

Desain Dan Simulasi *Microneedle Solid* Untuk Aplikasi *Drug Delivery System* Menggunakan *Comsol Multiphysics* (*Solid Microneedle Design And Simulation For Drug Delivery System Application Using Comsol Multiphysics*)

1st Haris Maynard Ramadhan
Fakultas Teknik Elektro
Universitas Telkom
Bandung, Indonesia
harismaynard@student.telkomunive
rsity.ac.id

2nd Abrar
Fakultas Teknik Elektro
Universitas Telkom
Bandung, Indonesia
abranselah@telkomuniversity.co.id

3rd Gandi Sugandi
Badan Riset dan Inovasi Nasional
Bandung, Indonesia
gsugandi34@gmail.com

Abstrak—*Microneedle* merupakan sebuah teknologi pemberian obat yang diciptakan untuk meminimalisir rasa takut pasien terhadap sistem pemberian obat oleh tenaga medis, serta pemberian rasa nyaman kepada pasien dalam pemberian obat. *Microneedle* memiliki struktur berupa jarum berukuran mikro yang telah disarankan sebagai penghantar biomakromolekul dengan bahan yang digunakan adalah silikon (Si). Sebelum dilakukannya fabrikasi, para peneliti perlu adanya beberapa acuan berupa simulasi agar tidak terlalu jauh parameter yang diharapkan. *COMSOL Multiphysics* merupakan sebuah aplikasi yang dapat digunakan sebagai simulasi untuk menampilkan hasil analisis *stationary* dan *linier buckling*. Pada penelitian ini penulis melakukan perancangan dan simulasi *microneedle* 3 geometri dengan variasi ukuran ujung tip yaitu 20, 25 dan 30 μm serta *force* yang diberikan 0 – 2 mN. Pada analisis *stationary* yang dilakukan yaitu dengan menampilkan hasil *stress* rendah dan *displacement* hingga menuju lapisan epidermis. Analisis *buckling* terdapat 3 studi yang dilakukan yaitu dengan menampilkan nilai *axial load*, *buckling load* dan *banding load*. Pada uji ketahanan tekuk diberikan *pressure* sebesar gaya penyisipan kulit yaitu 3,18 MPa, serta pada analisis *buckling load* terdapat nilai *critical load factor*, jarum dikatakan aman tidak terjadi tekuk bila $CLF > 1$. Didapatkan rekomendasi geometri pada penelitian ini yaitu geometri II dengan diameter tip 20 μm menampilkan nilai *stress* $7,7 \times 10^6 \text{ N/m}^2$ dengan *displacement* 192 μm ketika diberikan *force* 1,6 mN pada *study stationary*. Pada analisis *axial load* menghasilkan nilai $2,62 \times 10^6 \text{ N/m}^2$ dengan nilai *critical load factor* 4243,3 dimana $CLF > 1$ maka dikatakan aman dan tidak terjadi tekuk pada analisis *buckling study*, serta menghasilkan nilai *critical buckling force* 16,95828 N dari hasil perkalian F_{skin} . Serta hasil nilai *bending* yaitu $1,7 \times 10^7 \text{ N/m}^2$

Kata kunci — *microneedle*, epidermis, transdermal,

COMSOL Multiphysics, silikon

Abstract—*Microneedle* is a drug delivery technology that was created to minimize the patient's fear of the drug delivery system by medical personnel, as well as providing comfort to patients in administering drugs. *Microneedle* has a structure in the form of a micro-sized needle which has been suggested as a biomacromolecule conductor with the material used is silicon (Si). Before doing the fabrication, researchers need some reference in the form of simulations so that the expected parameters are not too far away. *COMSOL Multiphysics* is an application that can be used as a simulation and design of microneedle to determine the resistance and strength of the microneedle. In this study, the authors designed and simulated 3 microneedle geometries with variations in tip tip sizes, namely 20, 25 and 30 μm and a given force of 0 – 2 mN In the stationary analysis carried out, namely by displaying the results of low stress and displacement to the epidermal layer. Buckling analysis there are 3 studies carried out, namely by displaying the values of axial load, buckling load and load banding. In the bending resistance test, a pressure was given as large as the skin insertion force of 3.18 MPa, and in the buckling load analysis there was a critical load factor value, the needle was said to be safe, no bending occurred if $CLF > 1$. Geometry recommendations were obtained in this study, namely geometry II with a tip diameter of 20 μm displaying a stress value of $7.7 \times 10^6 \text{ N/m}^2$ with a displacement of 192 μm when given a force of 1.6 mN in the stationary study. In the axial load analysis, it produced a value of $2.62 \times 10^6 \text{ N/m}^2$ with a critical load factor value of 4243.3 where $CLF > 1$ it was said to be safe and there was no bending in the buckling study analysis, and yielded a critical buckling force value of 16.95828 N from the result of F_{skin} multiplication. As well as the result of the bending value which is $1.7 \times 10^7 \text{ N/m}^2$

Keywords—*microneedle*, epidermis, transdermal, COMSOL multiphysics, silikon

I. PENDAHULUAN

Drug delivery system merupakan suatu sistem penghantaran obat yang mengharuskan obat berdifusi pada tubuh hingga akhirnya mencapai sirkulasi sistemik untuk menimbulkan suatu efek terapi tertentu [1][2][3]. Dalam dunia medis saat ini *drug delivery system* yang digunakan yaitu dengan menggunakan obat-obatan, hingga *transdermal drug delivery system*. Obat-obatan konvensional pada umumnya dikonsumsi pasien dengan cara melakukan pelarutan obat dalam pencernaan. Sedangkan dampak samping pada *drug delivery system* konvensional ini adalah dapat terjadinya efek samping pada ginjal manusia karena terjadi reaksi kimia pada pencernaan dan selanjutnya disaring pada ginjal manusia. Selanjutnya terdapat perkembangan teknologi *drug delivery system* pada manusia yaitu *transdermal drug delivery system*.

Transdermal Drug Delivery system merupakan sebuah sistem penghantaran obat yang mengharuskan obat dapat berdifusi melalui lapisan-lapisan kulit hingga menuju lapisan kulit yang diharapkan. Untuk pengaplikasian *transdermal drug delivery system* pada saat ini sudah banyak digunakan pada dunia medis. Seperti contoh suntikan konvensional. Suntikan konvensional menggunakan jarum suntik dengan struktur berlubang saat ini banyak digunakan sebagai alat kesehatan terhadap manusia, Jarum suntik memiliki sistem kerja menghantarkan obat-obatan melalui lapisan kulit menuju ke dalam aliran darah, Namun, jarum suntik memiliki beberapa kelemahan utama seperti nyeri saat masuk menuju lapisan kulit karena diameter jarum yang besar, fobia terhadap jarum pada pasien hingga harga jarum suntik yang cukup mahal [3].

Dengan mengangkat beberapa permasalahan di atas suntikan konvensional dilakukan perkembangan teknologi berupa suntikan berukuran *micrometer* atau pada saat ini sering disebut dengan *microneedle*. *Microneedle* saat ini telah dikembangkan sebagai alternatif pilihan jarum suntik untuk memberikan rasa nyaman pada pasien karena *microneedles* dapat menembus lapisan terluar dalam struktur kulit dermal yang dikenal sebagai *stratum corneum*, sehingga hal ini dapat mengurangi rasa sakit yang ditimbulkan pada pasien [4].

II. KAJIAN TEORI

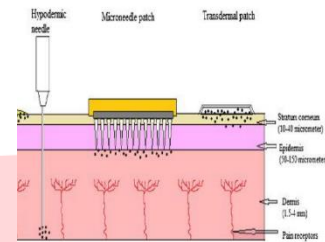
A. Transdermal Drug Delivery System

Transdermal drug delivery system merupakan fabrikasi molekul berupa obat menuju lapisan kulit yang ditentukan. Pada umumnya pengaplikasian *transdermal drug delivery system* sebelumnya yaitu menggunakan suntikan. Suntikan konvensional menggunakan jarum suntik dengan struktur berlubang saat ini banyak digunakan sebagai alat kesehatan terhadap manusia, Jarum suntik memiliki sistem kerja menghantarkan obat-obatan melalui lapisan kulit menuju ke dalam aliran darah, Namun, jarum suntik memiliki beberapa kelemahan utama seperti nyeri saat masuk karena diameter jarum yang besar, fobia jarum pada pasien hingga harga

jarum suntik yang cukup mahal [1].

B. Microneedle

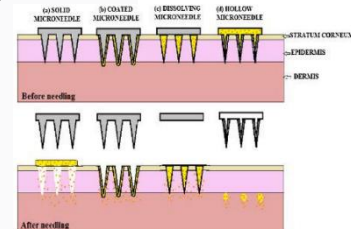
Microneedle merupakan jarum yang dirancang memiliki ukuran mikron dengan formulasi obat. Dengan tujuan formula tersebut dapat menembus lapisan epidermis pada kulit. Ukuran jarum yang kecil memungkinkan penetrasi *microneedle* tidak menyebabkan rasa sakit karena jarum tidak mencapai ujung saraf yang memiliki rasa peka terhadap sakit yang berada pada lapisan dermis [2].



GAMBAR 1 Drug Delivery System Terhadap Lapisan Kulit

Hingga saat ini *microneedle* memiliki struktur berupa piramid atau kerucut, dimana bagian ujung jarum harus tajam agar dapat menembus kulit. Jarum dari *microneedle* hanya menembus sampai lapisan kulit epidermis sehingga tidak menimbulkan rasa sakit. Prinsip kerja *microneedle* dengan membentuk jalur untuk dilewati oleh obat ke dalam kulit, obat yang dilepaskan kemudian menuju ke dermis lalu ke sirkulasi sistemik. [3].

1. Jenis-Jenis Microneedle



Adapun jenis – jenis dari *Microneedle* saat ini

Gambar 2 Jenis-Jenis Microneedle

adalah sebagai berikut:

a. Solid Microneedle

Solid microneedle digunakan sebelum pengaplikasian produk farmasetik pada kulit dengan tujuan membentuk lubang atau kanal berukuran mikron pada kulit. Jarum-jarum berukuran *micron* tersebut akan membentuk pori, lubang, berukuran mikron yang apabila obat dalam formulasi semi solida diaplikasikan, maka akan meningkatkan penetrasi obat. Pori yang terbentuk juga akan meningkatkan permeabilitas kulit [2][7].

b. Coated Microneedle

Coated microneedle mirip seperti *solid microneedle*, Namun, penempatan formula obat berada pada permukaan jarum. Pada *coated microneedle* diperlukan formulasi dengan

viskositas dan tegangan permukaan yang sesuai untuk distribusi yang merata dari bahan obat yang melapisi permukaan microneedle. Formulasi coating yang larut air juga penting untuk mempercepat pelarutan obat saat penetrasi microneedle ke dalam kulit [2][8].

c. Dissolving Microneedle

Dissolving microneedle dikembangkan dengan menggunakan polimer yang dapat larut dalam lapisan kulit, sehingga jarum tajam dari microneedle tidak akan ada yang tertinggal saat patch dilepaskan. Bahan-bahan yang digunakan berupa bahan yang aman dan larut air seperti polimer dan gula yang akan larut saat diaplikasikan pada kulit [2][9].

d. Hollow microneedle

Pada *hollow microneedle* terdapat saluran untuk mengalirkan formula seperti jarum konvensional. Formula dibuat dalam bentuk likuida atau cair, sehingga formula tersebut dapat mengalir ke dalam kulit melalui microneedle karena adanya tekanan pada formula tersebut. Beberapa metode telah dirancang untuk penghantaran cairan obat menggunakan *hollow microneedle*. *Hollow microneedle* pada umumnya digunakan menggunakan syringe untuk menginjeksikan formula. Akan tetapi, ada beberapa sistem terintegrasi dengan akuator. Aliran likuida pada *hollow microneedle* diatur dengan tekanan gas CO₂, *syringe pump*, *micro gear pump*, *piezo-electric micropump*, dan *apiezoelectric linear servo motor* [2][9].

C. Desain dan simulasi Microneedle Menggunakan Aplikasi COMSOL Multiphysics.

COMSOL Multiphysics 5.5 merupakan suatu aplikasi yang menyediakan alat yang sangat baik untuk melakukan studi parametrik dengan skala kecil hingga besar untuk membuat data base yang komprehensif dari hasil simulasi. Fitur unik ini memberikan seseorang untuk melakukan studi parametrik ekstensif dengan mempertimbangkan berbagai tingkat variabel desain dalam ruang desain [10]. Seperti halnya pada microneedle, telah banyak peneliti yang melakukan pengembangan teknologi microneedle dikarenakan fungsinya yang sangat efisien tanpa menimbulkan rasa sakit, serta pengaplikasiannya yang dapat dilakukan sendiri.

Dalam model fisik simulasi *COMSOL Multiphysics* persamaan yang mengatur simulasi yaitu persamaan gerak dan persamaan perpindahan regangan. Secara umum persamaan gerak yaitu :

$$\nabla \cdot \sigma + Fv = \rho \frac{\partial^2 u}{\partial t^2}$$

Persamaan umum pergeseran regangan yaitu :

$$\varepsilon = \frac{1}{2} (\nabla u + (\nabla u)^T)$$

Persamaan tersebut menjelaskan tentang model elastisitas linier dan persamaan konstitutif yang berkaitan dengan tegangan dan regangan yang memiliki persamaan adalah berikut ini

$$\sigma - S_0 = C(\varepsilon_{tot})$$

Dalam persamaan tersebut *stress held* berhubungan dengan regangan $\sigma = s$ dan juga berhubungan dengan perubahan regangan $\varepsilon_{tot} = \varepsilon - \varepsilon_0 - \varepsilon_{inel}$. Model tersebut diasumsikan dengan kondisi kesetimbangan. Sehingga mengansumsikan persamaan pergeseran tidak memiliki fungsi pergeseran waktu $(\frac{\partial^2 u}{\partial t^2}) = 0$ sehingga persamaan gerak berubah menjadi :

$$-\nabla \cdot \sigma = Fv$$

Setelah menurunkan persamaan di atas hubungan antara persamaan tegangan dan regangan dinyatakan dalam persamaan konstitutif yang menghasilkan :

$$s - S_0 = C(\varepsilon - \varepsilon_0 - \varepsilon_{inel})$$

Dimana :

σ = Tegangan Uniaksial (N/m^2)

ε = Perubahan regangan

C = Kekakuan material (Kg/m^3)

F = Gaya tekan yang diberikan (N)

D. Sifat Mekanik Kulit Manusia

Kulit merupakan organ terluar dan juga terkomplek yang terdapat pada tubuh manusia yang berfungsi sebagai pelindung konfederasi sel dari luar yang merusak [12]. selain itu juga dapat menyembuhkan diri sendiri, organ yang dapat berkomunikasi pada sistem saraf untuk menyampaikan suhu, sentuhan, nyeri dan tekanan [13].

Secara umum kulit manusia memiliki gaya resistif 3,18 MPa [14] yang dimana merupakan gaya berlawanan ketika dilakukan injeksi, agar microneedle dapat menembus lapisan kulit tekanan yang diberikan harus lebih besar dari gaya resistif kulit. Secara perhitungan dapat dikatakan dengan persamaan 1.

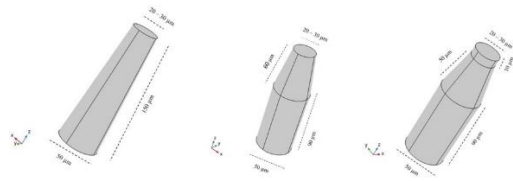
$$F_{skin} = P_{Pierce} \times Acc$$

P_{Pierce} merupakan tekanan yang diberikan untuk menusuk kulit yaitu 3,18 MPa. Acc merupakan luas permukaan ujung tip [15]. adapun lapisan kulit terdiri dari beberapa lapisan seperti yang di tampilkan pada gambar 2.1. lapisan kulit teratas yaitu *stratum corneum* yang memiliki tingkat kepadatan tertinggi karena terdiri dari jaringan epitel yang berasal dari sel-sel mati tidak berinti serta pipih. *Stratum corneum* memiliki kedalaman 10 – 40 μm yang berfungsi sebagai pelindung dan penghalang penetrasi sebagian besar obat [16].

III. METODOLOGI

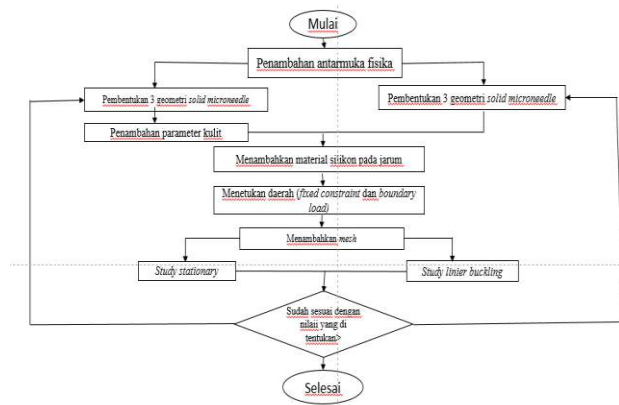
Pada penelitian ini, penulis menggunakan keragaman dimensi pada microneedle. Keragaman dimensi yang digunakan pada penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ukuran dimensi optimal yang diaplikasikan pada microneedle untuk menembus lapisan kulit epidermis sebagai *transdermal drug delivery system* tanpa mengakibatkan gaya tekuk yang

tinggi atau kerusakan pada *microneedle*. Adapaun beberapa desain yang diuji coba pada penelitian ini adalah sebagai berikut:



GAMBAR 3 Geometri *Solid Microneedle* (a) Geometri I, (b) Geometri II, (c) Geometri III

COMSOL Multiphysics 5.5 merupakan platform untuk simulasi yang memiliki cakupan segala bentuk langkah dalam proses pemodelan mulai dari melakukan definisi terhadap geometri hingga properti material. Dengan menggunakan *COMSOL Multiphysics 5.5* penelitian ini akan mensimulasikan dimensi *microneedle* terhadap lapisan kulit dengan memasukkan *microneedle* serta modulus dan *poissonratio* pada kulit, sehingga penulis dapat melihat apakah terjadi kerusakan pada *microneedle* ketika proses injeksi menuju lapisan kulit epidermis. Secara ringkas, proses simulasi penelitian yang dilakukan penulis dapat dilihat pada diagram alir di bawah ini.

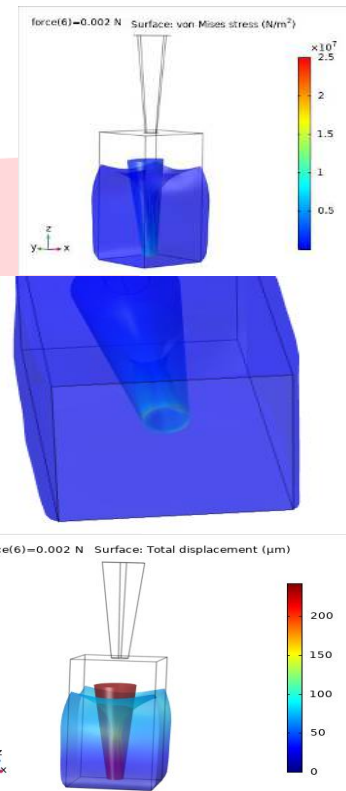


GAMBAR 4. Diagram Alir Tahapan Pelaksanaan Simulasi

IV. HASIL DAN PEMBAHASAN
A. Analisis *Stationary*

Pada umumnya gaya penyisipan kulit yaitu 3,18 MPa yang merupakan gaya minimal yang diperlukan *microneedle* untuk menembus kulit. Parameter yang dihasilkan pada analisis *stationary* adalah *von-mises stress* dan *displacement*. Pada pelaksanaan tugas akhir ini, terdapat tiga geometri *microneedle* yang akan digunakan yaitu geometri I, geometri II, dan geometri III. dengan *force* yang diberikan 1 mN – 2 mN dengan skala 0,2 mN pada setiap geometri. Setiap geometri terdapat keragaman nilai ujung tip jarum yaitu 20 μm, 25 μm dan 30 μm yang dilakukan guna membandingkan nilai *von-mises stress* dan *displacement* pada setiap geometri agar mengetahui dimensi mana yang lebih baik untuk digunakan. Nilai *von-mises stress* merupakan

nilai tekuk yang dihasilkan jarum ketika menginjeksi kulit. Semakin kecil nilai *von-mises stress*, maka semakin baik pula *microneedle* yang akan dihasilkan, sedangkan *displacement* merupakan nilai benaman jarum terhadap kulit. Nilai *displacement* yang dibutuhkan yaitu 50 μm 150 μm sesuai dengan ukuran lapisan epidermis pada kulit.



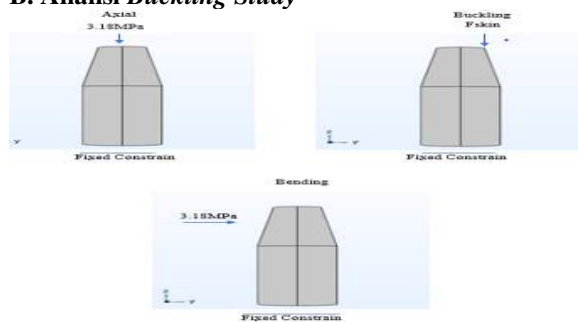
GAMBAR 5 Nilai *Displacement* Pada Geometri 1
Apabila ditinjau grafik gambar 4.1 dapat dilihat hasil

grafik linier. Nilai *force* yang diberikan berbanding lurus terhadap dengan nilai tegangan dan pergeseran jarum. Semakin besar nilai *force* maka semakin besar pula nilai tegangan yang akan dihasilkan begitu juga terhadap nilai pergeseran jarum atau *displacement*. Kemudian jika ditinjau melalui dimensi pada setiap geometri dapat ditemukan geometri yang terbaik digunakan melalui hasil tabel 4.1

TABLE 4. 1 Hasil Analisis *Stationary*

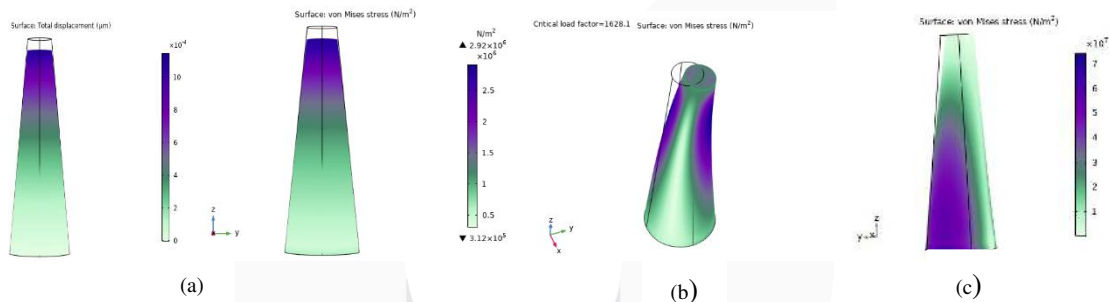
Geometri	Diameter Ujung Tip (μm)	force (mN)	von - mises stress N/m ²	Displacemet (μm)
Geometri I	20	1,6	1,02 x 10 ⁷	192
	25	1,6	6,2 x 10 ⁶	162
	30	1,6	5,5 x 10 ⁶	144
Geometri II	20	1,6	7,7 x 10 ⁶	192
	25	1,6	6 x 10 ⁶	158
	30	1,6	4 x 10 ⁶	144
Geometri III	20	1,6	8,05 x 10 ⁶	192
	25	1,6	7,76 x 10 ⁶	165
	30	1,6	5,4 x 10 ⁶	142

B. Analisa Buckling Study



Hasil simulasi analisis *buckling* ditampilkan pada gambar 4.7 yang diwakili dengan geometri 1 ujung tip 20 μm.

GAMBAR 6 Daerah Batasan Buckling Study



GAMBAR 7 (a). Axial load. (b). Buckling load. (c). Bending load

Dalam proses simulasi desain *microneedle* pada penelitian ini terdapat uji ketahanan tekuk pada jarum (analisis *buckling*). Dalam *study* ini terdapat tiga kondisi yang diuji pada simulasi tanpa adanya parameter kulit. Analisis tersebut dilaksanakan untuk mengetahui bagaimana struktur utama pada *microneedle* dengan hasil pada setiap analisis sebagai berikut:

TABLE 2 Analisis Axial dan Bending study

		Axial [stress N/m ²]		
Load	Diameter Tip [μm]	Geometri I	Geometri II	Geometri III
3.18 MPa	20	2.92 X 10 ⁶	2.62 X 10 ⁶	4.4 X 10 ⁶
	25	3,12 X 10 ⁶	2.72 X 10 ⁶	4.2 X 10 ⁶
	30	3,25 X 10 ⁶	2.83 X 10 ⁶	4 X 10 ⁶

Bending [Stress (N/m ²)]			
Geometri	20 μm	25 μm	30 μm
Geometri I	7,3 X 10 ⁷	8,2X 10 ⁷	9,4 X 10 ⁷
Geometri II	1,7 X 10 ⁷	1,8 X 10 ⁷	2,1 X 10 ⁷
Geometri II	6,2 X 10 ⁶	5 X 10 ⁶	4,3 X 10 ⁶

Hasil analisis *axial load* dan *bending load* memiliki perbandingan yang sama yaitu terpacu kepada nilai *yield strength* (*Si*) yaitu 7GPa. Apabila *stress* yang dihasilkan lebih kecil dibandingkan dengan nilai *yield strength* maka jarum dikatakan aman dan tidak terjadi *creck*. dapat dilihat hasil *bending* dan *axial* masing masing geometri pada tabel 2.

TABLE 3 Analisis buckling study

Microneedle	D. Tip [μm]	F _{skin} [N]	Critical Load Factor	Critical Buckling Force [N]
Geometri I	20	0,003994	1628,1	6,502762
	25	0,006241	1426,2	8,900558
	30	0,008987	1266,3	11,37983
Geometri II	20	0,003994	4243,3	16,94808
	25	0,006241	2987,7	18,64549
	30	0,008987	2191,4	19,69341
Geometri III	20	0,003994	3475,3	13,88063
	25	0,006241	2751,2	17,16955
	30	0,008987	2109,8	18,9601

Pada hasil analisis *buckling study* F_{skin} dihasilkan dari persamaan 1 dan nilai *critical buckling force* didapatkan dari hasil perkalian *critical load factor* dengan F_{skin}. Diketahui dari tabel 3 jika *Critical load factor* > 1 maka geometri tidak mengalami tekuk dan aman untuk digunakan.

V. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan sebagai berikut:

- A. Hasil analisis *stationary* menjelaskan bahwa nilai *von-mises* dan *displacement* yang dihasilkan berbanding lurus dengan *force* yang diberikan dan berbanding terbalik dengan ukuran ujung tip pada jarum.
- B. Berdasarkan hasil grafik yang ditampilkan pada analisis *stationary*, *zforce* minimum yang dibutuhkan untuk menembus lapisan epidermis yaitu 0,5 mN karena ketika diberikan *force* 0,5 mN jarum dapat menembus kedalaman lebih dari 50 μm.
- C. Hasil analisis *stationary* menunjukkan jarum dikatakan aman ketika diberikan *force* lebih besar dari nilai *force maksimum*, karena ketika diberikan *force* 2 mN nilai *stress* yang dihasilkan yaitu $1,7 \times 10^7$ N/m² masih jauh lebih kecil dibandingkan dengan nilai *yield strength Si* yaitu 7 GPa.
- D. Hasil analisis *buckling* menghasilkan 3 studi yaitu *axial*, *buckling* dan *bending*. Hasil *axial load* menunjukkan seluruh geometri aman digunakan karena menghasilkan *stress* lebih kecil

dibandingkan dengan nilai *yield strength Si*. Hasil *buckling load* pada setiap geometri juga memiliki nilai CLF > 1 yang menjelaskan tidak terjadinya tekuk pada seluruh geometri dan pada *bending* menampilkan tidak adanya kerusakan ketika diberikan gaya penyisipan kulit pada salah satu sisi untuk mewakili sisi keseluruhan.

- E. Setelah dibandingkan seluruh geometri dapat disimpulkan geometri II dengan ujung tip 20 μm yang lebih baik digunakan untuk proses *microfabrication* dengan hasil *von-mises stress* $7,7 \times 10^6$ N/m² dan *displacement* 192 μm, serta CLF 4243,3. Apabila CLF > 1 maka tidak terjadi tekuk dan jarum aman untuk digunakan

REFERENSI

- [1] H. E. Z. A. a, "Stress and Deformation of Optimally Shaped Silicon Microneedles," *Hafzaliza Erny Zainal Abidin a*, pp. 1-8, 2020.
- [2] S. Amilia Shafa*1, "Microneedle: Teknologi Baru Penghantar Vaksin COVID-19," *Artikel Review*, pp. 85-98, 2021.
- [3] V. Annisa*, "Sistem Penghantaran Obat Transdermal Dissolving," *Acta Pharm Indo (2020) Vol 8 No 1: hal 36-44*.
- [4] T. Waghulea, "Microneedles: A smart approach and increasing potential for transdermal,"

- Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 109, pp. 1249-1258, 2019.
- [5] K. Ita, "Transdermal Delivery of Drugs with Microneedles—Potential," *pharmaceutics*, pp. 90-105, 2015.
- [6] B. J. V. M. L. A. A. S. A.R. Kalaiarasi*, "Design, Analysis and Modelling of Micro Needle for Transdermal Drug Delivery System," *Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences*, pp. 47-50, .
- [7] P. K. Podder¹, "Design, Simulation and Study of MEMS Based Micro-needles and," 2011.
- [8] T. M. T. M. I. A. & S. R. NUR AFIQAH MUSTAFA KAMAL, "Improving Rate of Gelatin/Carboxymethylcellulose Dissolving Microneedle for Transdermal Drug Delivery," *Sains Malaysiana* 49(9)(2020): 2269-2279.
- [9] M. A. M. a. E. v. d. H. Julien van Kuilenburg, "Contact modelling of human skin: What," *Institution of mechanical engineers*, pp. 1-13, 2012.
- [10] 2. *. M. Sarmadi¹, "Multi-objective Optimization of Microneedle Design for Transdermal".
- [11] P. Y. Vaibhav Rastogi, "Transdermal drug delivery system: An overview," *pharmaceuteus*, vol. 6, pp. 160-170, 2012.
- [12] C. Cm, N. Bj, E. Pm, G. La, and E. Macher, "What is the ' true ' function of skin ?," in Blackwell Munksgaard 2002, R. Paus and Hamburg, Eds. 226 Clinical Res Building 415
- [13] Curie Boulevard Philadelphia, PA 19104-6142 USA: EXPERIMENTAL DERMATOLOGY, 2002, pp. 159-187.
- [14] R. F. Donnelly, T. R. R. Singh, D. I. J. Morrow, and A. D. Woolfson, "Transdermal Delivery Applications," in Microneedle-Mediated Transdermal and Intradermal Drug Delivery, [15] 1st ed., Belfast, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2012, pp. 79-112
- P. K. Podder, D. Mallick, D. P. Samajdar, and [16] A. Bhattacharyya, "Design , Simulation and Study of MEMS Based Micro-needles and Micro-pump for Biomedical Applications," [17] 2011, pp. 1-7.
- [18] N. Abser and S. Islam, "Mechanical Feasibility Analysis of Process Optimized Silicon Microneedle for Biomedical Applications," in 6th International Conference on Electrical and Computer Engineering ICECE 2010, 2010, no. 18-20, pp. 222-225.
- S. J. R. Kalangi and Bagaian, "Histofisiologi Kulit," *J. Biomedik*, vol. 5, no. 3, pp. 12-20, 2013, doi: 10.35790/jbm.5.3.2013.4344.
- Transdermal." Universitas Gajah Mada, pp. 1-11.
- J. J. MAHAKUD and Z. R. KHAN, "Theoretical And Practical Approach For Transdermal Drug Delivery Using MICRONEEDLES For Successful Skin Penetration." ITER, S'O'A UNIVERSITY, Bhubaneswar , Odisha , India, pp. 1-40, 2013