah solidifikasi, cetakan dicuci dengan air deionisasi untuk mendapatkan <i>microneedle chitosan</i> . Untuk pemuatan obat, larutan pra-gel NIPAM dengan konsentrasi berbeda dicampur dengan VEGF dan 1% HMPP kemudian diendapkan ke permukaan cetakan diikuti dengan vakum selama 30 menit untuk memungkinkan larutan pra-gel meresap ke dalam rongga <i>microneedle chitosan</i> . Setelah membuang kelebihan pra-gel, cetakan disinari menggunakan sinar UV (365 nm, 100 W) selama 1 menit di bawah suhu yang lebih rendah untuk memadatkan gel NIPAM. Larutan kitosan dimasukan ke dalam cetakan dan dikeringkan di bawah vakum untuk membentuk dasar bagi dukungan mekanis. <i>Microneedle chitosan</i> yang dihasilkan dilepaskan dengan hati-hati dari cetakan.
14	Guo et al., 2021. Cina	Menghasilkan antigen OVA-HBc yang meningkat kekebalan dan memanfaatkan <i>E. coli</i> sebagai pabrik rekayasa sel mikroba untuk menghasilkan antigen. Membuat <i>patch MNS transdermal</i> biokompatibel berbiaya rendah yang dapat mencapai pelepasan OVA-HBc yang berkelanjutan.	<i>MSN/OVA-HBc@ microneedle</i>	Larutan kitosan dibuat dengan gel kitosan 8% dan trehalosa 0,4% dalam larutan asam asetat 1%, setelah dialisis selama kurang lebih 24 jam hingga diperoleh gel netral. Selanjutnya ditambahkan 0,4 OVA-HBc dan 0,4 <i>mesoporous</i> pada larutan. <i>Microneedle</i> disiapkan melalui metode <i>micro-molding</i> dua langkah. Larutan glutaraldehid 0,1% ditambahkan ke dalam larutan yang mengandung obat sebelum dituangkan ke dalam cetakan PDMS, disentrifugasi pada 2000 rpm, cetakan PDMS dimasukan ke oven vakum pengering selama 5 menit dan sampel dikeringkan selama 4 jam pada suhu 37 °C. Larutan kitosan (8%) ditambahkan dan diuapkan pada suhu 37 °C semalaman dan sampel dilepaskan dari cetakan
15	Badhe et al., 2021. India	Memformulasi <i>MNs patch</i> menggunakan polimer biodegradable dan metode fabrikasi berbasis cetakan yang dapat didaur ulang.	<i>Polylactic acid</i> dan <i>bovine serum albumin-layered-coated chitosan microneedles</i> menggunakan cetakan dari <i>bees wax</i>	Gel yang disiapkan disimpan semalaman dan dioleskan di atas cetakan <i>wax microneedles</i> yang telah disiapkan. Setelah beberapa menit, susunan <i>microneedles</i> dimasukkan ke dalam oven vakum selama 1 hari pada suhu 37°C dan -550 mmHg. Selanjutnya susunan cetakan <i>microneedles</i> dikeluarkan dari oven dan gelembung udara dibuang menggunakan batang kaca dan dikeringkan kembali selama 1 hari pada suhu kamar. Setelah kering, <i>microneedles patch</i> ditarik keluar dari cetakan <i>wax</i> dan dikeringkan dalam oven udara panas pada suhu 70°C selama 5 jam. Setelah <i>microneedles</i> benar-benar kering, pelapisan dilakukan dengan larutan PLA yang dibuat

				dengan melarutkan 500 mg PLA dalam 5 mL diklorometana. <i>Microneedles patch</i> dicelupkan sebanyak 20 kali ke dalam larutan PLA sampai proses pelapisan selesai. Setelah pelapisan PLA, seluruh <i>microneedles patch</i> dikeringkan pada 60 ° C untuk menghilangkan diklorometana. <i>Microneedles patch</i> kitosan berlapis PLA dilapisi lagi menggunakan BSA dengan mencelupkannya 20 kali dalam 10 mg/mL larutan BSA.
16	Castilla-Casadio et al., 2021. Amerika	Menjelaskan formulasi dan evaluasi <i>microneedle patch</i> kitosan untuk pengiriman transdermal meloxicam untuk mengatasi nyeri pada sapi.	<i>Chitosan dan chitosan-meloxicam microneedle</i>	Satu gram kitosan ditambahkan ke dalam 10 mL asam asetat pada konsentrasi yang berbeda untuk dievaluasi. Untuk mengurangi waktu pelarutan, larutan ditempatkan pada pelat pemanas dengan suhu 70 ° C selama 3 jam. 50 mg meloxicam dicampurkan dalam 1 mL larutan kitosan, yang digunakan untuk membentuk lapisan pertama <i>patch</i> . Alternatif lain untuk persiapan solusi terdiri dari melarutkan meloxicam terlebih dahulu dalam dimetil sulfoksida (DMSO), mempertahankan konsentrasi 50 mg/mL. Meloxicam yang telah diencerkan ditambahkan ke dalam larutan kitosan yang dimasukkan pada persentase asam asetat (90% (v/v), 50% (v/v), dan 10% (v/v)) mempertahankan konsentrasi akhir kitosan 10% b/v. <i>Microneedle patch</i> dibuat dengan menempatkan larutan kitosan/meloxicam pada cetakan PDMS. Proses pembuatan dimulai dari penambahan 500 mg larutan <i>chitosan/meloxicam</i> ke cetakan untuk membuat <i>monolayer</i> . Setelah itu, cetakan dimasukkan ke dalam tabung sentrifus 50 mL dan disentrifugasi pada 3000 RPM selama 30 menit. Kedua langkah tersebut diulang empat kali dengan total 120 menit sentrifugasi. Proses ini menghasilkan <i>microneedles</i> yang mengandung meloxicam. Untuk menghasilkan lapisan dasar kitosan, lapisan kedua larutan kitosan tanpa meloxicam ditambahkan. Lapisan kedua berada di permukaan sehingga tidak menembus kulit untuk memungkinkan pelepasan obat. Lapisan kedua disiapkan dengan menambahkan 5 mL larutan kitosan (0,1 g/mL dalam asam asetat 10% (v/v), 50% (v/v), atau 90% (v/v)) ke dalam tabung 50 mL yang berisi cetakan yang dimuat dengan larutan kitosan/meloxicam dan disentrifugasi pada 3000 RPM selama 60 menit. Kemudian cetakan dalam tabung 50 mL ditempatkan dalam oven untuk dikeringkan tanpa tutup pada suhu 28 ° C selama tiga hari.

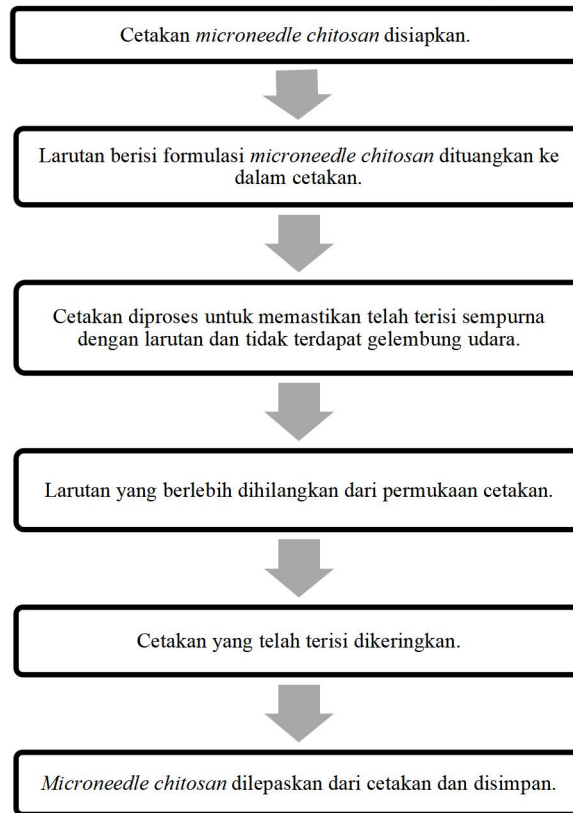
Penggunaan metode *micromolding* sendiri memiliki beberapa kekurangan seperti dapat menyebabkan penyusutan pada saat proses pengeringan dan memiliki banyak langkah (13). Keberhasilan metode *micromolding* juga ditentukan berdasarkan sifat polimer, pelarut yang digunakan, serta kondisi suhu dan tekanan yang diberikan. Selain itu diantar siklus pembuatan perlu dilakukan penghilangan bahan yang tersumbat pada rongga cetakan. *Micromolding* juga membutuhkan waktu pengeringan

yang lama, membatasi potensi skalabilitasnya. Kekurangan ini dapat menghambat efisiensi penggunaan metode *micromolding* (9).

Secara umum tahap pembuatan *microneedle* dimulai dengan penyiapan cetakan *microneedle chitosan*. Selanjutnya larutan berisi *microneedle chitosan* dituangkan ke dalam cetakan. Cetakan diproses menggunakan alat sentrifugasi, ultrasonik, maupun vakum untuk memastikan cetakan telah terisi sempurna dengan

larutan dan tidak terdapat gelembung udara. Larutan yang dapat dilepaskan dan disimpan. Skema pembuatan *microneedle chitosan* berlebih dihilangkan dari permukaan cetakan. Cetakan *microneedle chitosan* ditampilkan pada Gambar 2. yang telah terisi dikeringkan dan *microneedle chitosan*

Gambar 2. Metode pembuatan *microneedle chitosan* secara umum menggunakan *micromolding*



a. Micromolding menggunakan polydimethylsiloxane

Micromolding menggunakan *polydimethylsiloxane* (PDMS) merupakan metode yang paling banyak digunakan untuk memproduksi *microneedle* kitosan. PDMS dipilih untuk menjadi cetakan *microneedle* karena memiliki karakteristik yang unik. PDMS memiliki stabilitas termal yang baik, dan sifat konduktivitas termal yang rendah. Selain itu PDMS juga kompatibel secara biologis dan kimia, aman, sangat fleksibel, hidrofobik, non-higroskopis, dan *inert* pada kondisi fisiologis. PDMS transparan secara optik dan kokoh secara mekanis, menawarkan kekakuan dan permukaan yang dapat disesuaikan energi adhesi (12). Hal ini membuat PDMS menjadi bahan penyusun cetakan

microneedle yang banyak digunakan.

Pada tahap preparasi pada larutan atau hasil pencetakan *microneedle* menggunakan *micromolding* sering ditemukan gelembung udara yang mengganggu. Gelembung udara ini harus segera dihilangkan. Hal ini dikarenakan gelembung udara dapat menyebabkan deformasi parsial dan kerusakan selama tahap pembuatan *microneedle*. Gelembung udara

dapat dihilangkan dengan sentrifugasi pada 3500 rpm selama 5 menit (12).

Teknik *micromolding* menggunakan PDMS menghasilkan ujung jarum tajam secara seragam untuk setiap jarum dalam susunan *microneedle*. *Microneedle* juga memiliki permukaan yang sangat halus dan jernih. *Micromolding* memungkinkan replikasi *microneedle* dengan tepat dan akurat sesuai dengan spesifikasi tinggi dan diameter yang diinginkan. Ketepatan spesifikasi *microneedle* berkisar antara 60,18 hingga 61,82% untuk tinggi, 60,45 hingga 61,42% untuk diameter alas, dan 60,22 hingga 60,95% untuk jarak antar alas (12).

Patch microneedle yang dibuat menggunakan teknologi *micromolding* dirancang agar cukup panjang untuk menembus *barrier stratum korneum* dan ke dalam kulit tetapi cukup pendek untuk mencegah rasa sakit. Penentuan diameter berperan penting pada karakteristik *microneedle*. Diameter yang lebih besar secara signifikan meningkatkan sifat mekanik *microneedle*. Hal ini dibuktikan dengan hasil penelitian di mana diameter 200 µm memiliki *failure force* sekitar 0,75 N yang lebih besar dibandingkan dengan *microneedle* berdiameter 125 µm yang hanya memiliki *failure force* sebesar 0,2 N. Pada penelitian lainnya

microneedle yang dicetak memiliki diameter 200 µm, 250 µm, dan 300 µm yang memiliki kekuatan mekanik yang cukup untuk penyisipan pada kulit (13-15).

b. Micromolding menggunakan bees wax

Terdapat penelitian lain yang juga menggunakan teknik *micromolding* namun menggunakan *bees wax* sebagai bahan penyusun cetakan untuk *microneedle*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terbentuk *microneedles* dengan kekuatan mekanik yang baik (0,72 N/ jarum). Kebutuhan kekuatan mekanik *microneedles* sendiri harus cukup untuk menopang gaya yang diterapkan selama penekanan *microneedles patch array* ke dalam kulit mencegah terjadinya pembengkokan *microneedles*. Selain itu diketahui kekuatan tarik *microneedles* adalah 15,23 Mpa yang lebih baik dari penelitian sebelumnya yaitu 11,23 Mpa. Kekuatan tarik *microneedles array* adalah karakteristik yang penting, karena mendefinisikan integritas dan kapasitas *patch* untuk bertahan dari tekanan fisik. Penggunaan *bees wax* memberikan keuntungan di mana dapat dilelehkan dan cetakan dapat beberapa kali dibuat ulang untuk secara tepat mengembangkan *microneedle* yang dapat direproduksi (16).

c. Dip-coating untuk pembuatan hollow microneedle chitosan

Sementara itu untuk *hollow microneedle chitosan* metode preparasi yang dapat digunakan adalah *dip-coating*. *Dip-coating* merupakan metode pengendapan film pada substrat yang umumnya berbentuk planar atau silinder. Dalam proses *dip-coating*, substrat dicelupkan ke dalam bahan baku fase cair dan ditarik setelahnya. Penggunaan metode *dip-coating* berhasil membuat *microneedle* polimer yang lebih tipis dan lebih panjang dari jarum yang dilaporkan sebelumnya. Oleh karena itu, teknik *dip-coating* untuk fabrikasi *hollow microneedle chitosan* dapat dikatakan efektif (17).

Rasio Komponen Kitosan dalam Microneedle Patch

Tabel 4 merupakan rangkuman yang akan digunakan untuk menjawab rumusan pertanyaan kedua (RQ 2), yaitu “Bagaimanakah rasio komponen kitosan dalam *microneedle patch* untuk transdermal delivery system?”. *Microneedle patch* berbahan dasar kitosan dapat dibuat dengan rasio komponen kitosan yang berbeda-beda. Rasio komponen kitosan yang paling banyak digunakan adalah larutan kitosan 2% (b/v) di mana serbuk kitosan dilarutkan dalam larutan asam asetat 1% (v/v) (6,14,18).

Tabel 4. Ringkasan artikel untuk rumusan pertanyaan 2 (RQ2)

No	Peneliti, Tahun, Negara	Tujuan Penelitian	Sampel penelitian	Hasil Penelitian
1	Demir et al., 2013. Turki	Menjelaskan pemilihan polimer, dan optimalkan formulasi parameter peracikan untuk berbagai MN polimer.	<i>Dissolvable, swellable, dan biodegradable microneedle</i>	Asam asetat glasial ditambahkan secara bertahap pada kitosan untuk menghasilkan larutan dengan konsentrasi akhir 3% (b/ w) kitosan.
2	Chen et al., 2013. Taiwan	Membuat kitosan/PLA <i>microneedle array</i> dengan menyiapkan <i>microneedle</i> kitosan secara terpisah dan rangkaian pendukung PLA, yang kemudian digabungkan menjadi satu.	<i>Chitosan microneedle dengan PLA supporting array</i>	Serbuk kitosan dilarutkan dalam larutan asam asetat 1% (v/v) untuk mendapatkan larutan 2% (b/v). Selanjutnya larutan kitosan diproses hingga mendapatkan konsentrasi larutan kitosan 10%. <i>Microneedle</i> yang berisi antigen: 3% antigen, 12,5% trehalose, dan 10% chitosan. <i>Microneedle</i> yang berisi Obat: gel kitosan dengan konsentrasi 10% yang mengandung 3% obat.
3	M. Y. Chen et al., 2017. Taiwan	Mengembangkan sistem pengiriman transdermal untuk analog LHRH dengan kitosan <i>microneedles</i> sebagai alat untuk <i>Androgen Deprivation Therapy</i> (ADT).	<i>Chitosan microneedle dengan polyvinyl alcohol/ polyvinyl pyrrolidone supporting array</i>	16 g bubuk kitosan dilarutkan dalam asam asetat 1% dan dicampur FITC dengan perbandingan 80 ml larutan kitosan: 6 mg FITC (2 mg/ml dalam etanol 99%). Larutan kitosan-FITC didialisis untuk membentuk hidrogel encer dan dicampur dengan trehalosa (10% dari berat kering kitosan) dan TAMRA-LHRH (rasio TAMRA-LHRH/ 1.6% berat FIT kitosan pada 1:1.000) dan dipekatkan hingga konsentrasi gel 6%. <i>Microneedle</i> bermuatan hormon dibuat dengan kandungan 1,5 mg goserelin pada setiap patch dan diproses hingga konsentrasi 6%.
4	Wang et al., 2018. China	Empat jenis DMN dibuat	<i>Dissolving</i>	Kitosan dan sukrosa (digunakan sebagai stabilizer)

		oleh polivinil alkohol, natrium hyaluronate (HA), kitosan, dan gelatin dipelajari kekuatan mekanik dan kemampuan penyisipan di bawah kondisi kelembaban yang bervariasi.	<i>microneedles</i> berbahan dasar <i>polyvinyl alcohol</i> , <i>sodium hyaluronate (HA)</i> , <i>chitosan</i> dan <i>gelatin</i> .	dilarutkan dalam air suling dengan rasio 4:3:13. Zat aktif yang digunakan adalah 1 mg/ml sulforhodamine B.
5	Justin & Chen, 2018. Inggris	Mengembangkan sistem <i>microneedle</i> multifungsi baru dengan desain sederhana yang dapat dilepas untuk pengiriman obat transdermal yang ditargetkan dan dilacak, berdasarkan kitosan <i>biodegradable</i> , <i>photoluminescent</i> dan oksida besi superparamagnetik – graphene (GO– IO) nanokomposit QD	<i>Multifunctional chitosan – magnetic graphene quantum dot nanocomposites</i> dari <i>detachable</i> dan <i>non-detachable biodegradable microneedle arrays</i>	80 mg/ ml larutan nanokomposit dan kitosan dilarutkan dalam 2% asam asetat untuk membentuk larutan kitosan 2%.
6	Yao et al., 2017. Cina	Mengembangkan <i>chitosan</i> dan <i>beta-sodium glycerophosphate (β-GP) microneedle</i> dengan zat aktif LNG-HP-β-CD.	<i>Chitosan</i> dan <i>beta-sodium glycerophosphate (β-GP) microneedle</i> dengan zat aktif LNG-HP-β-CD.	Kitosan dilarutkan dalam asam klorida 0,1 M (2%, b/v). Larutan kitosan dan β-GP dicampur dengan perbandingan 5:1 (v/v). Selanjutnya satu gram HP-β-CD dilarutkan dalam 2 mL air deionisasi dan ditambahkan LNG. Kitosan, gel β-GP, senyawa inklusi LNG-HP-β-CD dan larutan dextran dicampur dengan perbandingan 1:1:1 (v/v/v) untuk membentuk bahan matriks ujung <i>microneedle</i>
7	Chen et al., 2018. Taiwan	Mengetahui pengaruh komposisi MN kitosan yang disesuaikan pada penyisipan <i>in vivo</i> kulit dan potensi <i>embedding</i> MN, respon kulit setelah penyisipan MN, dan degradabilitas MN, serta pelepasan antigen untuk mengembangkan depot antigen yang lebih tahan lama	<i>Chitosan microneedle</i> yang mengandung antigen dengan <i>patch</i> susunan pendukung menggunakan <i>polivinil alkohol / polivinil pirolidon hidrofilik</i>	0,07 % OVA, 1,3 % trehalosa, dan 13% kitosan. <i>Supporting array</i> tersusun dari larutan PVA/PVP 50% (0,5 g; rasio berat PVA:PVP = 1:1)
8	Suzuki et al., 2020. Jepang	Fabrikasi dan karakterisasi <i>microneedle</i> berongga dari kitosan.	<i>Biodegradable chitosan-acetate microneedle</i>	Larutan kitosan asetat kental dibuat dengan melarutkan bubuk kitosan dalam larutan asam asetat (1%). Rasio pencampuran kitosan untuk larutan asam asetat adalah 9%.
9	Yi et al., 2020. Cina	Membuat <i>microneedle</i> CS-Zn ²⁺ dengan proses pencetakan untuk mengetahui manfaat dari struktur baru MN dan kemampuan antimikroba CS dan Zn ²⁺ .	<i>Dissolvable microneedles</i> yang tersusun dari <i>chitosan</i> dan <i>zinc nitrate</i>	<i>Chitosan</i> dan <i>zinc nitrate microneedle</i> dibuat melalui <i>micro molding</i>
10	Arshad et al., 2019. Pakistan	Membuat <i>microneedle patch</i> polimer yang mengandung cetirizine dan evaluasi efek <i>microneedle</i> pada permeasi obat.	<i>Chitosan microneedle patch</i> yang mengandung <i>cetirizine hydrochloride</i>	Kitosan dilarutkan dalam larutan asam asetat (1% v/v) untuk menghasilkan larutan polimer 2% (b/v). Larutan diproses sampai larutan kitosan menjadi 10 persen berat.
11	Pires et al., 2020. Portugal	Mengeksplorasi preparasi MN <i>patch</i> yang dapat mengantarkan peptida aktif secara imunologis yang dapat membentuk toleransi imunologis untuk multiple sklerosis.	<i>Microneedle</i> polimer yang tersusun oleh poli(vinil alkohol), poli(vinil pirolidon) dan kitosan	Larutan kitosan (2% (b/v) dalam asam asetat 1% (v/v)) dengan PVA (10% (b/v) dalam air) dan PVP (15% (b/v) v) dalam larutan buffer fosfat 0,1 M, pH 7,4) dicampur dengan perbandingan 3:2 (v:v). Untuk persiapan <i>patch</i> berisi <i>bovine serum albumin</i> (BSA), protein pertama kali diberikan dalam cetakan (larutan 40% (b/v)). Untuk <i>patch</i> berisi peptide digunakan larutan peptida 50 mg/ml.
12	Chandrasekharan et al., 2019. Korea	Membuat metode yang mudah untuk menyiapkan kitosan yang larut dalam air	<i>Bullet-shaped water soluble chitosan</i>	Untuk pembentukan <i>water soluble chitosan</i> kitosan (2% b/v) dilarutkan dalam TFA dengan larutan NaCl. Untuk pembentukan <i>water soluble chitosan microneedle</i> ,

		dan aplikasi untuk pengiriman obat transdermal berkelanjutan.	<i>microneedle</i>	<i>rhodamine B</i> ditambahkan pada 7 % <i>water soluble chitosan</i> 30 hingga 0,02 % berat. Patch yang mengandung <i>rhodamine</i> dibuat dengan pengecoran pelarut dari 7% larutan pembentuk MN berat (0,2 mL) dengan <i>rhodamine B</i> .
13	Chi et al., 2020. Cina	Membuat biomassa <i>microneedle array patch</i> hidrogel kitosan dengan pelepasan obat yang dapat dikontrol untuk mempromosikan luka penyembuhan	<i>Biomass chitosan microneedle array</i>	Serbuk kitosan dilarutkan dalam larutan asam asetat 2% dan diproses menggunakan NaOH 10% (b/v). Untuk pemuatan obat larutan pra-gel NIPAM dengan konsentrasi 5% dan 20% dicampur dengan VEGF dan 1% HMPP.
14	Guo et al., 2021. Cina	Menghasilkan antigen OVA-HBc yang meningkat kekebalan dan memanfaatkan <i>E. coli</i> sebagai pabrik rekayasa sel mikroba untuk menghasilkan antigen. Membuat <i>patch MNs transdermal</i> biokompatibel berbiaya rendah yang dapat mencapai pelepasan OVA-HBc yang berkelanjutan.	<i>MSN/OVA-HBc@ microneedle</i>	Larutan kitosan dibuat dengan gel kitosan 8% dan trehalosa 0,4% dalam larutan asam asetat 1%. Selanjutnya ditambahkan 0,4 OVA-HBc dan 0,4 <i>mesoporous</i> pada larutan.
15	Badhe et al., 2021. India	Memformulasi <i>MNs patch</i> menggunakan polimer biodegradable dan metode fabrikasi berbasis cetakan yang dapat didaur ulang.	<i>Polylactic acid dan bovine serum albumin-layered-coated chitosan microneedles</i> menggunakan cetakan dari <i>bees wax</i>	Kitosan 0,5% -3% b/v dilarutkan dalam larutan asam asetat 1% v/v untuk pembuatan <i>microneedles</i> . Pelapisan dilakukan dengan larutan PLA, dibuat dengan melarutkan 500 mg PLA dalam 5 mL diklorometana, dan BSA 10 mg/mL larutan.
16	Castilla-Casadio et al., 2021. Amerika	Menjelaskan formulasi dan evaluasi <i>microneedle patch</i> kitosan untuk pengiriman transdermal meloxicam untuk mengatasi nyeri pada sapi.	<i>Chitosan dan chitosan-meloxicam microneedle</i>	50 mg meloxicam dicampurkan dalam 1 mL larutan kitosan, untuk membentuk lapisan pertama <i>patch</i> . Alternatif lain terdiri dari melarutkan meloxicam dalam dimetil sulfoksida (DMSO), mempertahankan konsentrasi 50 mg/mL. Meloxicam yang telah diencerkan ditambahkan ke dalam larutan kitosan. Larutan kitosan dibuat dengan melarutkan serbuk kitosan dalam 90% (v/v), 50% (v/v), dan 10% (v/v) asam asetat dalam air dengan konsentrasi akhir 10% b/v. Lapisan kedua disiapkan dengan menambahkan 5 mL larutan kitosan ke dalam cetakan yang berisi larutan kitosan/meloksikam.

Microneedle patch berbahan dasar kitosan 2% tampak seperti film halus dan jernih dengan proyeksi *microneedles* yang *terdistribusi* merata serta karakteristik yang fleksibel (11, 17). Lebih lanjut penelitian lain menunjukkan *microneedle* berbahan dasar kitosan dengan konsentrasi larutan 2% dapat berpenetrasi menembus kulit babi (13). Penelitian lain yang juga mengukur kemampuan penetrasi *microneedle* berbahan dasar kitosan dengan konsentrasi larutan 2% pada kulit babi menunjukkan bahwa *microneedle* dapat menembus kulit babi dengan kedalaman penetrasi lebih dari 400 µm saat menggunakan *microneedle* dengan diameter 200 µm (14).

Microneedle dari kitosan memungkinkan pengiriman antigen dan obat yang lengkap dan tertarget dengan kedalaman 600 µm. Ketika dimasukkan ke dalam *porcine cadaver skin*, *microneedle* kitosan terpisah dari susunan pendukung dan sepenuhnya tertanam di dalam *porcine*

cadaver skin, memungkinkan pelepasan antigen berkelanjutan yang lengkap dan tertarget ke kedalaman tertentu dalam kulit (6).

Pada penelitian Chi (2020), *microneedle* dibuat menggunakan kitosan dengan konsentrasi yang berbeda yaitu 1%, 2%, 3%, 4% dan 5%. Diketahui bahwa ukuran pori-pori ditemukan menurun ketika konsentrasi kitosan meningkat dari 2% menjadi 4%. *Microstructure* berpori padat akan menghambat infiltrasi pra-gel kedua serta kandungan obat. Hal ini menunjukkan bahwa *microneedle chitosan* dengan ukuran pori lebih besar yang dibuat dari kitosan konsentrasi rendah akan memuat lebih banyak obat. Kitosan dengan konsentrasi 5% sendiri tidak cocok untuk pembuatan *microneedle* karena fluiditasnya yang buruk. Sedangkan larutan kitosan dengan konsentrasi 1% tidak dapat membentuk *microneedle* secara efektif karena kekuatan mekanik yang lebih rendah dihasilkan dari kandungan kitosan yang rendah (15).

Sementara itu pada penelitian Badhe (2021) kitosan

0,5% -3% b/v dilarutkan dalam larutan asam asetat 1% v/v untuk pembuatan *microneedles*. Konsentrasi kitosan 3% dipilih dalam penelitian ini karena kekuatan mekanik dan morfologi yang dihasilkan (panjang dan kekuatan mekanik yang baik). *Microneedles* dengan kitosan 2% sendiri memiliki panjang yang optimal namun kekuatan mekanik yang lebih rendah (0,28 N/jarum). Batch *microneedles* dengan kitosan 3% selanjutnya dilapisi dengan PLA (*Polylactic Acids*), diikuti dengan BSA (*Bovine Serum Albumin*). *Microneedles* dari kitosan 3% terbentuk baik, tetapi memiliki struktur berpori. Ketika *microneedle* dari kitosan 3% dilapisi dengan PLA, *microneedle* menjadi lebih kuat dengan peningkatan kekuatan mekanik. Penambahan BSA pada *microneedle* dari kitosan 3% yang sudah dilapisi dengan PLA meningkatkan kekuatan mekanik menjadi 0,72 N yang menunjukkan kekuatan mekanik yang baik dan peningkatan kekuatan tarik menjadi 15,23 Mpa. Uji toleransi secara in vivo juga menunjukkan tidak ditemukan tanda-tanda iritasi dan efek samping karena MN setelah 7 hari pengamatan sejak pelepasan MN (16).

Microneedle dari kitosan 2% memiliki kekuatan mekanik yang lebih rendah dibandingkan konsentrasi yang lain yaitu 0,25 N (13), 0,2 N untuk diameter 125 μm dan 0,75 N untuk diameter 200 μm (14), 0,28 N (16). Sementara itu dengan kitosan 3%, kekuatan mekanik *microneedle* adalah 0,53 N dan 0,70 N apabila dilapisi dengan PLA (*Polylactic Acids*) (16). Namun dengan kekuatan mekanik yang lebih rendah, *microneedle* dari kitosan 2% tetap berhasil disisipi pada kulit. Selain itu konsentrasi 2% memiliki ukuran pori yang lebih besar karena konsentrasi kitosan yang tidak tinggi. Hal ini membuat *microneedle* dapat memuat lebih banyak obat. Untuk meningkatkan kekuatan mekanik, *microneedle* dari kitosan 2% dapat dilapisi dengan PLA dan BSA (*Bovine Serum Albumin*) yang memberikan kekuatan mekanik tambahan selama penyisipan dan dapat mengatasi kekurangan yang dimiliki.

Asam asetat 1% merupakan pelarut yang paling umum digunakan untuk *microneedle* kitosan (6, 14, 16-20). Formabilitas dari kitosan, yaitu senyawa kitin yang dideasetilasi, dapat meningkat dengan melarutkannya sekali dalam asam asetat encer (17). Kitosan sendiri dapat larut sepenuhnya dalam larutan asam asetat 0,5%-1% v/v. Pada konsentrasi 0,5%-1% v/v, jumlah ion hidrogen dalam sistem selama proses sonikasi menyeimbangkan gugus amina kitosan, dan memungkinkan disolusi yang sempurna selain pengurangan berat molekul. Namun, pada konsentrasi asam asetat kurang dari 0,5% v/v, jumlah ion hidrogen yang dibutuhkan masih kurang dari jumlah unit –

NH₂ yang terlibat dan tidak cukup untuk melarutkan kitosan secara sempurna (21). Konsentrasi asam asetat yang lebih tinggi dapat digunakan untuk kitosan tetapi persentase asam asetat yang tinggi dapat mengubah komposisi kimia *microneedle* kitosan (22).

Penelitian yang dilakukan oleh Yi (2020) membuktikan aplikasi kitosan memberikan efek antibakteri. Kitosan maupun *zinc nitrate* memiliki aktivitas antibakteri dan efek sinergis dari keduanya dapat secara substansial meningkatkan aktivitas antibakteri *microneedle* dibandingkan dengan penggunaan salah satu saja. Uji pewarnaan bakteri hidup / mati menunjukkan bahwa *chitosan* dan *zinc nitrate microneedle* menunjukkan efek terapeutik yang lebih baik untuk membasmi biofilm bakteri dibandingkan membran dengan bahan yang sama (23). Selain itu penelitian yang dilakukan Chi (2020) menunjukkan bahwa ketika dilakukan kultur bersama dengan *chitosan microneedle array* (CSMNA), sebagian besar bakteri mati, menunjukkan bahwa CSMNA dapat memecah sitomembran dan menimbulkan aliran keluar dan akumulasi asam nukleat. Hasil uji statistik menunjukkan bahwa hampir 99% dari *S. aureus* dan *E. coli* yang dikokultur dengan CSMNA mati. Aktivitas antibakteri yang sangat baik CSMNA bermanfaat untuk menghindari komplikasi terkait infeksi bakteri saat pemakaian *microneedle patch* (15).

Berdasarkan hasil ekstraksi data diketahui bahwa beberapa *microneedle* yang mengandung antigen juga memiliki *supporting array* sebagai komponen penyusunnya. Komponen ini berfungsi memberikan kekuatan mekanis untuk memasukkan *microneedle* sepenuhnya ke dalam kulit serta memberikan panjang tambahan untuk mengatasi deformasi kulit selama penetrasi. *Supporting array* dapat tersusun dari PVP (*Polyvinylpyrrolidone*) coated PLA (*Polylactic Acids*) (6) maupun PVA (*Polyvinyl alcohol*)/PVP (*Polyvinylpyrrolidone*) (19, 24). Pada penelitian yang dilakukan M.C. Chen (2018) dapat dilihat bahwa penggunaan PVA/PVP sebagai komponen penyusun *supporting array* memberikan hasil yang lebih baik. Hal ini dikarenakan PVA/PVP dapat larut yang memberikan tambahan panjang dan kekuatan untuk memastikan penyisipan *microneedle* secara sempurna. Hal ini akan menjamin pengiriman dosis yang diinginkan secara tepat dan menghindari terbuangnya dosis vaksin. Sementara itu PLA sendiri tidak dapat dilarutkan dalam kulit. Sehingga *patch* PLA harus dilepas dari *microneedles* setelah penyisipan. Namun, pelepasan *patch array* yang salah dapat menarik sebagian *microneedles* dari kulit, yang mengakibatkan kegagalan penyisipan (6).

Faktor Lain yang Dapat Mempengaruhi karakteristik Microneedle Patch

a. Jenis zat aktif yang terkandung dalam *microneedle patch*

Untuk *microneedle* yang bermuatan antigen, trehalosa ditambahkan pada formulasinya (6, 19, 20, 24). Antigen dilarutkan dalam larutan trehalosa dan campuran tersebut digabungkan dengan larutan kitosan. Penambahan trehalosa berfungsi untuk mencegah agregasi dan mempertahankan aktivitas antigen selama proses enkapsulasi. Pada penelitian yang dilakukan M.C. Chen (2013) *microneedle* bermuatan antigen dengan trehalose menunjukkan pelepasan antigen yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan sampel tanpa trehalosa. Hal ini dikarenakan penambahan trehalosa dapat mempercepat pelepasan antigen (6).

Penelitian yang dilakukan Chen (2017) menunjukkan *microneedles* kitosan yang mengandung trehalosa dapat berfungsi sebagai depot antigen untuk pelepasan *ovalbumin* pada situs penyisipan selama 4 minggu. Selain itu pengiriman *ovalbumin* berbasis MN menginduksi kekebalan yang lebih kuat secara signifikan dibandingkan injeksi IM OVA plus larutan kitosan dari minggu ke 8 sampai minggu ke 18 (17).

Perbedaan jenis zat aktif yang digunakan menghasilkan *microneedle chitosan* dengan karakteristik yang berbeda-beda. Bahan aktif yang digunakan mempengaruhi kecepatan penghantaran obat serta degradasi dari *microneedle chitosan*. Selain itu zat aktif yang digunakan juga menentukan desain *microneedle chitosan* karena dosis yang diperlukan untuk memberikan efek terapeutik ikut mempengaruhi diameter, panjang, serta jumlah mikrostruktur dalam *array*.

b. Suhu

Selama sentrifugasi, suhu mempengaruhi laju penguapan untuk mengeringkan ujung *microneedle*, yang akan menghasilkan struktur berpori dan hilangnya kekuatan mekanik. Suhu dapat mengontrol kandungan pelarut dalam campuran polimer, yang ikut mempengaruhi panjang produk yang dihasilkan. Suhu yang tinggi dapat menguapkan pelarut, dan polimer menjadi mudah mengalir. Namun suhu yang terlalu tinggi dapat menyebabkan cetakan akan menyusut setelah pendinginan, menghasilkan produk hasil replikasi dengan kualitas yang buruk (25). Sehingga suhu yang digunakan selama proses sentrifugasi harus dioptimalisasi untuk memastikan pengeringan berjalan yang menghasilkan *microneedle* dengan struktur yang tidak berpori dan hasil replikasi yang baik sesuai

spesifikasi.

c. Waktu Pengeringan

Biodegradabilitas *microneedle chitosan* ikut dipengaruhi oleh waktu pengeringannya. Penambahan waktu pengeringan dapat meningkatkan biodegradabilitas *microneedle chitosan*. Namun, kekuatan mekanik jarum secara signifikan berkurang saat waktu pengeringan lebih lama dari waktu optimal. *Microneedle chitosan* secara bertahap dikarbonisasi dengan proses pengeringan yang menyebabkannya menjadi lebih rapuh. Alasan *microneedle* menjadi rapuh pada karbonisasi kitosan belum dapat dijelaskan. Namun, retaknya *microneedle* tersebut diperkirakan terjadi karena unsur-unsur selain karbon secara bertahap dipisahkan dari *microneedle* dengan proses karbonisasi, *microneedle* menyusut akibat desorpsi elemen, tegangan internal dalam *microneedle* meningkat seiring dengan kontraksinya, dan etakan dihasilkan pada *microneedle* karena peningkatan tegangan internalnya.¹⁷ Sehingga perlu dilakukan optimalisasi waktu pengeringan dari *microneedle*.

Keterbatasan pada penelitian ini adalah efek sifat zat aktif dengan karakteristik *microneedle* kitosan pada penelitian ini tidak dibahas secara terperinci. Selain itu komponen yang terkait metode preparasi seperti kecepatan sentrifugasi, suhu pengeringan, dan lama proses juga belum dikaitkan secara terperinci dengan karakteristik *microneedle* kitosan yang dihasilkan. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan menghubungkan efek sifat zat aktif dan komponen yang terkait metode preparasi terhadap karakteristik *microneedle* kitosan.

4. Kesimpulan

Berdasarkan *review* yang telah dilakukan, diketahui *micromolding* menggunakan polydimethylsiloxane (PDMS) merupakan metode yang paling banyak digunakan untuk memproduksi *microneedle* kitosan. *Critical parameter* yang perlu diperhatikan dalam tahapan pembuatannya adalah jenis zat aktif yang digunakan, suhu, serta waktu pengeringan. *Microneedle patch* berbahan dasar kitosan dapat dibuat dengan rasio komponen kitosan yang berbeda-beda. Rasio komponen kitosan yang paling banyak digunakan adalah larutan kitosan 2% (b/v) di mana serbuk kitosan dilarutkan dalam larutan asam asetat 1% (v/v). *Microneedle* dari kitosan 2% memiliki kekuatan mekanik yang lebih rendah dibandingkan konsentrasi yang lain. Namun dengan kekuatan mekanik yang lebih rendah, *microneedle* dari kitosan 2% tetap berhasil disisipi pada kulit. Beberapa *microneedle* yang mengandung antigen

juga memiliki *supporting array* sebagai komponen penyusunnya yang memberikan kekuatan mekanis untuk memasukkan *microneedle* sepenuhnya ke dalam kulit. Bagi penelitian lebih lanjut, perlu dihubungkan efek sifat zat aktif dan komponen yang terkait metode preparasi terhadap karakteristik *microneedle* kitosan. Adanya potensi kitosan sebagai komponen penyusun *microneedle patch* membutuhkan penelitian lebih lanjut menggunakan desain produk *microneedle patch* tertentu yang sesuai desain produsen yang diuji dalam penelitian klinis.

5. Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada Bu Oktavia Eka dan Bu Nurus Sobah selaku dosen pembimbing yang telah memberikan arahan dalam penulisan artikel ini. Penulis juga berterima kasih kepada pengajar, pegawai, dan mahasiswa Jurusan Farmasi, Universitas Brawijaya atas dukungannya selama studi.

6. Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan terkait keuangan atau hubungan pribadi yang mungkin mempengaruhi hasil yang dilaporkan dalam artikel ini.

7. Daftar Pustaka

1. Khanum N, Ansari T, Khan HMS, Sajid-Ur-Rehman M, Gulfishan, Khan Y. Influence of ph and temperature on stability of sulfamethoxazole alone and in combination with trimethoprim (co trimoxazole). *Asian J Chem*. 2012;24(4):1851–4.
2. Waghule T, Singhvi G, Dubey SK, Pandey MM, Gupta G, Singh M, et al. Microneedles: A smart approach and increasing potential for transdermal drug delivery system. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2019;109(July 2018):1249–58. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.078>
3. Hegde NR, Kaveri S V., Bayry J. Recent advances in the administration of vaccines for infectious diseases: Microneedles as painless delivery devices for mass vaccination. *Drug Discov Today*. 2011;16(23–24):1061–8.
4. Lee JW, Choi SO, Felner EI, Prausnitz MR. Dissolving microneedle patch for transdermal delivery of human growth hormone. *Small*. 2011;7(4):531–9.
5. Andrianov AK, Marin A, Decollibus DP. Microneedles with intrinsic immunoadjuvant properties: Microfabrication, protein stability, and modulated release. *Pharm Res*. 2011;28(1):58–65.
6. Chen MC, Huang SF, Lai KY, Ling MH. Fully embeddable chitosan microneedles as a sustained release depot for intradermal vaccination. *Biomaterials* [Internet]. 2013;34(12):3077–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.12.041>
7. Ramos Avilez H V., Castilla Casadiego DA, Vega Avila AL, Perales Perez OJ, Almodovar J. Production of chitosan coatings on metal and ceramic biomaterials [Internet]. Vol. 1, *Chitosan Based Biomaterials*. Elsevier; 2017. 255–293 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-08-100230-8.00011-X>
8. Lima SAC, Reis S. Marine polymeric microneedles for transdermal drug delivery. 2021;266(April).
9. Bhatnagar S, Gadeela PR, Thathireddy P, Venuganti VVK. Microneedle-based drug delivery: materials of construction. *J Chem Sci* [Internet]. 2019;131(9):1–28. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12039-019-1666-x>
10. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372.
11. Prel JB Du, Röhrig B, Blettner M. Übersichtsarbeit Kritisches Lesen Wissenschaftlicher Artikel. *Dtsch Arztebl*. 2009;106(7):100–5.
12. Demir YK, Akan Z, Kerimoglu O. Characterization of Polymeric Microneedle Arrays for Transdermal Drug Delivery. *PLoS One*. 2013;8(10):1–9.
13. Chandrasekharan A, Hwang YJ, Seong KY, Park S, Kim S, Yang SY. Acid-treated water-soluble chitosan suitable for microneedle-assisted intracutaneous drug delivery. *Pharmaceutics*. 2019;11(5):1–14.
14. Pires LR, Amado IR, Gaspar J. Dissolving microneedles for the delivery of peptides – Towards tolerance-inducing vaccines. *Int J Pharm* [Internet]. 2020;586(July):119590. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119590>
15. Chi J, Zhang X, Chen C, Shao C, Zhao Y, Wang Y. Antibacterial and angiogenic chitosan microneedle array patch for promoting wound healing. *Bioact Mater* [Internet]. 2020;5(2):253–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.02.004>
16. Badhe R V., Adkine D, Godse A. Development of polylactic acid and bovine serum albumin-layered-coated chitosan microneedles using novel bees wax mould. *Turkish J Pharm Sci*. 2021;18(3):367–75.
17. Suzuki M, Takahashi T, Aoyagi S. Fabrication and characterization of a biodegradable hollow microneedle from Chitosan. *J Robot Mechatronics*. 2020;32(2):401–7.
18. Arshad MS, Hassan S, Hussain A, Abbas N, Kucuk I,

- Nazari K, et al. Improved transdermal delivery of cetirizine hydrochloride using polymeric microneedles. *DARU, J Pharm Sci*. 2019;27(2):673–81.
19. Chen MY, Chen YY, Tsai HT, Tzai TS, Chen MC, Tsai YS. Transdermal Delivery of Luteinizing Hormone-releasing Hormone with Chitosan Microneedles: A promising tool for androgen deprivation therapy. *Anticancer Res*. 2017;37(12):6791–7.
20. Guo Q, Wang C, Zhang Q, Cheng K, Shan W, Wang X, et al. Enhanced cancer immunotherapy by microneedle patch-assisted delivery of HBc VLPs based cancer vaccine. *Appl Mater Today [Internet]*. 2021;24:101110. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2021.101110>
21. Savitri E, Juliastuti SR, Handaratri A, Sumarno, Roesyadi A. Degradation of chitosan by sonication in very-low-concentration acetic acid. *Polym Degrad Stab [Internet]*. 2014;110:344–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2014.09.010>
22. Castilla-Casadio DA, Carlton H, Gonzalez-Nino D, Miranda-Muñoz KA, Daneshpour R, Huitink D, et al. Design, characterization, and modeling of a chitosan microneedle patch for transdermal delivery of meloxicam as a pain management strategy for use in cattle. *Mater Sci Eng C [Internet]*. 2021;118(June 2020):111544. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111544>
23. Yi X, Wang C, Yu X, Yuan Z. A novel bacterial biofilms eradication strategy based on the microneedles with antibacterial properties. *Procedia CIRP [Internet]*. 2020;89:159–63. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.procir.2020.05.136>
24. Chen MC, Lai KY, Ling MH, Lin CW. Enhancing immunogenicity of antigens through sustained intradermal delivery using chitosan microneedles with a patch-dissolvable design. *Acta Biomater [Internet]*. 2018;65:66–75. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.11.004>
25. Kim JY, Han MR, Kim YH, Shin SW, Nam SY, Park JH. Tip-loaded dissolving microneedles for transdermal delivery of donepezil hydrochloride for treatment of Alzheimer’s disease. *Eur J Pharm Biopharm [Internet]*. 2016;105:148–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.06.006>
26. Wang QL, Ren JW, Chen BZ, Jin X, Zhang CY, Guo XD. Effect of humidity on mechanical properties of dissolving microneedles for transdermal drug delivery. *J Ind Eng Chem [Internet]*. 2018;59:251–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiec.2017.10.030>
27. Justin R, Chen B. Multifunctional chitosan–magnetic graphene quantum dot nanocomposites for the release of therapeutics from detachable and non-detachable biodegradable microneedle arrays. *Interface Focus*. 2018;8(3).
28. Yao G, Quan G, Lin S, Peng T, Wang Q, Ran H, et al. Novel dissolving microneedles for enhanced transdermal delivery of levonorgestrel: In vitro and in vivo characterization. *Int J Pharm [Internet]*. 2017;534(1–2):378–86. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.10.035>
29. Castilla-Casadio DA, Carlton H, Gonzalez-Nino D, Miranda-Muñoz KA, Daneshpour R, Huitink D, et al. Design, characterization, and modeling of a chitosan microneedle patch for transdermal delivery of meloxicam as a pain management strategy for use in cattle. *Mater Sci Eng C [Internet]*. 2021;118(August 2020):111544. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111544>