

Evaluasi Sistem Penghantaran Obat Transdermal Berbasis Microneedle: Tinjauan Karakterisasi, Farmakokinetik, Efikasi, Stabilitas, Dan Keamanan

Kiki Kania^{1*}, Revika Rachmaniar², Sani Nurlaela Fitriansyah³

^{1,2,3} Farmasi, Magister Farmasi, Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia, Indonesia

Open Access Freely
Available Online

Dikirim: 30 Mei 2026

Direvisi: 27 Juni 2026

Diterima: 30 Juni 2026

*Penulis Korespondensi:

E-mail:

kaniakiki@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan: *Microneedle* merupakan sistem penghantaran obat transdermal inovatif yang menggunakan jarum berukuran mikro (150–1500 μm) untuk menembus *stratum corneum* secara minimal invasif. Meskipun teknologi ini telah berkembang sejak akhir 1990-an, panduan terintegrasi mengenai parameter evaluasi yang harus dilakukan dalam pengembangan *microneedle* masih terbatas, sehingga menyulitkan standardisasi metode dan komparasi hasil antar studi. **Tujuan:** Review ini bertujuan menyusun kerangka sistematis parameter evaluasi yang perlu dilakukan dalam karakterisasi dan pengembangan sediaan *microneedle*, yang mencakup enam domain utama: karakterisasi struktur dan sifat fisik, evaluasi sediaan, profil farmakokinetik, efikasi, stabilitas, dan keamanan. **Metode:** Penelusuran literatur secara naratif-sistematis dilakukan pada basis data PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar terhadap publikasi periode 2018–2025 menggunakan kata kunci *microneedle* yang dikombinasikan dengan operator Boolean AND/OR. Kriteria inklusi meliputi artikel penelitian asli berbahasa Inggris pada *microneedle* berbasis polimer yang dimuat zat aktif dan melaporkan minimal satu parameter evaluasi. **Hasil:** Identifikasi literatur menghasilkan enam domain evaluasi yang harus dilakukan: (1) karakterisasi struktur melalui *Scanning Electron Microscopy* (SEM), pengukuran kekuatan mekanik (rentang 0,22–32 N), dan ketebalan *patch* (38 μm –1 mm); (2) evaluasi sediaan melalui *insertion test* (kedalaman penetrasi 200–600 μm), *drug loading* (38–99%), uji disolusi (1,5–20 menit), uji difusi *Franz cell*, dan kadar kelembapan (2,25–3,8%); (3) studi farmakokinetik *in vivo* yang ditunjukkan pada *patch microneedle cannabidiol* dengan bioavailabilitas relatif 144,70% dibandingkan injeksi subkutan; (4) evaluasi efikasi yang disesuaikan dengan indikasi terapeutik (antikanker, antidiabetes, antiinflamasi, antihipertensi, antibakterial, dan dermatologi); (5) uji stabilitas mengacu pada pedoman ICH Q1A (R2) dengan kondisi dipercepat, intermediet, dan jangka panjang; serta (6) evaluasi keamanan melalui uji iritasi *Draize* dengan parameter *Primary Irritation Index* (PII) yang menunjukkan iritasi ringan dan reversibel. **Simpulan:** Pengembangan sediaan *microneedle* yang berkualitas mensyaratkan pelaksanaan keenam domain evaluasi secara terpadu. Kerangka sistematis ini dapat menjadi acuan standar bagi peneliti dan pengembang *microneedle* di Indonesia, sekaligus mendorong harmonisasi metode evaluasi dengan pedoman internasional untuk memfasilitasi translasi klinis dan registrasi produk domestik.

Kata kunci: *microneedle*, transdermal, karakterisasi, farmakokinetik, evaluasi keamanan

ABSTRACT

Introduction: *Microneedles* are innovative transdermal drug delivery systems that employ micro-sized needles (150–1500 μm) to penetrate the *stratum corneum* in a minimally invasive manner. Although this technology has been developed since the late 1990s, an integrated reference outlining the evaluation parameters required in *microneedle* development remains limited, hindering method standardization and inter-study comparison. **Objective:** This review aims to construct a systematic framework of evaluation parameters that must be performed in the characterization and development of *microneedle* preparations, encompassing six main domains: structural and physical characterization, formulation evaluation, pharmacokinetic profile, efficacy, stability, and safety. **Methods:** A narrative-systematic literature search was conducted in PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar for publications between 2018 and 2025 using *microneedle*-related keywords combined with Boolean AND/OR operators. Inclusion criteria comprised original research articles in English

on polymer-based microneedles loaded with active substances that reported at least one evaluation parameter. **Results:** Six required evaluation domains were identified: (1) structural characterization through Scanning Electron Microscopy (SEM), mechanical strength measurement (range 0.22–32 N), and patch thickness (38 μm –1 mm); (2) formulation evaluation through insertion test (penetration depth 200–600 μm), drug loading (38–99%), dissolution test (1.5–20 min), Franz cell diffusion, and moisture content (2.25–3.8%); (3) in vivo pharmacokinetic studies, exemplified by the cannabidiol microneedle patch showing 144.70% relative bioavailability compared to subcutaneous injection; (4) efficacy evaluation tailored to therapeutic indications (anticancer, antidiabetic, anti-inflammatory, antihypertensive, antibacterial, and dermatologic); (5) stability testing under ICH Q1A (R2) guidelines at accelerated, intermediate, and long-term conditions; and (6) safety evaluation via the Draize irritation test using the Primary Irritation Index (PII), which demonstrated mild and reversible irritation. **Conclusion:** Quality development of microneedle preparations requires integrated execution of all six evaluation domains. This systematic framework can serve as a standard reference for microneedle researchers and developers in Indonesia while promoting harmonization of evaluation methods with international guidelines to facilitate clinical translation and domestic product registration.

Keywords: microneedle, transdermal, characterization, pharmacokinetics, safety evaluation

PENDAHULUAN

Penghantaran obat secara transdermal menawarkan sejumlah keunggulan dibandingkan rute oral dan parenteral konvensional, seperti menghindari metabolisme lintas pertama, menjaga konsentrasi obat dalam plasma yang stabil, serta meningkatkan kepatuhan pasien. Namun, keberadaan *stratum corneum* sebagai lapisan pelindung kulit menjadi hambatan utama penetrasi molekul obat, terutama bagi senyawa hidrofilik dan molekul dengan bobot molekul tinggi (Prausnitz dan Langer, 2008). Untuk mengatasi keterbatasan ini, berbagai teknologi telah dikembangkan, salah satunya adalah *microneedle*.

Microneedle merupakan sistem penghantaran obat transdermal yang menggunakan jarum berukuran mikro (tinggi 150–1500 μm) untuk menembus *stratum corneum* dan menghantarkan obat langsung ke lapisan epidermis atau dermis tanpa mencapai ujung saraf nyeri pada dermis dalam. Teknologi ini menawarkan keunggulan berupa pemberian obat yang relatif tidak menimbulkan rasa sakit, onset kerja lebih cepat, permeabilitas obat yang lebih tinggi, serta reproduktibilitas dosis yang baik (Jung dan Jin, 2021; Liu et al., 2024). Pada konteks vaksinasi, *dissolving microneedle* (DMN) menunjukkan respon imun yang setara atau lebih tinggi dibandingkan injeksi subkutan/intramuscular dengan keuntungan tambahan berupa eliminasi risiko *needle-stick injury* serta kemudahan aplikasi (Annisa, 2020).

Berbagai review mengenai *microneedle* telah dipublikasikan, namun sebagian besar berfokus pada aspek fabrikasi atau aplikasi klinis

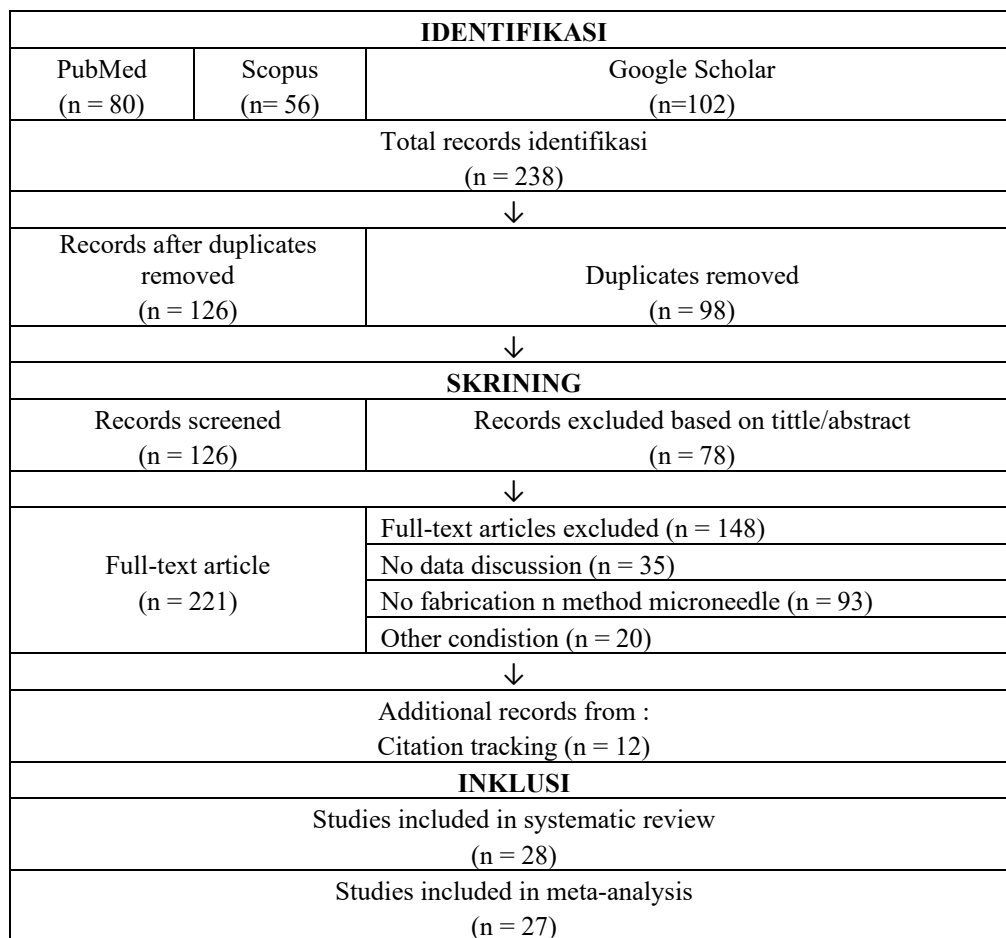
spesifik, sementara ulasan terintegrasi yang mencakup seluruh parameter evaluasi mulai dari karakterisasi fisik hingga farmakokinetik, efikasi, stabilitas, dan keamanan dalam satu kerangka yang sistematis masih terbatas. Padahal, keberhasilan pengembangan sediaan *microneedle* memerlukan pemahaman menyeluruh atas seluruh parameter tersebut, baik untuk memastikan kualitas sediaan, memprediksi kinerja *in vivo*, maupun untuk memenuhi persyaratan regulatori.

Review ini bertujuan untuk: (1) merangkum parameter evaluasi *microneedle* berdasarkan publikasi terkini (2018–2025); (2) membandingkan metode dan hasil evaluasi antar studi untuk mengidentifikasi pola dan standar yang muncul; serta (3) mengidentifikasi tantangan dan peluang penelitian ke depan. Lingkup review dibatasi pada *microneedle* berbasis polimer (termasuk *dissolving*, *hydrogel-forming*, dan *coated microneedle*) yang dimuat zat aktif dengan studi karakterisasi, farmakokinetik, efikasi, stabilitas, dan/atau keamanan. Artikel ini disusun dalam sepuluh bagian utama, dimulai dari metode penelusuran literatur, klasifikasi *microneedle*, berbagai parameter evaluasi, hingga tantangan dan arah penelitian ke depan.

METODE

Alur Seleksi Literatur (PRISMA)

Proses seleksi artikel dalam tinjauan ini dilakukan secara sistematis mengikuti protokol *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), yang secara visual disajikan pada Gambar 1.



Gambar 1. Diagram Alir PRISMA

Tahapan seleksi dibagi menjadi tiga fase utama:

Tahap Identifikasi: Pencarian literatur dilakukan pada tiga basis data ilmiah bereputasi, yaitu PubMed, Scopus, dan Google Scholar. Kata kunci yang digunakan meliputi: *microneedle*”, “*transdermal drug delivery*”, “*microneedle characterization*”, “*microneedle pharmacokinetics*”, “*microneedle efficacy*”, “*microneedle stability*”, dan “*microneedle safety*”. Kata kunci tersebut dikombinasikan menggunakan operator Boolean AND/OR sesuai konteks pencarian.

Tahap Skrining dan Kelayakan: Artikel yang teridentifikasi kemudian disaring berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Kriteria inklusi meliputi artikel yang terpublikasi internasional, dipublikasikan pada rentang tahun 2018–2025, memiliki relevansi langsung dengan klasifikasi jenis atau metode fabrikasi *microneedle*, serta tersedia dalam format teks lengkap (*full text*). Sementara itu, kriteria eksklusi diterapkan untuk mengeliminasi artikel yang hanya tersedia dalam bentuk abstrak, publikasi duplikat antar-basis data,

serta studi yang tidak berfokus pada aspek pengembangan atau aplikasi sistem *microneedle*.

Tahap Inklusi: Berdasarkan proses seleksi yang ketat terhadap kualitas dan relevansi konten, diperoleh sebanyak 65 artikel yang dinyatakan layak. Artikel-artikel tersebut kemudian dianalisis secara komprehensif dan kualitatif untuk menyusun perbandingan naratif serta matriks komparatif dalam studi ini.

Tinjauan ini disusun melalui pendekatan studi literatur sistematis. Penelusuran sumber dilakukan pada tiga basis data ilmiah, yaitu PubMed, Scopus, dan Google Scholar, menggunakan kombinasi kata kunci *microneedle*”, “*transdermal drug delivery*”, “*microneedle characterization*”, “*microneedle pharmacokinetics*”, “*microneedle efficacy*”, “*microneedle stability*”, dan “*microneedle safety*”. Operator Boolean AND/OR digunakan untuk memperluas atau mempersempit hasil pencarian sesuai kebutuhan analisis.

Kriteria inklusi meliputi: (1) artikel penelitian asli yang dipublikasikan dalam rentang tahun 2018–2025; (2) menggunakan *microneedle*

berbasis polimer yang dimuat zat aktif; (3) melaporkan parameter evaluasi yang relevan (karakterisasi fisik, evaluasi sediaan, farmakokinetik, efikasi, stabilitas, atau keamanan); dan (4) tersedia dalam bahasa Inggris. Kriteria eksklusi meliputi: artikel review tanpa data primer, *conference proceedings* tanpa *peer-review*, dan artikel yang tidak dapat diakses teks lengkapnya

HASIL

Berdasarkan hasil penelusuran literatur, microneedle memiliki berbagai klasifikasi yang dibedakan menurut mekanisme penghantaran obat, material penyusun, serta karakteristik pelepasan zat aktif. Perbedaan jenis *microneedle* tersebut memengaruhi metode fabrikasi, kapasitas penghantaran obat, profil pelepasan, serta parameter evaluasi yang digunakan dalam pengembangannya.

Klasifikasi Microneedle

Berdasarkan mekanisme penghantaran obat, *microneedle* diklasifikasikan menjadi lima jenis utama (Jung dan Jin, 2021; Dave et al., 2024):

- Solid microneedle*
Digunakan untuk membuat mikro-pori pada kulit (pretreatment), diikuti aplikasi formulasi obat. Terbuat dari silikon, logam, atau polimer non-larut.
- Coated microneedle*
Zat aktif dilapiskan pada permukaan jarum padat; obat terlepas ketika jarum ditusukkan ke dalam kulit.
- Hollow microneedle*
Memiliki rongga di dalam jarum untuk infus larutan obat secara terkendali ke dalam kulit, mirip injeksi tetapi minimal invasif.
- Dissolving microneedle* (DMN)
Terbuat dari polimer larut air (PVA, PVP, HA, kitosan) yang melarut di dalam kulit dan melepaskan zat aktif tanpa meninggalkan limbah tajam.
- Hydrogel-forming microneedle*
Terbuat dari polimer yang menyerap cairan interstisial kulit dan membentuk hidrogel, memungkinkan difusi obat dari reservoir terpisah.

Review ini berfokus pada *dissolving microneedle* dan *hydrogel-forming microneedle* karena keduanya merupakan jenis yang paling banyak dikembangkan untuk penghantaran obat sistemik dengan keamanan penggunaan yang relatif tinggi.

Karakterisasi Struktur Dan Sifat Fisik

Karakterisasi struktur dan sifat fisik merupakan tahap awal yang krusial dalam pengembangan *microneedle*. Parameter yang dievaluasi meliputi morfologi permukaan, kekuatan mekanik, serta ketebalan *patch*. Kualitas morfologi memastikan bahwa *microneedle* mampu menembus *stratum corneum* dengan gaya minimal tanpa patah atau deformasi (Zulcaif et al., 2023; Ando et al., 2024).

a. Morfologi Permukaan (*Scanning Electron Microscopy*)

Analisis morfologi umumnya dilakukan menggunakan teknik *Scanning Electron Microscopy* (SEM), *Optical Microscopy*, atau *Atomic Force Microscopy* (AFM).

Prosedur standar analisis SEM dilakukan dengan meletakkan microneedle patch pada jaringan tembaga berlapis karbon, dilanjutkan pelapisan emas menggunakan sputter coater pada 40 mA selama 15 detik dalam kondisi vakum. Visualisasi menghasilkan data ketebalan jarum (*thickness*), tinggi jarum, dasar jarum, serta jarak antar jarum (Habib et al., 2022).

b. Kekuatan Mekanik

Sampel *patch microneedle* diletakkan secara terbalik dengan posisi jarum menghadap ke bawah pada platform logam alat uji (misalnya *Texture Analyzer* atau *Testometrik*). Probe diturunkan dengan kecepatan 0,5 mm/detik hingga *microneedle* bersentuhan dengan platform pada gaya 0,02 N, dipertahankan selama 30 detik, kemudian probe dinaikkan kembali. Kekuatan mekanis rata-rata dihitung dalam satuan Newton (Habib et al., 2022). Rangkuman hasil karakterisasi morfologi dan kekuatan mekanik berbagai formulasi *microneedle* dari studi terkini disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1
Rangkuman Morfologi dan Kekuatan Mekanik *Microneedle* dari Studi Terkini

Formulasi Microneedle	Morfologi (SEM)	Kekuatan Mekanik	Referensi
HA + PVP + Triptolide	97 jarum terbentuk; tinggi 1,2 mm; diameter 0,45 mm	>0,098 N/jarum	Li et al. (2024)

Formulasi Microneedle	Morfologi (SEM)	Kekuatan Mekanik	Referensi
PVP + PLGA + Calcipotriol	Jarum piramida; tinggi 500 μm ; lebar 200 μm	Tidak dilaporkan	Iachina et al. (2023)
PVP K90 + PVA	Jarum terbentuk seragam	32 N/patch	Soorani et al. (2024)
Kitosan + PVA + Doxazosin	Jarum seragam	1,94 N/jarum	Anwar et al. (2025)
Dekstran Metakrilat + LAP + Doxorubicin + Trametinib	Jarum piramida; tinggi 800 μm ; diameter 200 μm	0,22 N/jarum	Huang et al. (2020)
PVA + PVP + Bictegravir-nanosuspensi	Jarum tajam, halus, homogen	Reduksi tinggi 7,89% pasca kompresi	Zhang et al. (2023)
PLGA + PCL + Kitosan + Doxycycline	Jarum terbentuk	Reduksi tinggi 13,16% pasca kompresi	Permana et al. (2020)

- c. Ketebalan Patch
- Menurut Jung dan Jin (2021), jarum mikro umumnya memiliki ujung tajam meruncing dengan panjang 150–1500 μm , lebar 50–250 μm , dan ketebalan ujung 1–25 μm . Tabel 2 merangkum hasil pengukuran ketebalan *patch* dari beberapa studi terkini.

Tabel 2
Rangkuman Hasil Uji Ketebalan Patch *Microneedle*

Zat Aktif	Metode Pengukuran	Titik Pengukuran	Hasil	Referensi
Lornoxicam	Jangka sorong digital	5 titik/patch	Ketebalan: 1 mm $\pm$ 3%; bobot: 0,913 $\pm$ 0,043 g	Alkhiro dan Ghareeb (2020)
Levosulpiride	Mikrometer digital	Berbagai titik	0,044 $\pm$ 0,0043 – 0,045 $\pm$ 0,0030 mm	Habib et al. (2022)
Doxazosin mesilat	Mikrometer digital	3 titik/patch	SRF-4: 38,98 μm ; SRF-5: 41,54 μm ; SRF-6: 51,22 μm	Anwar et al. (2025)

Evaluasi Sediaan

- a. *Insertion Test*
- Prosedur dilakukan dengan menyiapkan *microneedle array* yang telah dikeringkan minimal 28 jam dan disimpan pada suhu 37°C semalam (Soorani et. al., 2024).
- Pengujian umumnya menggunakan *Texture Analyzer* (TA.XTPlus) dengan gaya 32 N selama 30 detik pada kecepatan 0,5 mm/s. Hasil penusukan dievaluasi menggunakan mikroskop *Optical Coherence Tomography* (OCT) untuk memperoleh citra dua dimensi yang menunjukkan kedalaman penetrasi. Tabel 3 merangkum kedalaman penetrasi *microneedle* dari beberapa studi.

Tabel 3
Rangkuman Kedalaman Penetrasi *Microneedle*

Formulasi Microneedle	Kedalaman Penetrasi	Metode Evaluasi	Referensi
HA + PVP + Triptolide	400 μm	Histologi / OCT	Li et al. (2024)
PVP + PLGA + Calcipotriol	200–250 μm	CARS microscopy	Iachina et al. (2023)
PVP K90 + PVA	283 $\pm$ 26 μm	OCT	Soorani et al. (2024)

Formulasi Microneedle	Kedalaman Penetrasi	Metode Evaluasi	Referensi
Kitosan + PVA + Doxazosin	Rasio reduksi tinggi jarum 32,98%	Parafilm M model (7 lapis)	Anwar et al. (2025)
Dekstran Metakrilat + Doxorubicin + Trametinib	~600 µm	Histologi	Huang et al. (2020)
PLGA + PCL + Kitosan + Doxycycline	506,98 ± 29,00 µm	OCT	Permana et al. (2020)

b. *Drug Loading*

Alkhiro dan Ghareeb (2020) menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 376 nm untuk menentukan drug loading lornoxicam dengan cara melarutkan satu patch dalam 100 mL buffer fosfat pH 7,4; hasil yang diperoleh berkisar antara 97,33 ± 0,17% hingga 99,51 ± 0,04%.

Habib dkk. (2022) menggunakan HPLC untuk menentukan efisiensi pemuatan levosulpiride pada *thiolated chitosan microneedle patch* (LS-TC-MNP). Patch dilarutkan dalam campuran metanol:air, diencerkan dengan fase gerak, dan dianalisis. Efisiensi penyerapan berkisar antara 38,46 ± 1,67% hingga 99 ± 1%, dengan kandungan obat mencapai 20% pada formula optimal. Jumlah obat yang dimuat dihitung menggunakan Persamaan (1):

$$\text{Jumlah obat} = (C_0 \times V) - C_1 \times (V - \frac{\Delta M}{\rho}) \quad \text{.....(1)}$$

dengan C_0 = konsentrasi larutan sebelum penambahan patch; C_1 = konsentrasi larutan setelah penambahan patch; V = volume pelarut; ΔM = selisih massa patch sebelum dan sesudah pemuatan; dan ρ = densitas air.

Kandungan muatan obat dihitung dengan Persamaan (2):

$$\text{Muatan obat (\%)} = \left[\frac{(\text{Total obat} - \text{Obat tidak terperangkap})}{\text{Massa polimer}} \right] \times 100 \quad \text{.....(2)}$$

Chanabodeechalermrung dkk. (2024) menggunakan pendekatan berbeda: tiga *patch* acak per formula dilarutkan dalam 10 mL air deionisasi sambil diaduk. Kadar lidokain HCl ditentukan menggunakan UV pada 263 nm berdasarkan kurva standar ($r^2 = 0,998$), menghasilkan persentase kandungan obat 97,32 ± 5,71% hingga 102,66 ± 9,47% dengan Persamaan (3):

$$\% \text{ Kandungan obat} = \left(\frac{\text{Jumlah obat dalam patch}}{\text{Jumlah teoritis obat dalam polimer kering}} \right) \times 100 \quad \text{..(3)}$$

Rentang efisiensi pemuatan levosulpiride pada studi Habib dkk. (2022) yang cukup lebar (38,46 ± 1,67% hingga 99 ± 1%) tidak dapat dijelaskan lebih lanjut dari data ringkasan yang tersedia, karena rincian efisiensi per formula individual tidak dilaporkan secara lengkap pada bagian ini—interpretasi presisi memerlukan penelusuran data lengkap artikel asli. Meskipun demikian, satu pola cukup konsisten muncul dari studi yang sama: formulasi dengan 3% kitosan tertiolasi (LS-TC-MNP-3) berulang kali tampil sebagai titik optimal pada parameter evaluasi yang berbeda—kadar kelembapan seimbang dengan patch kuat dan fleksibel (Tabel 5), serta penetrasi kulit tertinggi pada uji difusi *Franz cell* (3,4 ± 2,4%; $p < 0,0376$). Konvergensi hasil optimal pada konsentrasi eksipien yang sama di beberapa parameter independen ini memperkuat validitas formula tersebut, meskipun tetap berasal dari satu studi tunggal sehingga generalisasi ke formulasi kitosan tertiolasi lain memerlukan konfirmasi independen.

c. *Uji Disolusi*

Prosedur umumnya dilakukan dengan menempelkan *patch microneedle* pada area kulit punggung tanpa rambut dan mengangkatnya pada interval waktu tertentu (0, 1, 3, 5, 8, 11, 15, dan 20 menit). Laju pelarutan diamati secara mikroskopis dan kurva pelarutan ditampilkan melalui rasio tinggi tersisa ($Y = l/l_0$), dengan l_0 adalah panjang awal dan l adalah panjang sisa jarum (Zhao dkk., 2023). Rangkuman hasil uji disolusi disajikan pada Tabel 4.

Perlu digarisbawahi bahwa hasil pada Tabel 4 tidak sepenuhnya setara secara metodologis. Sebagian studi melaporkan waktu pelarutan fisik jarum berdasarkan rasio tinggi tersisa ($Y = l/l_0$), seperti Zhao dkk. (2023) dan Patel dan Thakkar (2023), sementara He et al. (2021) melaporkan persentase pelepasan zat aktif (100% dalam 20 menit). Kedua jenis parameter ini secara konseptual berbeda: pelarutan fisik matriks polimer tidak selalu berlangsung serentak dengan pelepasan zat aktif—pelepasan obat dapat

mendahului pelarutan sempurna matriks (khususnya bila zat aktif terletak dekat permukaan jarum) atau justru tertinggal di belakangnya (bila zat aktif terperangkap dalam inti matriks yang lebih padat). Dengan demikian, membandingkan '1,5

menit' (pelarutan fisik, Patel dan Thakkar) secara langsung dengan '20 menit untuk pelepasan 100%' (pelepasan fungsional, He et al.) berisiko menyesatkan tanpa mengetahui protokol pengukuran spesifik masing-masing studi.

Tabel 4
Rangkuman Hasil Uji Disolusi Microneedle

Formulasi Microneedle	Hasil Disolusi	Referensi
HA + PVP K90 + Metotreksat	Jarum larut dalam 20 menit	Zhao et al. (2023)
PVA + Laktosa + Nanopartikel CuboFex	Jarum larut dalam 1,5 menit	Patel dan Thakkar (2023)
Na-Alginat + HPMC + Liposom Valsartan	Jarum larut sempurna dalam 8 menit	Khalid et al. (2025)
HA + PVP + Propranolol	Pelepasan zat aktif 100% dalam 20 menit	He et al. (2021)

d. Uji Difusi *Franz Cell*

Uji difusi menggunakan *Franz diffusion cell* merupakan metode standar untuk menilai kemampuan *microneedle* melepaskan dan mendistribusikan obat melalui kulit secara *in vitro*. Alat ini terdiri dari dua kompartemen utama: *donor chamber* (tempat *microneedle* dan formulasi obat) dan *receptor chamber* (berisi medium penerima, seperti buffer fosfat). Di antara keduanya dipasang membran kulit asli (tikus, babi, atau manusia *ex vivo*) atau kulit buatan yang meniru kondisi fisiologis (Habib dkk., 2022).

Pengujian dilakukan pada suhu 32–37°C dengan pengadukan konstan. Sampel diambil dari *receptor chamber* pada interval waktu tertentu dan dianalisis secara spektrofotometri untuk menentukan konsentrasi obat yang berdifusi. Hasilnya menghasilkan profil kinetika difusi obat,

termasuk laju pelepasan, waktu puncak, dan jumlah total obat yang menembus kulit. Habib et al. (2022) melaporkan bahwa $1,1 \pm 0,6\%$, $2,3 \pm 1,8\%$, $3,4 \pm 2,4\%$, $1,9 \pm 1,6\%$, dan $0,9 \pm 0,9\%$ levosulpiride terdeteksi dalam jaringan kulit setelah pemberian melalui lima formula berbeda, dengan konsentrasi kitosan tertiolasi 3% menghasilkan penetrasi optimal ($3,4 \pm 2,4\%$; $p < 0,0376$).

e. Kadar Kelembapan

Pengukuran kadar kelembapan umumnya dilakukan dengan analisis termogravimetri. Habib dkk. (2022) menggunakan Q500 Thermogravimetric Analyzer (TA Instruments) dengan pemanasan dari suhu ruang hingga 600°C pada laju 10°C/menit; hasilnya menunjukkan kadar kelembapan LS-TC-MNP berkisar 3,1–3,4%. Rangkuman hasil uji kadar kelembapan disajikan pada Tabel 5.

Tabel 5
Rangkuman Hasil Uji Kadar Kelembapan Microneedle

Formulasi Patch	Hasil	Kesimpulan	Referensi
LS-TC-MNP-1 s.d. LS-TC-MNP-5 (variasi kitosan tertiolasi)	3,0–3,8%	LS-TC-MNP-3 (3% kitosan tertiolasi) optimal: kelembapan seimbang, patch kuat dan fleksibel	Habib et al. (2022)
F1 (PVP:PVA 1:1)	Kadar air 3,56%; uptake 6,45%		
F2 (PVP:PVA 1:2)	Kadar air 3,28%; uptake 6,62%	F2 (PVP:PVA 1:2) paling optimal; pelepasan obat >95%	Bhuvaneshwaran dan Rathnam (2022)
F3 (PVP:PVA 1:4)	Kadar air 2,75%; uptake 4,56%		

Formulasi Patch	Hasil	Kesimpulan	Referensi
F4 (PVP:PVA 1:6)	Kadar air 2,25%; uptake 4,03%		

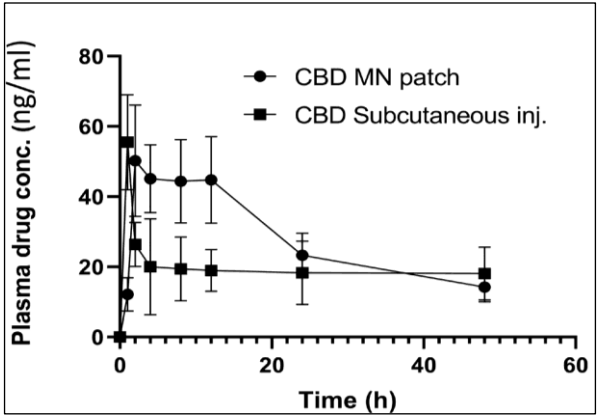
Studi Farmakokinetik

Bagde dkk. (2024) melakukan studi farmakokinetik *in vivo* pada tikus *Sprague–Dawley* (berat sekitar 250 g) yang telah diadaptasikan selama 7 hari. Protokol hewan telah disetujui IACUC Florida A&M University (nomor 019-07). Hewan dianestesi dengan isofluran 2–4% dalam oksigen dan bulu dicukur sebelum aplikasi. Kelompok 1 (n = 4) menerima patch microneedle yang mengandung CBD dengan perekat 3M Tegaderm™, sedangkan Kelompok 2 (n = 4) menerima injeksi subkutan CBD dalam DMSO. Dosis yang diberikan 30 mg/kg pada kedua kelompok.

Sampel darah dikumpulkan pada 1, 2, 4, 8, 12, 24, dan 48 jam pasca pemberian, disentrifugasi 4000 rpm pada 4°C untuk memperoleh plasma, disimpan pada –80°C, dan dianalisis menggunakan LC–MS. Ketersediaan hayati relatif dihitung menggunakan Persamaan (4):

$$Fr = \left(\frac{AUC \text{ rata-rata uji}}{AUC \text{ rata-rata standar}} \right) \times 100 \quad \text{.....(4)}$$

Berdasarkan perhitungan ketersediaan hayati relatif tersebut, dilakukan analisis parameter farmakokinetik utama untuk membandingkan kinerja *patch microneedle* CBD dengan injeksi subkutan CBD sebagai kontrol. Pada penelitian Arvind Bagde et al. (2024), data farmakokinetik disajikan dalam Gambar 2 dan Tabel 6.



Gambar 1. Studi Farmakokinetik *in vivo* peningkatan bioavailabilitas pada *patch microneedle cannabidiol* (CBD MN) dengan *patch cannabidiol* (CBD) tanpa *microneedle* (Arvind Bagde et al., 2024)

Tabel 6
Profil Farmakokinetik *Patch Microneedle Cannabidiol* (CBD-MN) Dibandingkan Injeksi Subkutan CBD dalam DMSO

Parameter Farmakokinetik	CBD-MN Patch	CBD dalam DMSO (SC)
Cmax (ng/mL)	50,24 ± 15,87	55,53 ± 13,55
Tmax (jam)	2,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00
AUC _{0–48} (ng·jam/mL)	1.348,96 ± 374,81	932,21 ± 255,92
Bioavailabilitas relatif (%)	144,70	100 (standar)

Evaluasi Efikasi

Evaluasi efikasi *microneedle* dilakukan untuk membuktikan kemampuan sediaan dalam menghasilkan respon farmakologis sesuai indikasi terapeutiknya. Pendekatan evaluasi dilaksanakan secara bertingkat melalui studi *in vitro* (kultur sel), *ex vivo* (kulit hewan), dan *in vivo* (model penyakit pada hewan coba). Parameter farmakodinamik yang dievaluasi bersifat spesifik untuk masing-masing indikasi, antara lain viabilitas sel dan volume tumor untuk antikanker, kadar glukosa darah untuk antidiabetes, skor klinis arthritis untuk

antiinflamasi, tekanan darah untuk antihipertensi, serta zona hambat dan eradikasi biofilm untuk antibakterial. Berdasarkan publikasi terkini (2018–2025), enam area terapeutik utama yang mendominasi pengembangan *microneedle* di antaranya adalah antikanker, antidiabetes, antiinflamasi, kardiovaskular, anestesi lokal dan analgesik, antibakterial, antiviral, dan dermatologi. Rangkuman efikasi *microneedle* dapat dilihat pada tabel 7.

Tabel 7
Rangkuman Efikasi Microneedle pada Berbagai Indikasi Terapeutik

Indikasi Terapeutik	Formulasi MN / Zat Aktif	Model Uji	Hasil Efikasi	Referensi
Kanker melanoma	Hidrogel dekstran + metakrilat + doxorubicin + trametinib	Sel B16 <i>in vitro</i>	Viabilitas sel turun hingga 10% (90% sel mati); efek kombinasi superior dibanding obat tunggal	Huang et al. (2020)
Diabetes mellitus tipe 1	Gelatin-pati responsif glukosa + insulin	Tikus diabetes (STZ)	Kontrol glikemik stabil; risiko hipoglikemia minimal	Zhang et al. (2020)
Diabetes mellitus	<i>Two-layer dissolving MN</i> + insulin	Tikus diabetes	AUC penurunan glukosa darah > injeksi hipodermik	Lee et al. (2016)
Rheumatoid arthritis	HA + PVP + triptolide (akupunktur)	Tikus CIA	Penurunan skor arthritis, edema sendi, dan TNF- α /IL-6	Li et al. (2024)
Rheumatoid arthritis	<i>Dissolving MN</i> + metotreksat	Tikus arthritis	Pelepasan 100% dalam 20 menit; efikasi > rute oral	Zhao et al. (2023)
Rheumatoid arthritis	Liposom triptolide + <i>hydrogel patch</i> + MN	Tikus CIA	PK/PD superior dibanding formulasi konvensional	Chen et al. (2015)
Hipertensi hemangioma	/ HA + PVP + propranolol HCl	Kulit babi <i>ex vivo</i>	Pelepasan 100% dalam 20 menit; permeasi superior	He et al. (2021)
Hipertensi BPH	/ <i>Sustained release MN</i> + doxazosin mesilat	Studi PK <i>in vivo</i>	Pelepasan terkontrol 24 jam; frekuensi dosis ↓	Anwar et al. (2025)
Hipertensi	Na-alginat + HPMC + nanoliposom valsartan	<i>In vitro</i> / <i>ex vivo</i>	Pelepasan sempurna dalam 8 menit; permeasi ↑	Khalid et al. (2025)
Anestesi lokal	HPMC/PVP K90 + lidokain HCl	<i>In vitro</i>	Kandungan obat 97–103%; onset cepat	Chanabodeechalermrung et al. (2024)
Analgesik antiinflamasi	/ PVA/PVP + Tween 80 + lornoksikam	<i>In vitro</i>	Kandungan obat 97–99,5%; pelepasan konsisten	Alkhiro & Ghareeb (2020)
Antiemetik vertigo	/ Kitosan tertiolasi + levosulpirid	Permeasi <i>ex vivo</i>	Permeasi optimal pada kitosan 3% (p<0,0376)	Habib et al. (2022)
Infeksi kulit (biofilm)	PLGA + PCL + kitosan + nanopartikel doksisisiklin	Model biofilm	Eradikasi biofilm bakteri yang resisten antibiotik oral	Permana et al. (2020)
HIV (antiretroviral)	PVA + PVP + bictegravir nanosuspensi	Studi PK <i>in vivo</i>	Pelepasan <i>long-acting</i> intradermal; alternatif IM	Zhang et al. (2023)
Psoriasis	PVP + PLGA + kalsipotriol + betametason dipropionat	Kulit <i>ex vivo</i> + CARS microscopy	Pelepasan termodifikasi; penetrasi target ke epidermis	Iachina et al. (2023)

Indikasi Terapeutik	Formulasi MN / Zat Aktif	Model Uji	Hasil Efikasi	Referensi
Hiperurisemia / gout	PVA + laktosa + kubosom febuksostat	<i>In vitro / in vivo</i>	Disolusi cepat (1,5 menit); penetrasi sistemik	Patel & Thakkar (2023)

Stabilitas Sediaan

Menurut *International Council for Harmonisation* (ICH), uji stabilitas dapat dilakukan dengan tiga metode utama yang

disajikan pada Tabel 8 dan rangkuman hasil uji stabilitas *microneedle* dari beberapa studi disajikan pada Tabel 9.

Tabel 8
Kondisi Uji Stabilitas Menurut Pedoman ICH Q1A (R2)

Metode	Kondisi	Durasi Minimum
Uji dipercepat (accelerated)	40°C ± 2°C / 75% RH ± 5%	6 bulan
Uji intermediet	30°C ± 2°C / 65% RH ± 5%	6 bulan
Uji jangka panjang (long-term)	25°C ± 2°C / 60% RH ± 5% atau 30°C ± 2°C / 65% RH ± 5%	12 bulan

Tabel 9
Rangkuman Hasil Uji Stabilitas *Microneedle* dari Studi Terkini

Formulasi Microneedle	Kondisi & Durasi	Parameter	Hasil	Referensi
Lornoxicam, PVA/PVP + 3% Tween 80 (F10)	40°C / 75% RH (12 minggu)	Kandungan obat; daya lipat	Minggu 0: 98,33%; minggu 12: 95,54%; daya lipat 205	Alkhiro dan Ghareeb (2020)
Calcipotriol + Betametason dipropionat, PLGA	28–32°C, kelembapan udara (8 hari)	Morfologi; stabilitas obat	Morfologi stabil; deformasi bertahap	Iachina et al. (2023)
Betametason dipropionat, PLGA	Media pelepasan in vitro (37°C, pH 6,6), 30 hari	Degradasi obat	Tidak terdeteksi produk degradasi	Iachina et al. (2023)
hGH + CMC	Suhu ruang (23°C, ~30% RH), 3 bulan	Retensi aktivitas hGH	Penurunan aktivitas 15%	Lee et al. (2011)
hGH + CMC	Suhu ruang, 15 bulan	Bioaktivitas	61 ± 29% bioavailabilitas	Lee et al. (2011)

Evaluasi Keamanan

Penilaian mengikuti pedoman regulatori seperti OECD Test Guideline 404, REACH, dan sistem klasifikasi GHS/CLP. Hasil uji digunakan untuk mengklasifikasikan zat ke dalam kategori iritan atau korosif (Charmeau-Genevois et al.,

2021). Parameter kuantitatif yang umum digunakan adalah *Primary Irritation Index* (PII), yang dihitung dari skor eritema dan edema pada 24 dan 72 jam (atau 24, 48, dan 72 jam) setelah paparan. Klasifikasi PII disajikan pada Tabel 10.

Tabel 10
Klasifikasi *Primary Irritation Index* (PII) Berdasarkan Han dkk. (2021)

Klasifikasi	Nilai PII
Tidak iritasi	0 – 0,4
Iritasi ringan	0,5 – 1,9

Klasifikasi	Nilai PII
Iritasi sedang	2,0 – 4,9
Iritasi berat	5,0 – 8,0

Habib dkk. (2022) melakukan uji iritasi Draize standar pada tikus (berat 24 ± 5 g) yang dianestesi dengan isofluran 2–4% (v/v) dalam oksigen. Bulu punggung dicukur 24 jam sebelum penelitian dan area aplikasi diperiksa bebas

inflamasi. Skor eritema dicatat pada 1, 6, 24, dan 48 jam setelah aplikasi, kemudian dibandingkan dengan kontrol untuk menghitung PII. Rangkuman hasil uji iritasi dari beberapa studi disajikan pada Tabel 11.

Tabel 11
Rangkuman Hasil Uji Iritasi *Microneedle*

Microneedle	Waktu Pengamatan	Hasil	Referensi
Kitosan tertiolasi + levosulpiride	1, 6, 24, 48 jam	Eritema ringan (skor 1) pada 1 jam; pulih pada 24–48 jam; PII = 2,3; iritasi sementara, aman dan biokompatibel	Habib et al. (2022)
Dissolving microneedle (gelatin–pati) + insulin responsif glukosa	30 dan 60 menit	Tidak ada iritasi nyata; kulit kembali normal dalam 60 menit pasca pengangkatan patch	Zhang et al. (2020)
Kitosan tertiolasi (TCS) + PVA + didrogesteron (DYD)	24 jam	Tidak ada tanda iritasi atau kemerahan pada MN-P1, MN-P2, MN-P3; aman untuk aplikasi transdermal	Khalid et al. (2023)

PEMBAHASAN

Analisis Karakteristik Fisik *Microneedle*

Karakterisasi struktur dan sifat fisik *microneedle* meliputi evaluasi morfologi permukaan, kekuatan mekanik, dan ketebalan patch yang berperan penting dalam menentukan keberhasilan penetrasi serta efektivitas penghantaran obat.

Analisis morfologi menggunakan *Scanning Electron Microscopy* (SEM) mampu memberikan visualisasi tiga dimensi dengan resolusi tinggi untuk menilai kehalusan permukaan, ketajaman ujung jarum, serta ada-tidaknya cacat akibat proses fabrikasi. Chen et al. (2015) melaporkan bahwa kombinasi morfologi halus dan dimensi presisi meningkatkan keberhasilan penetrasi hingga 95% pada kulit buatan.

Selain morfologi, kekuatan mekanik juga menjadi parameter penting untuk memastikan *microneedle* tidak mengalami deformasi atau patah saat penetrasi kulit. Pengujian kompresi dilakukan untuk mengevaluasi ketahanan mekanis jarum. Sintesis hasil Tabel 1 menunjukkan bahwa terdapat variasi pendekatan pelaporan kekuatan mekanik, sebagian studi melaporkan gaya per jarum (N/jarum), sebagian per patch (N/patch), dan sebagian lagi melaporkan persentase reduksi tinggi jarum setelah kompresi. Variasi ini menyulitkan

perbandingan langsung antar formulasi. Standardisasi metode pelaporan, khususnya adopsi parameter gaya per jarum dalam Newton, disarankan untuk memfasilitasi komparasi antar studi (Ando et al., 2024).

Meskipun demikian, tiga formulasi pada Tabel 1 yang sama-sama melaporkan gaya per jarum (N/jarum)—HA + PVP + Triptolide ($>0,098$ N/jarum), Kitosan + PVA + Doxazosin (1,94 N/jarum), dan Dekstran Metakrilat + LAP + Doxorubicin/Trametinib (0,22 N/jarum)—memungkinkan perbandingan terbatas. Formulasi berbasis kitosan-PVA menunjukkan kekuatan mekanik tertinggi di antara ketiganya, yang secara struktural masuk akal mengingat kitosan merupakan polisakarida semi-kristalin dengan jaringan ikatan hidrogen antar-rantai yang relatif rapat, sedangkan matriks dekstran metakrilat yang diikat-silang secara fotokimia (LAP) umumnya membentuk jaringan hidrogel yang lebih mengembang dan kompliant. Interpretasi ini bersifat tentatif karena kondisi hidrasi sampel saat pengujian kompresi tidak dilaporkan secara seragam pada Tabel 1, sehingga perbedaan kekuatan yang teramati berpotensi juga dipengaruhi oleh kadar air sampel saat pengujian, bukan semata oleh struktur kimia polimer; hal ini

perlu diverifikasi terhadap metode pengujian pada artikel asli.

Di sisi lain, ketebalan *patch* juga memengaruhi kemampuan penetrasi, keamanan penggunaan, dan efektivitas penghantaran obat. Ketebalan yang sesuai memungkinkan *microneedle* menembus *stratum corneum* tanpa merusak struktural sekaligus menjaga akurasi dosis. Keceragaman ketebalan *patch* menunjukkan distribusi bahan yang merata dan mengindikasikan minimnya kehilangan bahan selama proses fabrikasi (Habib et al., 2022).

Perlu dicatat pula bahwa hasil pada Tabel 2 menunjukkan rentang nilai yang berbeda hingga satu orde besaran: ketebalan Lornoxicam dilaporkan $1 \text{ mm} \pm 3\%$ (setara $1000 \mu\text{m}$), sedangkan Levosulpiride dan Doxazosin mesilat masing-masing dilaporkan $0,044\text{--}0,045 \text{ mm}$ ($44\text{--}45 \mu\text{m}$) dan $38,98\text{--}51,22 \mu\text{m}$. Perbedaan sebesar ini kemungkinan besar mencerminkan perbedaan titik atau objek pengukuran (misalnya ketebalan lapisan backing/matriks keseluruhan versus ketebalan pada area jarum atau dasar jarum), bukan perbedaan desain *patch* yang sesungguhnya sebesar 20 kali lipat. Sebagaimana isu standardisasi pelaporan kekuatan mekanik yang telah dibahas sebelumnya, perbandingan ketebalan *patch* antar-studi turut memerlukan klarifikasi metodologis mengenai titik pengukuran yang digunakan sebelum simpulan yang valid dapat ditarik.

Analisis Evaluasi Sediaan

Evaluasi sediaan *microneedle* mencakup berbagai parameter penting, seperti *insertion test*, *drug loading*, uji disolusi, uji difusi *Franz cell*, dan kadar kelembapan yang berperan dalam menentukan efektivitas penghantaran obat.

Insertion test dilakukan untuk menilai kemampuan *microneedle* menembus lapisan kulit tanpa mengalami kerusakan struktur. Kulit babi neonatal sering digunakan sebagai model karena memiliki karakteristik yang menyerupai kulit manusia (Soorani et al., 2024). Perlu dicatat bahwa beberapa studi menggunakan metode evaluasi penetrasi yang berbeda. Pengukuran langsung kedalaman penetrasi dalam satuan μm (OCT, histologi) menghasilkan data yang dapat dibandingkan secara langsung, sedangkan metode Parafilm M yang melaporkan rasio reduksi tinggi jarum tidak setara secara metodologis. Pembaca perlu memperhatikan metode evaluasi yang digunakan sebelum melakukan perbandingan antar formulasi.

Selain kemampuan penetrasi, parameter *drug loading* digunakan untuk menggambarkan

jumlah zat aktif yang berhasil terinkorporasi dalam *microneedle*. Berbagai studi menunjukkan penggunaan pelarut yang berbeda dalam proses analisis, umumnya berupa air deionisasi atau air destilasi yang kemudian dikombinasikan dengan pelarut tertentu sesuai karakteristik zat aktif. Sebagai contoh, Patel dan Thakkar (2023) menggunakan campuran asetonitril:metanol (9:1) untuk analisis febuxostat.

Uji disolusi pada *microneedle* bertujuan mengevaluasi kecepatan pelarutan matriks polimer serta pelepasan obat setelah aplikasi pada kulit. Uji ini sangat penting untuk jenis *dissolving microneedle* dan *biodegradable microneedle*, di mana jarum dirancang untuk larut atau terurai dalam jaringan kulit.

Di samping itu, kadar kelembapan merupakan parameter penting dalam karakterisasi *microneedle* karena berperan dalam menentukan sifat mekanik dan disolusi sediaan. Keberadaan air di dalam struktur *microneedle* dapat memengaruhi fleksibilitas, kekakuan, serta perilaku pelarutan setelah aplikasi (Khan et al., 2019). Habib et al. (2022) melaporkan bahwa kitosan tertiolasi dengan laju penyerapan air rendah mampu mempertahankan kekuatan mekanik dan bentuk jarum bahkan pada kelembapan relatif tinggi.

Data pada Tabel 5 untuk seri formulasi PVP:PVA (Bhuvaneshwaran dan Rathnam, 2022) turut memberikan wawasan tambahan yang belum dibahas pada bagian ini: peningkatan proporsi PVA relatif terhadap PVP (dari rasio 1:1 pada F1 hingga 1:6 pada F4) secara konsisten menurunkan kadar air kesetimbangan (3,56% menjadi 2,25%), sejalan dengan sifat PVP yang secara umum dikenal lebih higroskopis dibandingkan PVA dalam ilmu eksipien farmasi—meski hal ini merupakan prinsip umum, bukan temuan eksplisit dari studi yang dikutip. Akan tetapi, formulasi dengan pelepasan obat optimal (F2, >95%) bukanlah formulasi dengan kadar air terendah (F4), melainkan formulasi dengan rasio PVP:PVA menengah. Pola non-monoton ini mengindikasikan bahwa hubungan antara kadar kelembapan dan kinerja fungsional *microneedle* tidak bersifat linier sederhana: kadar air yang terlalu rendah (matriks terlalu didominasi PVA yang lebih kristalin) tampaknya turut menghambat disintegrasi dan pelepasan obat, sementara kadar air yang terlalu tinggi (F1) berpotensi mengorbankan integritas struktural. Penjelasan mekanistik spesifik ini perlu dikonfirmasi terhadap pembahasan pada artikel aslinya.

Interpretasi Farmakokinetik

Studi farmakokinetik merupakan aspek penting dalam pengembangan sistem penghantaran obat karena menggambarkan absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi obat dalam tubuh (Khalid et al., 2025). Dalam konteks *microneedle*, profil farmakokinetik dipengaruhi oleh karakteristik sistem, meliputi laju pelarutan atau degradasi matriks polimer, kapasitas muatan obat, dan mekanisme pelepasan obat di dalam kulit (Liu et al., 2024). Lee et al. (2016) menunjukkan bahwa nilai parameter farmakokinetik *area under the curve* (AUC) meningkat setelah aplikasi *microneedle* polimerik untuk pemberian insulin dibandingkan injeksi hipodermik.

Perlu dicatat bahwa formulasi Lee et al. (2016) yang dirujuk di atas menggunakan desain *two-layer dissolving microneedle* (dikonfirmasi pada Tabel 7), yang berpotensi menjadi salah satu penjelasan mekanistik atas superioritas AUC yang dilaporkan: lapisan luar yang larut cepat dapat memberikan pelepasan awal untuk onset cepat, sementara lapisan inti yang larut lebih lambat memberikan pelepasan berkelanjutan, sehingga profil farmakokinetik gabungan berpotensi menghasilkan AUC kumulatif yang lebih tinggi dibandingkan injeksi hipodermik bolus tunggal—meskipun tautan mekanistik ini merupakan interpretasi tambahan yang perlu dikonfirmasi terhadap pembahasan artikel asli, bukan pernyataan eksplisit dari Lee et al. (2016) yang dikutip di sini. Artikel yang dirujuk juga tidak menyebutkan rute injeksi hipodermik pembandingan secara spesifik (subkutan, intramuskular, atau intravena); informasi ini penting karena ketiga rute tersebut memiliki profil absorpsi dan bioavailabilitas yang berbeda signifikan untuk insulin, sehingga kesimpulan superioritas AUC perlu dibaca dengan mempertimbangkan rute pembandingan yang dimaksud.

Studi oleh Bagde et al. (2024) pada *patch microneedle cannabidiol* (CBD) menunjukkan bahwa ketersediaan hayati relatif *patch microneedle* CBD dilaporkan sebesar 144,70% dibandingkan injeksi subkutan. Pada akhir penelitian, patch menunjukkan daya rekat kuat pada kulit tikus serta tidak ditemukan tanda-tanda peradangan maupun kerusakan kulit, menunjukkan profil keamanan yang baik.

Nilai bioavailabilitas relatif 144,70% pada studi Bagde dkk. (2024) (Tabel 6) tergolong tidak lazim karena melebihi 100%, dan perlu dicermati secara kritis, bukan diterima begitu saja sebagai bukti superioritas. Beberapa penjelasan yang mungkin—namun tidak dapat dipastikan tanpa

merujuk pembahasan lengkap artikel asli—antara lain: (1) pelepasan berkelanjutan dari matriks *microneedle* yang menghindari saturasi jalur eliminasi lokal yang mungkin terjadi pada injeksi subkutan bolus; (2) variabilitas absorpsi pada kelompok pembandingan, mengingat CBD memiliki kelarutan air yang buruk dan berpotensi mengalami presipitasi parsial atau absorpsi tidak sempurna dari depot subkutan dalam pelarut DMSO; atau (3) ukuran sampel yang kecil ($n = 4$ per kelompok) yang membatasi presisi estimasi AUC. Pola nilai C_{max} CBD-MN yang justru lebih rendah dari kontrol SC ($50,24 \pm 15,87$ vs $55,53 \pm 13,55$ ng/mL) namun dengan T_{max} yang lebih lambat (2 jam vs 1 jam) konsisten dengan profil pelepasan terkendali dibandingkan pelepasan cepat dari suntikan—pola farmakokinetik umum yang dapat meningkatkan AUC kumulatif meski menurunkan C_{max} puncak—namun penjelasan (1) ini tetap memerlukan verifikasi terhadap diskusi lengkap artikel asli sebelum disimpulkan sebagai mekanisme pasti.

Analisis Evaluasi Efikasi

Pada terapi kanker, evaluasi efikasi umumnya menggunakan parameter viabilitas sel (CCK-8, MTT), visualisasi *live/dead staining*, dan volume tumor pada model xenograft *in vivo*. Pada terapi diabetes mellitus, parameter utama berupa profil penurunan glukosa darah dan AUC respon glikemik. Zhang et al. (2020) mengembangkan *dissolving microneedle* responsif glukosa dan Lee et al. (2016) menunjukkan formulasi dua-lapis menghasilkan AUC superior dibanding injeksi hipodermik. Pada penyakit autoimun seperti rheumatoid arthritis (RA), parameter meliputi skor klinis arthritis, derajat edema sendi, dan kadar sitokin pro-inflamasi (TNF- α , IL-6). Pada terapi kardiovaskular, parameter mencakup tekanan darah, frekuensi denyut jantung, dan profil pelepasan obat, dengan variasi formulasi mulai dari *dissolving microneedle* propranolol (He et al., 2021), *sustained release microneedle* doxazosin (Anwar et al., 2025), hingga integrasi nanoliposom valsartan (Khalid et al., 2025). Pada anestesi lokal, analgesik, dan infeksi, parameter efikasi mencakup waktu onset, durasi analgesia, dan eradikasi biofilm sebagaimana ditunjukkan oleh *dissolving microneedle* lidokain HCl (Chanabodeechalermrung et al., 2024), *thiolated chitosan microneedle* levosulpirid (Habib et al., 2022), serta nanopartikel doksisisiklin yang menembus matriks biofilm bakteri (Permana et al., 2020).

Sintesis terhadap enam area terapeutik di atas menunjukkan bahwa *microneedle* bersifat platform-agnostic, yaitu dapat diadaptasikan untuk makromolekul (insulin, vaksin, hormon pertumbuhan), molekul kecil hidrofilik (metotreksat, propranolol, lidokain), hingga molekul kecil hidrofobik (doxorubicin) dengan keunggulan utama meliputi targeting lokal untuk lesi kulit, penghindaran metabolisme lintas pertama, onset cepat untuk obat akut, serta pelepasan berkelanjutan untuk terapi kronis. Implikasi pentingnya adalah pemilihan parameter evaluasi efikasi harus disesuaikan dengan indikasi terapeutik yang dituju, sehingga tidak ada satu pendekatan evaluasi universal yang berlaku untuk seluruh aplikasi *microneedle*.

Meskipun demikian, kekuatan bukti efikasi pada Tabel 7 tidak seragam di antara enam area terapeutik tersebut. Sebagian studi menyediakan pembandingan kuantitatif langsung terhadap rute konvensional dalam model *in vivo*—misalnya AUC penurunan glukosa melebihi injeksi hipodermik pada diabetes (Lee et al., 2016), efikasi melebihi rute oral pada rheumatoid arthritis (Zhao et al., 2023), dan profil farmakokinetik/farmakodinamik superior dibanding formulasi konvensional pada model tikus CIA (Chen et al., 2015). Sebagian lain hanya melaporkan hasil deskriptif tanpa pembandingan rute konvensional langsung—misalnya viabilitas sel *in vitro* pada kanker (Huang et al., 2020), eradikasi biofilm pada infeksi (Permana et al., 2020), atau kandungan obat dan pelepasan *in vitro* pada anestesi lokal (Chanabodeechalermrung et al., 2024) dan analgesik (Alkhiro dan Ghareeb, 2020). Perbedaan tingkat kematangan bukti ini perlu diakui secara eksplisit: studi dengan pembandingan rute konvensional *in vivo* memberikan bukti translasi yang lebih kuat, sedangkan studi *in vitro* atau *ex vivo* tanpa pembandingan hanya menunjukkan kelayakan teknis (*proof of feasibility*), bukan superioritas klinis. Sintesis ‘platform-agnostic’ pada paragraf sebelumnya sebaiknya dibaca dengan mempertimbangkan gradasi kekuatan bukti ini, bukan sebagai enam area terapeutik dengan tingkat pembuktian yang setara.

Analisis Stabilitas Sediaan

Uji stabilitas dilakukan untuk mengevaluasi perubahan mutu sediaan farmasi seiring waktu akibat faktor lingkungan (suhu, kelembapan, cahaya), dengan tujuan menetapkan masa simpan (*shelf life*), periode uji ulang (*re-test period*), serta kondisi penyimpanan yang sesuai (ICH, 2003).

Meskipun pedoman ICH Q1A awalnya dikembangkan untuk sediaan farmasi konvensional, prinsip-prinsip dasarnya banyak diadopsi dan dimodifikasi dalam pengembangan sistem penghantaran obat modern, termasuk *microneedle*. Adaptasi diperlukan karena *microneedle* memiliki karakteristik fisik, mekanik, dan fungsional yang berbeda. Wang et al. (2018) menunjukkan bahwa peningkatan kelembapan relatif secara signifikan menurunkan kekuatan mekanik dan kemampuan penetrasi *dissolving microneedle* polimer karena air diserap ke dalam matriks.

Sintesis hasil Tabel 9 menunjukkan bahwa variasi stabilitas *microneedle* antar-formulasi dapat ditelusuri hingga ke struktur kimia polimer penyusun matriks, bukan sekadar perbedaan acak antar-studi. Polimer yang lazim digunakan pada *dissolving microneedle*—PVA, PVP, HA, dan CMC—dipilih justru karena sifat hidrofilisitasnya: gugus hidroksil pada PVA, gugus karbonil pada cincin pirolidon PVP, serta gugus karboksilat dan hidroksil pada HA membentuk ikatan hidrogen ekstensif dengan air, sehingga memungkinkan hidrasi cepat, relaksasi rantai polimer, dan disolusi matriks setelah penetrasi kulit (Tabel 4). Akan tetapi, gugus fungsional yang sama yang mendasari kecepatan disolusi tersebut juga menjadi sumber kerentanan terhadap kelembapan selama penyimpanan: air yang terserap ke dalam matriks hidrofilik berperan sebagai *plasticizer* yang menurunkan suhu transisi gelas (*glass transition temperature*, T_g) polimer, melunakkan struktur jarum, dan mempercepat degradasi mekanik, sebagaimana ditunjukkan oleh Wang et al. (2018) pada paragraf sebelumnya. *Trade-off* struktur–fungsi inilah yang kemungkinan mendasari penurunan kandungan obat pada formulasi Lornoxicam berbasis PVA/PVP (98,33% menjadi 95,54% setelah 12 minggu pada 40°C/75% RH); penurunan tersebut relatif moderat, yang mengindikasikan bahwa penambahan Tween 80 sebagai *plasticizer*/surfaktan turut memodulasi laju penyerapan air pada formulasi tersebut, meskipun mekanisme pastinya memerlukan konfirmasi lebih lanjut.

Sebaliknya, PLGA merupakan poliester alifatik yang secara struktural jauh lebih hidrofobik dibandingkan PVA, PVP, maupun HA; ketiadaan gugus donor ikatan hidrogen yang melimpah pada rantai utamanya membatasi penyerapan air ke dalam matriks, sehingga proses degradasinya bergantung pada hidrolisis ikatan ester yang berlangsung lambat (orde minggu hingga bulan) alih-alih pelarutan cepat oleh air. Karakteristik

struktural inilah yang selaras dengan morfologi yang relatif stabil—meski disertai deformasi bertahap—pada *microneedle* Calcipotriol/Betametason dipropionat berbasis PLGA selama 8 hari pada kelembapan ambien, serta tidak terdeteksinya produk degradasi obat pada uji pelepasan *in vitro* 30 hari (Iachina et al., 2023). Konsekuensinya, PLGA lebih sesuai untuk aplikasi yang menuntut stabilitas jangka menengah-panjang dan pelepasan terkendali, namun kurang sesuai untuk *dissolving microneedle* yang menuntut disolusi cepat dalam hitungan menit (Tabel 4).

Perlu dicatat bahwa hidrofilisitas polimer bukan satu-satunya determinan laju disolusi. Variasi hasil pada Tabel 4—mulai dari 1,5 menit pada formulasi PVA + laktosa (Patel dan Thakkar, 2023) hingga 20 menit pada HA + PVP K90 (Zhao et al., 2023; He et al., 2021)—menunjukkan bahwa bobot molekul dan perilaku gelasi polimer turut berperan. HA merupakan polisakarida berbobot molekul tinggi yang membentuk lapisan gel kental dan *ter-entangle* saat terhidrasi, sehingga difusi air ke inti jarum dan pelepasan rantai polimer berlangsung lebih lambat dibandingkan matriks PVA yang dikombinasikan dengan laktosa, suatu gula kecil yang larut cepat dan dapat berfungsi sebagai agen pembentuk pori (*pore-forming agent*) yang mempercepat penetrasi air ke dalam matriks. Dengan demikian, disolusi *microneedle* tidak semata ditentukan oleh ada-tidaknya gugus hidrofilik pada polimer, melainkan oleh interaksi antara hidrofilisitas, bobot molekul, derajat *entanglement* rantai, dan komposisi eksipien pendukung.

Pada kasus *microneedle* bermuatan protein (hGH + CMC), instabilitas yang teramati (penurunan aktivitas 15% dalam 3 bulan; retensi bioaktivitas $61 \pm 29\%$ dalam 15 bulan) tidak sepenuhnya dapat dijelaskan oleh hidrofilisitas CMC semata. Sebagai polimer hidrofilik, CMC memang rentan menyerap kelembapan sebagaimana PVA/PVP, namun konsekuensi utamanya pada sistem ini bukan deformasi struktural jarum, melainkan penyediaan lingkungan mikro dengan aktivitas air (*water activity*) yang lebih tinggi di sekitar molekul protein—kondisi yang secara umum diketahui dapat memicu jalur degradasi spesifik protein seperti deamidasi, agregasi, dan oksidasi permukaan, yang tidak relevan bagi zat aktif molekul kecil. Hal ini sejalan dengan kebutuhan strategi stabilisasi tambahan (trehalosa, penyimpanan beku) secara khusus untuk formulasi protein, sementara formulasi molekul kecil

hidrofilik seperti Lornoxicam relatif dapat dipertahankan melalui optimasi eksipien konvensional. Sintesis ini menegaskan bahwa stabilitas *microneedle* merupakan fungsi gabungan dari struktur kimia polimer, sifat fisikokimia zat aktif, dan interaksi keduanya dengan air, bukan atribut tunggal jenis polimer semata.

Analisis Evaluasi Keamanan

Uji iritasi kulit merupakan metode untuk menilai potensi suatu zat dalam menyebabkan kerusakan reversibel pada kulit setelah paparan tunggal atau berulang. Uji ini mengevaluasi respons inflamasi lokal yang umumnya ditandai eritema (kemerahan) dan edema (pembengkakan) sebagai indikator utama iritasi (Charmeau-Genevois et al., 2021). Perlu dicermati bahwa karakterisasi ‘iritasi minimal’ pada versi sebelumnya tidak sepenuhnya konsisten dengan data pada Tabel 11 itu sendiri. Nilai PII = 2,3 yang dilaporkan Habib dkk. (2022), bila dirujuk pada klasifikasi PII di Tabel 10 (berdasarkan Han dkk., 2021) yang digunakan sendiri oleh review ini, sebenarnya termasuk kategori ‘iritasi sedang’ (rentang 2,0–4,9), bukan ‘iritasi ringan’ (0,5–1,9). Ketidaksesuaian antara nilai PII yang dilaporkan dan deskripsi verbal ‘iritasi minimal’ ini perlu dikoreksi agar konsisten dengan kerangka klasifikasi yang telah ditetapkan sendiri pada Tabel 10.

Meskipun demikian, kesimpulan keamanan Habib dkk. (2022) bahwa formulasi tersebut ‘aman dan biokompatibel’ tetap dapat dipertahankan, namun dengan justifikasi yang lebih tepat: bukan karena skor PII rendah, melainkan karena pola reversibilitas cepat—eritema skor 1 pada 1 jam yang pulih dalam 24–48 jam. Dalam kerangka regulatori uji iritasi kulit (mis. OECD 404), reversibilitas dalam rentang waktu pengamatan singkat merupakan salah satu kriteria kunci untuk menyimpulkan iritasi bersifat sementara dan dapat diterima, terlepas dari nilai puncak PII semata. Pola onset cepat (1 jam) dan resolusi cepat ini juga secara tidak langsung mendukung interpretasi bahwa iritasi berasal dari trauma mekanik penusukan jarum—yang secara khas bersifat akut dan *self-limiting*—dan bukan reaksi alergi atau sitotoksik terhadap bahan polimer, yang secara umum menunjukkan onset tertunda atau perburukan progresif. Interpretasi ini konsisten dengan dua studi lain pada Tabel 11 (Zhang et al., 2020; Khalid et al., 2023) yang sama-sama melaporkan tidak adanya iritasi nyata dalam rentang pengamatan singkat (30–60 menit dan 24 jam).

Sebagai catatan tambahan, evaluasi keamanan pada review ini terbatas pada iritasi kulit akut (PII, eritema, edema) sebagaimana dicakup oleh OECD 404, dan belum mencakup domain keamanan lain yang relevan khusus untuk *microneedle*, seperti potensi sensitisasi kulit (dicakup pedoman terpisah, mis. OECD 406/442), risiko infeksi pasca-penusukan akibat residu jarum yang tertinggal di kulit—khususnya pada *dissolving microneedle* yang menyisakan fragmen polimer—maupun toksisitas sistemik dari paparan berulang jangka panjang. Cakupan yang lebih sempit ini merupakan keterbatasan review yang perlu dinyatakan secara eksplisit.

Tantangan Dan Arah Penelitian Ke Depan

Berdasarkan sintesis terhadap literatur terkini, beberapa tantangan dan peluang penelitian berikut teridentifikasi:

1. Standardisasi metode evaluasi. Perbedaan metode karakterisasi mekanik (gaya per jarum vs per *patch*) dan penetrasi (metode langsung vs tidak langsung) menyulitkan komparasi antar studi. Protokol standar yang diterbitkan oleh badan regulatori sangat diperlukan.
2. *Scale-up* produksi. Sebagian besar studi masih pada skala laboratorium; translasi ke skala industri memerlukan optimasi proses fabrikasi, terutama untuk metode *micromolding* dan *3D printing*.
3. Stabilitas jangka panjang. Studi stabilitas *microneedle* umumnya hanya 3–12 bulan, padahal sediaan komersial umumnya membutuhkan shelf life minimal 24 bulan. Pengembangan formulasi dan kemasan primer yang mampu mempertahankan integritas sediaan lebih lama sangat diperlukan.
4. Translasi klinis. Meskipun banyak studi praklinis yang menjanjikan, jumlah uji klinis fase II dan III masih terbatas, terutama untuk aplikasi sistemik selain vaksinasi.
5. Penggunaan bahan alam Indonesia. Pengembangan *microneedle* yang memuat isolat alam Indonesia (misalnya kurkumin, α -mangostin, brazilin, dan piperin) membuka peluang besar untuk terapi kanker, antioksidan, dan anti-inflamasi.
6. Aspek regulatori di Indonesia. Belum terdapat pedoman BPOM yang spesifik untuk *microneedle*; harmonisasi dengan pedoman internasional (ICH, OECD) perlu dilakukan untuk memfasilitasi registrasi produk domestik.

SIMPULAN

Microneedle terbukti sebagai sistem penghantaran obat transdermal yang efektif dengan keunggulan dibanding metode konvensional. Karakterisasi melalui SEM dan uji kekuatan mekanik menunjukkan bahwa *microneedle* dapat difabrikasi dengan morfologi konsisten dan kekuatan yang memadai untuk penetrasi kulit. Evaluasi sediaan melalui *insertion test*, *drug loading*, uji disolusi, dan difusi *Franz cell* mengkonfirmasi kemampuan penghantaran obat secara efisien. Studi farmakokinetik pada *patch microneedle* CBD menunjukkan bioavailabilitas relatif 144,70% dibanding injeksi subkutan, sedangkan evaluasi efikasi pada kombinasi doxorubicin dan trametinib mampu membunuh hingga 90% sel kanker B16. Uji stabilitas berbasis pedoman ICH Q1A dan evaluasi keamanan melalui uji iritasi Draize menunjukkan bahwa *microneedle* stabil pada kondisi penyimpanan tertentu dan aman untuk aplikasi transdermal. Tantangan utama ke depan meliputi standardisasi metode evaluasi, *scale-up* produksi, peningkatan stabilitas jangka panjang, serta akselerasi translasi klinis, termasuk pemanfaatan bahan alam Indonesia dan penguatan aspek regulatori domestik.

REFERENSI

- Alkhiro, A. R. & Ghareeb, M. M. (2020). Formulation and evaluation of lornoxicam as dissolving microneedle patch. *Iraqi Journal of Pharmaceutical Sciences*, 29(1), 184–194. <https://doi.org/10.31351/vol29iss1pp184-194>
- Ando, D., Miyatsuji, M., Sakoda, H., Yamamoto, E. & Miyazaki, T. (2024). Mechanical characterization of dissolving microneedles: factors affecting physical strength of needles. *Pharmaceutics*, 16(2), 200. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16020200>
- Annisa, V. (2020). Sistem penghantaran obat transdermal dissolving microneedle (DMN) serta potensinya sebagai penghantaran vaksin. *Acta Pharmaciae Indonesia*, 8(1), 36–44. <https://doi.org/10.20884/1.api.2020.8.1.2591>
- Anwar, I., Zafar, N., Mahmood, A., Zulcaif, Z. & Latif, R. (2025). Sustained release microneedle patch for pronounced systemic delivery of doxazosin mesylate. *BiolImpacts*, 15, 30257. <https://doi.org/10.34172/bi.30257>
- Bagde, A., Mosley-Kellum, K., Spencer, S. & Singh, M. (2024). 3D DLP-printed cannabinoid microneedles patch and its

- pharmacokinetic evaluation in rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 76(6), 616–626. <https://doi.org/10.1093/jpp/rgae043>
- Bhuvaneshwaran, A. & Rathnam, G. (2022). Formulation and evaluation of heparin microneedle transdermal patch. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 13(3), 1170–1178. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.13\(3\).1170-78](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.13(3).1170-78)
- Chanabodeechalermrung, B., Chaiwarit, T., Chaichit, S., Udomsom, S., Baipaywad, P., Worajittiphon, P. & Jantrawut, P. (2024). HPMC/PVP K90 dissolving microneedles fabricated from 3D-printed master molds: impact on microneedle morphology, mechanical strength, and topical dissolving property. *Polymers*, 16(4), 452. <https://doi.org/10.3390/polym16040452>
- Charmeau-Genevois, C., Sarang, S., Perea, M., Eadsforth, C., Austin, T. & Thomas, P. (2021). A simplified index to quantify the irritation/corrosion potential of chemicals—Part I: skin. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 123, 104922. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2021.104922>
- Chen, G., Hao, B., Ju, D., Liu, M., Zhao, H., Du, Z. & Xia, J. (2015). Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of triptolide-loaded liposome hydrogel patch under microneedles on rats with collagen-induced arthritis. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 5(6), 569–576. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2015.09.006>
- Dave, R., Shinde, S., Kalayil, N. & Budar, A. (2024). Engineering microscopic delivery systems: a review of dissolving microneedle design, fabrication, and function. *Micro and Nano Systems Letters*, 12, 14. <https://doi.org/10.1186/s40486-024-00204-2>
- Donnelly, R. F., Singh, T. R. R. & Woolfson, A. D. (2010). Microneedle-based drug delivery systems: microfabrication, drug delivery, and safety. *Drug Delivery*, 17(4), 187–207. <https://doi.org/10.3109/10717541003667798>
- Habib, R., Azad, A. K., Akhlaq, M., Al-Joufi, F. A., Shahnaz, G., Mohamed, H. R. H., Naeem, M. & Almalki, A. S. A. (2022). Thiolated chitosan microneedle patch of levosulpiride from enhancement approach. *Materials*, 15(21), 7848. <https://doi.org/10.3390/ma15217848>
- Han, J., Lee, G.-Y., Bae, G., Kang, M.-J. & Lim, K.-M. (2021). ChemSkin reference chemical database for the development of an in vitro skin irritation test. *Toxics*, 9(11), 314. <https://doi.org/10.3390/toxics9110314>
- He, J., Zhang, Z., Zheng, X., Li, L., Qi, J. & Wu, W. (2021). Design and evaluation of dissolving microneedles for enhanced dermal delivery of propranolol hydrochloride. *Pharmaceutics*, 13(4), 579. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13040579>
- Huang, S., Liu, H., Huang, S., Fu, T., Xue, W. & Guo, R. (2020). Dextran methacrylate hydrogel microneedles loaded with doxorubicin and trametinib for continuous transdermal administration of melanoma. *Carbohydrate Polymers*, 246, 116650. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116650>
- Iachina, I., Eriksson, A. H., Bertelsen, M., Petersson, K., Jansson, J., Kemp, P., Engell, K. M., Brewer, J. R. & Nielsen, K. T. (2023). Dissolvable microneedles for transdermal drug delivery showing skin penetration and modified drug release. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 182, 106371. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2023.106371>
- International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use [ICH]. (2003). Stability testing of new drug substances and products Q1A (R2). ICH.
- Jung, J. H. & Jin, S. G. (2021). Microneedle for transdermal drug delivery: current trends and fabrication. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 51(5), 503–517. <https://doi.org/10.1007/s40005-021-00512-4>
- Khalid, A., Sarwar, H. S., Sarfraz, M., Sohail, M. F., Jalil, A., Bin Jordan, Y. A., Arshad, R., Tahir, I. & Ahmad, Z. (2023). Formulation and characterization of thiolated chitosan/polyvinyl acetate based microneedle patch for transdermal delivery of dydrogesterone. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 31(5), 669–677. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2023.03.007>
- Khalid, R., Mahmood, S., Mohamed Sofian, Z. & Chik, Z. (2025). Development of rapidly dissolving microneedles integrated with valsartan-loaded nanoliposomes for transdermal drug delivery: in vitro and ex vivo evaluation. *Pharmaceutics*, 17(2), 155. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17020155>
- Khan, S., Minhas, M. U., Tekko, I. A., Donnelly, R. F. & Thakur, R. R. S. (2019). Evaluation of microneedles-assisted in situ depot forming

- poloxamer gels for sustained transdermal drug delivery. *Drug Delivery and Translational Research*, 9(4), 764–782. <https://doi.org/10.1007/s13346-019-00617-2>
- Lee, I. C., Lin, W. M., Shu, J. C., Tsai, S. W., Chen, C. H. & Tsai, M. T. (2016). Formulation of two-layer dissolving polymeric microneedle patches for insulin transdermal delivery in diabetic mice. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 105(1), 84–93. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35869>
- Lee, J. W., Choi, S. O., Felner, E. I. & Prausnitz, M. R. (2011). Dissolving microneedle patch for transdermal delivery of human growth hormone. *Small*, 7(4), 531–539. <https://doi.org/10.1002/sml.201001091>
- Li, S., Chen, Q., Zhang, Y., Wang, D., Hu, H., Li, J., Zhang, C. & Zhang, J. (2024). Hyaluronic acid dissolving microneedle patch-assisted acupoint transdermal delivery of triptolide for effective rheumatoid arthritis treatment. *Scientific Reports*, 14(1), 25256. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-76341-w>
- Liu, Y., Mao, R., Han, S., Yu, Z., Xu, B. & Xu, T. (2024). Polymeric microneedle drug delivery systems: mechanisms of treatment, material properties, and clinical applications—a comprehensive review. *Polymers*, 16(18), 2568. <https://doi.org/10.3390/polym16182568>
- Patel, B. & Thakkar, H. (2023). Formulation development of fast dissolving microneedles loaded with cubosomes of febuxostat: in vitro and in vivo evaluation. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 81, 104167. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104167>
- Permana, A. D., Mir, M., Utomo, E. & Donnelly, R. F. (2020). Bacterially sensitive nanoparticle-based dissolving microneedles of doxycycline for enhanced treatment of bacterial biofilm skin infection: a proof of concept study. *International Journal of Pharmaceutics*, X, 2, 100047. <https://doi.org/10.1016/j.ijpx.2020.100047>
- Prausnitz, M. R. & Langer, R. (2008). Transdermal drug delivery. *Nature Biotechnology*, 26(11), 1261–1268. <https://doi.org/10.1038/nbt.1504>
- Soorani, M., Anjani, Q. K., Larrañeta, E., Donnelly, R. F. & Das, D. B. (2024). Modelling insertion behaviour of PVP (polyvinylpyrrolidone) and PVA (polyvinyl alcohol) microneedles. *International Journal of Pharmaceutics*, 664, 124620. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.124620>
- Wang, Q. L., Ren, J. W., Chen, B. Z., Jin, X., Zhang, C. Y. & Guo, X. D. (2018). Effect of humidity on mechanical properties of dissolving microneedles for transdermal drug delivery. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 59, 251–258. <https://doi.org/10.1016/j.jiec.2017.10.030>
- Zhang, C., Vora, L. K., Tekko, I. A., Volpe-Zanutto, F., Peng, K., Paredes, A. J., McCarthy, H. O. & Donnelly, R. F. (2023). Development of dissolving microneedles for intradermal delivery of the long-acting antiretroviral drug bictegravir. *International Journal of Pharmaceutics*, 642, 123108. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.123108>
- Zhang, Y., Wu, M., Tan, D., Liu, Q., Xia, R., Chen, M., Liu, Y., Xue, L. & Lei, Y. (2020). A dissolving and glucose-responsive insulin-releasing microneedle patch for type 1 diabetes therapy. *Journal of Materials Chemistry B*, 9(3), 648–657. <https://doi.org/10.1039/d0tb02133d>
- Zhao, J., Xu, G., Yao, X., Zhou, H., Lyu, B., Pei, S. & Wen, P. (2021). Microneedle-based insulin transdermal delivery system: current status and translation challenges. *Drug Delivery and Translational Research*, 12(10), 2403–2427. <https://doi.org/10.1007/s13346-021-01077-3>
- Zhao, W., Zheng, L., Yang, J., Ma, Z. & Tao, X. (2023). Dissolving microneedle patch-assisted transdermal delivery of methotrexate improve the therapeutic efficacy of rheumatoid arthritis. *Drug Delivery*, 30(1), 7544. <https://doi.org/10.1080/10717544.2022.2157518>
- Zulcaif, Z., Zafar, N., Mahmood, A. & Sarfraz, R. M. (2023). Simvastatin loaded dissolvable microneedle patches with improved pharmacokinetic performance. *Micromachines*, 14(4), 825. <https://doi.org/10.3390/mi14040825>