

## KONTRAK PROGRAM PENELITIAN PASCASARJANA - PENELITIAN TESIS MAGISTER

Tahun Anggaran 2022

Nomor : 1268/UN4.22/PT.01.03/2022

Pada hari ini Jumat, Tanggal Tiga Belas bulan Mei tahun Dua ribu dua puluh dua, kami yang bertandatangan di bawah ini :

1. Prof. Dr. Andi Alimuddin, M.Si. : Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat Universitas Hasanuddin, dalam hal ini bertindak untuk dan atas nama Universitas Hasanuddin yang berkedudukan di Jl. Perintis Kemerdekaan KM. 10 Kampus Unhas Tamalanrea Makassar selanjutnya disebut PIHAK PERTAMA.
2. Andi Dian Permana., S.Si., Apt.,M.Si., Ph.D. : Ketua Pelaksana/Dosen Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin dalam hal ini bertindak sebagai pengusul dan Ketua Penelitian Tahun Anggaran 2022 untuk selanjutnya disebut PIHAK KEDUA.

PIHAK PERTAMA dan PIHAK KEDUA, secara bersama-sama mengikatkan diri dalam suatu kontrak Penelitian skema Program Penelitian Pascasarjana - Penelitian Tesis Magister Tahun Anggaran 2022 dengan ketentuan dan syarat syarat sebagai berikut:

### Pasal 1

#### Ruang Lingkup Kontrak

- (1) PIHAK PERTAMA memberikan pekerjaan kepada PIHAK KEDUA dan PIHAK KEDUA menerima pekerjaan tersebut dari PIHAK PERTAMA, untuk melaksanakan dan menyelesaikan Penelitian Tahun Anggaran 2022 dengan judul Bacterially Sensitive Microparticle Kloramfenikol dalam Sistem Dissolving Microneedle : Desain Sistem Penghantaran Obat Secara Dermal Sebagai Peningkat Efektivitas Antibakteri Pada Terapi Infeksi Jaringan Bawah Kulit (Selulitis), sesuai Surat Nomor: 0267/E5/AK.04/2022, tanggal 28 April 2022 tentang Penerima Pendanaan Penelitian Program Kompetitif Nasional dan Penugasan di Perguruan Tinggi Tahun Anggaran 2022 dan Kontrak Pelaksanaan Program Penelitian Tahun Anggaran 2022, Nomor : 090/E5/PG.02.00.PT/2022 tanggal 10 Mei 2022.

### Pasal 2

#### Dana Penelitian

- (1) Besarnya dana untuk melaksanakan penelitian dengan judul sebagaimana dimaksud pada Pasal 1 adalah sebesar Rp. 29.100.000 (Dua Puluh Sembilan Juta Seratus Ribu Rupiah) sudah termasuk pajak.
- (2) Dana penelitian sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dibebankan kepada Daftar Isian Pelaksanaan Anggaran (DIPA) Direktorat Riset, Teknologi, dan Pengabdian Kepada Masyarakat, Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Riset, dan Teknologi Tahun Anggaran 2022.

### Pasal 3

#### Tata Cara Pembayaran Dana Penelitian

- (1) PIHAK PERTAMA akan membayarkan dana Penelitian kepada PIHAK KEDUA secara bertahap dengan ketentuan sebagai berikut :
  - a. Pembayaran tahap pertama sebesar 70% dari total dana penelitian yaitu  $70\% \times \text{Rp. } 29.100.000 = \text{Rp. } 20.370.000$  (Dua Puluh Juta Tiga Ratus Tujuh Puluh Ribu Rupiah) yang akan dibayarkan oleh PIHAK PERTAMA kepada PIHAK KEDUA setelah PIHAK KEDUA menyerahkan revisi proposal dan revisi anggaran (sesuai kontrak).
  - b. Pembayaran tahap kedua sebesar 30% dari total dana penelitian yaitu  $30\% \times \text{Rp. } 29.100.000 = \text{Rp. } 8.730.000$  (Delapan Juta Tujuh Ratus Tiga Puluh Ribu Rupiah) dibayarkan oleh PIHAK PERTAMA kepada PIHAK KEDUA setelah PIHAK KEDUA menyerahkan laporan lengkap hasil penelitian, Catatan Harian, Luaran penelitian dan Surat Pernyataan Tanggungjawab Belanja (SPTB) atas dana penelitian yang telah ditetapkan yang sudah di validasi oleh PIHAK PERTAMA.
- (2) Dana penelitian sebagaimana dimaksud pada ayat (1) akan disalurkan oleh PIHAK PERTAMA kepada PIHAK KEDUA ke rekening sebagai berikut :

Nama : Andi Dian Permana., S.Si., Apt.,M.Si., Ph.D.  
Nomor Rekening :  
Nama Bank : Bank Negara Indonesia

- (3) **PIHAK PERTAMA** tidak bertanggungjawab atas keterlambatan dan/atau tidak terbayarkan sejumlah dana sebagaimana dimaksud pada ayat (1) yang disebabkan karena kesalahan **PIHAK KEDUA** dalam menyampaikan data peneliti, nama bank, nomor rekening dan persyaratan lainnya yang tidak sesuai dengan ketentuan.

#### **Pasal 4** **Jangka Waktu**

Jangka waktu pelaksanaan penelitian sebagaimana dimaksud dalam pasal 1 sampai selesai 100%, adalah 1 (satu) tahun terhitung mulai tanggal 10 Mei 2022 dan berakhir tanggal 20 November 2022.

#### **Pasal 5** **Target Luaran**

- (1) **PIHAK KEDUA** berkewajiban untuk mencapai target luaran wajib penelitian berupa : satu artikel yang dimuat dalam jurnal ilmiah nasional terakreditasi peringkat 1-2 atau satu artikel di jurnal internasional atau satu artikel pada prosiding seminar internasional terindeks bereputasi sebagai penulis pertama mahasiswa yang dibimbing dan ketua peneliti sebagai corresponding author.
- (2) **PIHAK KEDUA** diharapkan dapat mencapai target luaran tambahan penelitian.

#### **Pasal 6** **Hak dan Kewajiban Para Pihak**

- (1) **PIHAK PERTAMA** mempunyai kewajiban:
- a. memberikan pendanaan penelitian kepada **PIHAK KEDUA**;
  - b. melakukan pemantauan dan evaluasi;
  - c. melakukan penilaian luaran penelitian;
  - d. melakukan validasi luaran tambahan; dan
  - e. memantau pengunggahan ke laman SIMLITABMAS **paling lambat tanggal 20 November 2022**.
- (2) **PIHAK KEDUA** mempunyai kewajiban mengunggah ke laman SIMLITABMAS dan menyampaikan dokumen kepada pihak pertama berupa :
- a. proposal
  - b. revisi proposal penelitian;
  - c. surat pernyataan kesanggupan penyusunan laporan penelitian;
  - d. catatan harian pelaksanaan penelitian;
  - e. laporan kemajuan pelaksanaan penelitian;
  - f. Surat Pernyataan Tanggungjawab Belanja (SPTB) atas dana penelitian yang telah ditetapkan;
  - g. laporan akhir penelitian; dan
  - h. luaran penelitian (output sesuai janji di kontrak).
- (3) **PIHAK PERTAMA** mempunyai hak menerima dokumen hasil unggahan di laman SIMLITABMAS sebagai berikut:
- a. Proposal;
  - b. revisi proposal penelitian;
  - c. surat pernyataan kesanggupan penyusunan laporan penelitian;
  - d. catatan harian pelaksanaan penelitian;
  - e. laporan kemajuan pelaksanaan penelitian;
  - f. Surat Pernyataan Tanggungjawab Belanja (SPTB) atas dana penelitian yang telah ditetapkan;
  - g. laporan akhir penelitian;
  - h. luaran penelitian (output sesuai janji di kontrak), dan
  - i. **PIHAK KEDUA** menyerahkan hasil penelitian kepada **PIHAK PERTAMA** melalui Berita Acara Serah Terima (BAST).
- (4) **PIHAK KEDUA** mempunyai hak mendapatkan dana penelitian dari **PIHAK PERTAMA**

#### **Pasal 7** **Laporan Pelaksanaan Penelitian**

- (1) **PIHAK KEDUA** berkewajiban untuk menyampaikan kepada **PIHAK PERTAMA** berupa proposal, revisi proposal penelitian, catatan harian pelaksanaan penelitian; laporan kemajuan pelaksanaan penelitian; Surat Pernyataan Tanggungjawab Belanja (SPTB) atas dana penelitian yang telah ditetapkan, laporan akhir penelitian dan luaran penelitian (output).
- (2) **PIHAK KEDUA** berkewajiban mengunggah Laporan Kemajuan pelaksanaan penelitian diunggah ke laman SIMLITABMAS dilengkapi dengan dokumen catatan harian dan Surat Pernyataan Tanggungjawab Belanja (SPTB) dana tahap pertama (d disesuaikan dengan SIMLITABMAS).

- (3) PIHAK KEDUA berkewajiban menyerahkan *Hardcopy* Laporan Kemajuan dan Surat Pernyataan Tanggungjawab Belanja (SPTB) dana tahap pertama kepada PIHAK PERTAMA setelah pengunggahan ke SIMLITABMAS.
- (4) PIHAK KEDUA berkewajiban mengunggah revisi proposal penelitian; catatan harian pelaksanaan penelitian; laporan kemajuan pelaksanaan penelitian, Surat Pernyataan Tanggungjawab Belanja (SPTB) atas dana penelitian yang telah ditetapkan, laporan akhir penelitian, luaran penelitian (output) pada SIMLITABMAS paling lambat 20 November 2022.
- (5) Bukti pembelanjaan dan bukti setoran pajak diarsipkan secara tertib dan teratur oleh PIHAK KEDUA.
- (6) Laporan Hasil penelitian sebagaimana tersebut pada ayat (4) harus memenuhi ketentuan sebagai berikut:
  - a. Bentuk/Ukuran kertas A4;
  - b. Warna sampul 6
  - c. Di bawah bagian cover tertulis:

Dibiayai oleh :

Direktorat Riset, Teknologi, dan Pengabdian Kepada Masyarakat, Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Riset, dan Teknologi Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi  
Nomor : 090/E5/PG.02.00/PT/2022, tgl. 10 Mei 2022

#### **Pasal 8**

#### **Monitoring dan Evaluasi**

PIHAK PERTAMA dalam rangka pengawasan akan melakukan Monitoring dan Evaluasi Internal terhadap kemajuan pelaksanaan penelitian Tahun Anggaran 2022 ini sebelum pelaksanaan Monitoring dan Evaluasi eksternal oleh Direktorat Riset, Teknologi, dan Pengabdian Kepada Masyarakat, Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Riset, dan Teknologi Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi

#### **Pasal 9**

#### **Penilaian Luaran**

Penilaian luaran penelitian dilakukan oleh Komite Penilai/*Reviewer* Luaran sesuai dengan ketentuan yang berlaku.

#### **Pasal 10**

#### **Perubahan Susunan Tim Pelaksana dan Substansi Pelaksanaan**

Perubahan terhadap susunan tim pelaksana dan substansi pelaksanaan penelitian ini dapat dibenarkan apabila telah mendapat persetujuan tertulis dari Direktorat Riset, Teknologi, dan Pengabdian Kepada Masyarakat, Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Riset, dan Teknologi Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi.

#### **Pasal 11**

#### **Penggantian Ketua Pelaksana**

- (1) Apabila PIHAK KEDUA selaku ketua pelaksana tidak dapat melaksanakan penelitian ini, maka PIHAK KEDUA wajib mengusulkan pengganti ketua pelaksana yang merupakan salah satu anggota tim kepada PIHAK PERTAMA.
- (2) Apabila PIHAK KEDUA tidak dapat melaksanakan tugas dan tidak ada pengganti ketua sebagaimana dimaksud pada ayat (1), maka PIHAK KEDUA harus mengembalikan dana penelitian kepada PIHAK PERTAMA yang selanjutnya disetor ke Kas Negara.
- (3) Bukti setor sebagaimana dimaksud pada ayat (2) disimpan oleh PIHAK PERTAMA.

#### **Pasal 12**

#### **Sanksi**

- (1) Apabila sampai dengan batas waktu yang telah ditetapkan untuk melaksanakan penelitian ini telah berakhir, namun PIHAK KEDUA belum menyerahkan tugasnya, terlambat mengirim laporan kemajuan, dan/atau terlambat mengirim laporan akhir, maka PIHAK KEDUA dikenakan sanksi administratif berupa penghentian pembayaran dan tidak dapat mengajukan proposal penelitian dalam kurun waktu dua tahun berturut-turut.
- (2) Apabila PIHAK KEDUA tidak dapat mencapai target luaran sebagaimana dimaksud dalam pasal 5, maka kekurangan capaian target luaran tersebut akan dicatat sebagai hutang PIHAK KEDUA kepada PIHAK PERTAMA yang apabila tidak dapat dilunasi oleh PIHAK KEDUA, akan berdampak pada kesempatan PIHAK KEDUA untuk mendapatkan pendanaan penelitian atau hibah lainnya yang dikelola oleh PIHAK PERTAMA.

LPPM 6

**Pasal 13**  
**Pembatalan Perjanjian**

- (1) Apabila dikemudian hari terdapat judul penelitian sebagaimana dimaksud dalam Pasal 1 ditemukan adanya duplikasi dengan penelitian lain dan/atau ditemukan adanya ketidakjujuran, itikad tidak baik, dan/atau perbuatan yang tidak sesuai dengan akidah ilmiah dari atau dilakukan oleh PIHAK KEDUA, maka perjanjian penelitian ini dinyatakan batal dan PIHAK KEDUA wajib mengembalikan dana penelitian yang telah diterima kepada PIHAK PERTAMA yang selanjutnya akan disetorkan ke kas Negara.
- (2) Bukti setor sebagaimana dimaksud pada ayat (1) disimpan oleh PIHAK PERTAMA.

**Pasal 14**  
**Pajak-Pajak**

Hal-hal dan/atau segala sesuatu yang berkenaan dengan kewajiban pajak berupa PPN dan/atau PPh menjadi tanggungjawab PIHAK KEDUA dan harus dibayarkan oleh PIHAK KEDUA ke kantor pelayanan pajak setempat sesuai ketentuan yang berlaku.

**Pasal 15**  
**Peralatan dan/alat Hasil Penelitian**

- (1) Hasil penelitian berupa peralatan dan/atau peralatan yang dibeli dari kegiatan ini adalah milik negara, dan dapat dihibahkan kepada institusi/lembaga/masyarakat melalui Berita Acara Serah Terima (BAST) setelah dilaporkan perolehannya ke Direktorat Riset, Teknologi, dan Pengabdian Kepada Masyarakat, Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Riset, dan Teknologi Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi.
- (2) Berita Acara sebagaimana dimaksud pada ayat (2) wajib dilampiri dengan foto bukti serah terima barang/alat dari Ketua LPPM kepada mitra penelitian yang didampingi oleh pelaksana penelitian dan foto alat/atau barang yang diserahkan ke mitra.

**Pasal 16**  
**Penyelesaian Sengketa**

Apabila terjadi perselisihan antara PIHAK PERTAMA dan PIHAK KEDUA dalam pelaksanaan Perjanjian ini akan dilakukan penyelesaian secara musyawarah dan mufakat, dan apabila tidak tercapai penyelesaian secara musyawarah dan mufakat maka penyelesaian dilakukan melalui proses hukum.

**Pasal 17**  
**Lain-lain**

- (1) PIHAK KEDUA menjamin bahwa penelitian dengan judul tersebut diatas belum pernah dibiayai dan/atau diikutsertakan pada pendanaan penelitian lainnya, baik yang diselenggarakan oleh instansi, lembaga, perusahaan atau yayasan, baik dalam maupun luar negeri.
- (2) Segala sesuatu yang belum cukup diatur dalam perjanjian ini dan dipandang perlu diatur lebih lanjut dan akan dilakukan perubahan oleh PARA PIHAK, maka perubahan-perubahan akan diatur dalam perjanjian tambahan atau perubahan yang merupakan satu kesatuan dan bagian yang tidak terpisahkan dari perjanjian ini.

Perjanjian ini dibuat dan ditandatangani oleh PARA PIHAK pada hari dan tanggal tersebut diatas, dibuat dalam rangkap 2 (dua) dan bermaterai cukup sesuai dengan ketentuan yang berlaku, yang masing-masing mempunyai kekuatan hukum yang sama.

PIHAK PERTAMA

Prof. Dr. Andi Alimuddin, M.Si.  
NIP 196201181987021001

PIHAK KEDUA



Andi Dian Permana., S.Si., Apt., M.Si., Ph.D.  
NIP 198902052012121002

## SURAT KETERANGAN TANGGUNGJAWAB MUTLAK

Yang bertandatangan di bawah ini ketua peneliti menyatakan bahwa :

1. Saya bertanggungjawab penuh dan sanggup melaksanakan kegiatan tersebut sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berkaitan dengan pengelolaan keuangan pemerintah yang berlaku dan berdasarkan persetujuan anggaran sebagaimana yang dituangkan dalam Kontrak Penelitian Program Penelitian Pascasarjana - Penelitian Tesis Magister (PPS - PTM) antara Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat (LPPM) Universitas Hasanuddin dengan Ketua Pelaksana, untuk kegiatan "Bacterially Sensitive Microparticle Kloramfenikol dalam Sistem Dissolving Microneedle : Desain Sistem Penghantaran Obat Secara Dermal Sebagai Peningkat Efektivitas Antibakteri Pada Terapi Infeksi Jaringan Bawah Kulit (Selulitis)", Nomor: 090/E5/PG.02.00/PT/2022, tgl. 10 Mei 2022 dan 1268/UN4.22/PT.01.03/2022, tgl. 13 Mei 2022.
2. Saya menerima dana sesuai tahapan pada kontrak sebesar Rp. 29.100.000 (Dua Puluh Sembilan Juta Seratus Ribu Rupiah) dengan konsekuensi potongan pajak terkait dan menggunakannya sesuai dengan peruntukannya:
  - Tahap I (70%) = Rp. 20.370.000
  - Tahap II (30%) = Rp. 8.730.000
3. Jumlah dana tersebut pada poin 2 (dua) benar-benar dikeluarkan untuk pelaksanaan penelitian yang dimaksud.
4. Menyerahkan dokumen kegiatan ke LPPM Unhas berupa :
  - a. Usulan proposal;
  - b. revisi proposal penelitian;
  - c. surat pernyataan kesanggupan penyusunan laporan penelitian;
  - d. catatan harian pelaksanaan penelitian;
  - e. laporan kemajuan pelaksanaan penelitian;
  - f. Surat Pernyataan Tanggungjawab Belanja (SPTB) atas dana penelitian yang telah ditetapkan;
  - g. laporan akhir penelitian;
  - h. luaran penelitian;
    - satu artikel yang dimuat dalam jurnal ilmiah nasional terakreditasi peringkat 1-2 atau satu artikel di jurnal internasional atau satu artikel pada prosiding seminar internasional terindeks bereputasi sebagai penulis pertama mahasiswa yang dibimbing dan ketua peneliti sebagai corresponding author.
  - i. hasil penelitian melalui Berita Acara Serah Terima (BAST).
5. PIHAK KEDUA berkewajiban kepada PIHAK PERTAMA berupa :
  - Laporan Kemajuan, Catatan Harian, surat pernyataan kesanggupan penyusunan laporan penelitian dan Surat Pernyataan Tanggungjawab Belanja (SPTB) diserahkan ke LPPM disesuaikan dengan jadwal di laman SIMLITABMAS.
  - Laporan akhir lengkap, surat pernyataan kesanggupan penyusunan laporan penelitian, catatan harian, luaran penelitian (output) dan Surat Pernyataan Tanggungjawab Belanja (SPTB) yang telah diunggah paling lambat 20 November 2022;
  - Laporan dan output tersebut diserahkan dan diunggah tepat waktu.
6. Bersedia diperiksa oleh aparat pemeriksa fungsional bilamana diperlukan.
7. Mengarsipkan semua dokumen laporan kegiatan dan luaran penelitian serta laporan keuangan (bukti belanja dan bukti setoran pajak) secara tertib dan teratur.
8. Apabila pernyataan yang saya buat ini mengakibatkan kerugian negara, maka saya bersedia dituntut penggantian kerugian negara dimaksud sesuai dengan ketentuan perundang-undangan yang berlaku.

Demikian surat keterangan tanggungjawab mutlak ini dibuat dengan sebenarnya untuk dipergunakan seperlunya.

Makassar, 13 Mei 2022

Ketua Pelaksana,



Andi Dian Permana., S.Si., Apt., M.Si., Ph.D.

## SURAT KETERANGAN TANGGUNGJAWAB MUTLAK

Yang bertandatangan di bawah ini ketua peneliti menyatakan bahwa :

1. Saya bertanggungjawab penuh dan sanggup melaksanakan kegiatan tersebut sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berkaitan dengan pengelolaan keuangan pemerintah yang berlaku dan berdasarkan persetujuan anggaran sebagaimana yang dituangkan dalam Kontrak Penelitian Program Penelitian Pascasarjana - Penelitian Tesis Magister (PPS - PTM) antara Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat (LPPM) Universitas Hasanuddin dengan Ketua Pelaksana, untuk kegiatan "Bacterially Sensitive Microparticle Kloramfenikol dalam Sistem Dissolving Microneedle : Desain Sistem Penghantaran Obat Secara Dermal Sebagai Peningkat Efektivitas Antibakteri Pada Terapi Infeksi Jaringan Bawah Kulit (Selulitis)", Nomor: 090/E5/PG.02.00/PT/2022, tgl. 10 Mei 2022 dan 1268/UN4.22/PT.01.03/2022, tgl. 13 Mei 2022.
2. Saya menerima dana sesuai tahapan pada kontrak sebesar Rp. 29.100.000 (Dua Puluh Sembilan Juta Seratus Ribu Rupiah) dengan konsekuensi potongan pajak terkait dan menggunakannya sesuai dengan peruntukannya:
  - Tahap I (70%) = Rp. 20.370.000
  - Tahap II (30%) = Rp. 8.730.000
3. Jumlah dana tersebut pada poin 2 (dua) benar-benar dikeluarkan untuk pelaksanaan penelitian yang dimaksud.
4. Menyerahkan dokumen kegiatan ke LPPM Unhas berupa :
  - a. Usulan proposal;
  - b. revisi proposal penelitian;
  - c. surat pernyataan kesanggupan penyusunan laporan penelitian;
  - d. catatan harian pelaksanaan penelitian;
  - e. laporan kemajuan pelaksanaan penelitian;
  - f. Surat Pernyataan Tanggungjawab Belanja (SPTB) atas dana penelitian yang telah ditetapkan;
  - g. laporan akhir penelitian;
  - h. luaran penelitian;
    - satu artikel yang dimuat dalam jurnal ilmiah nasional terakreditasi peringkat 1-2 atau satu artikel di jurnal internasional atau satu artikel pada prosiding seminar internasional terindeks bereputasi sebagai penulis pertama mahasiswa yang dibimbing dan ketua peneliti sebagai corresponding author.
  - i. hasil penelitian melalui Berita Acara Serah Terima (BAST).
5. PIHAK KEDUA berkewajiban kepada PIHAK PERTAMA berupa :
  - Laporan Kemajuan, Catatan Harian, surat pernyataan kesanggupan penyusunan laporan penelitian dan Surat Pernyataan Tanggungjawab Belanja (SPTB) diserahkan ke LPPM disesuaikan dengan jadwal di laman SIMLITABMAS.
  - Laporan akhir lengkap, surat pernyataan kesanggupan penyusunan laporan penelitian, catatan harian, luaran penelitian (output) dan Surat Pernyataan Tanggungjawab Belanja (SPTB) yang telah diunggah paling lambat 20 November 2022;
  - Laporan dan output tersebut diserahkan dan diunggah tepat waktu.
6. Bersedia diperiksa oleh aparat pemeriksa fungsional bilamana diperlukan.
7. Mengarsipkan semua dokumen laporan kegiatan dan luaran penelitian serta laporan keuangan (bukti belanja dan bukti setoran pajak) secara tertib dan teratur.
8. Apabila pernyataan yang saya buat ini mengakibatkan kerugian negara, maka saya bersedia dituntut penggantian kerugian negara dimaksud sesuai dengan ketentuan perundang-undangan yang berlaku.

Demikian surat keterangan tanggungjawab mutlak ini dibuat dengan sebenarnya untuk dipergunakan seperlunya.

Makassar, 13 Mei 2022

Ketua Pelaksana,



Andi Dian Permana., S.Si., Apt.,M.Si., Ph.D.

Tema penelitian : KESEHATAN

LAPORAN AKHIR  
PENELITIAN/PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT  
PENELITIAN TESIS MAGISTER



*Bacterially Sensitive Microparticle* Kloramfenikol dalam Sistem *Dissolving Microneedle* :  
Desain Sistem Penghantaran Obat Secara Dermal Sebagai Peningkat Efektivitas  
Antibakteri pada Terapi Infeksi Jaringan Bawah Kulit (Selulitis)

TIM PENGUSUL

Nama /Jabatan/NIDN

Andi Dian Permana/Dosen/0005028901

Firzan Nainu/Dosen/0010068207

Mukarram Mudjahid/Mahasiswa/N012201014

FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN

2022

HALAMAN PENGESAHAN

Judul Penelitian : *Bacterially Sensitive Microparticle* Kloramfenikol dalam Sistem *Dissolving Microneedle* : Desain Sistem Pengantaran Obat Secara Dermal Sebagai Peningkat Efektivitas Antibakteri pada Terapi Infeksi Jaringan Bawah Kulit (Selulitis)

Mitra Kegiatan :

Output Penelitian\* : 1. Publikasi Jurnal Internasional Bereputasi (Q1)  
2. Prosiding Seminar Internasional

Ketua Peneliti

a. Nama Lengkap : Andi Dian Permana, M.Si., Ph.D., Apt.  
b. NIP/NIDN : 198902052012121002/ 0005028901  
c. Pangkat/Golongan : III/c  
d. Jabatan Fungsional : Lektor  
e. Jabatan Struktural : Sekretasi Gugus Penjaminan Fakultas Farmasi Unhas  
f. Bidang Keahlian : Sistem Pengantaran Obat  
g. Alamat : Bumi Sudiang Permai Jalan Pangkep Raya Blok D. No. 280  
h. Telepon : 082293273672  
i. Email : andi.dian.permana@farmasi.unhas.ac.id

Anggota Tim

a. Jumlah Anggota : 1  
b. Anggota I/Bid. Keahlian : Firzan Nainu, M.Biomed, Sc., Ph.D., Apt./ Immunologi  
c. Anggota II/Bid Keahlian : -  
d. Jumlah Mahasiswa : 1

Lokasi Kegiatan

a. Wilayah Mitra : -  
b. Kabupaten/Kota : -  
c. Jarak PT Ke Lokasi : -  
d. Alamat : -

Jangka Waktu Penelitian : 1 Tahun

Biaya Disetujui : 29.100.000

Makassar, 08 Desember 2022

Mengetahui,



Prof. Dr. rer.nat. Marianti Manggau, Apt.  
NIP. 196703191992032002

Ketua Peneliti,

Andi Dian Permana, M.Si., Ph.D., Apt.  
NIP. 198902052012121002

Menyetujui,

Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat

Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D., Sp.MK.  
NIP. 196709101996031001

Pengisian poin C sampai dengan poin H mengikuti template berikut dan tidak dibatasi jumlah kata atau halaman namun disarankan ringkas mungkin. Dilarang menghapus/modifikasi template ataupun menghapus penjelasan di setiap poin.

**C. HASIL PELAKSANAAN PENELITIAN:** Tuliskan secara ringkas hasil pelaksanaan penelitian yang telah dicapai sesuai tahun pelaksanaan penelitian. Penyajian meliputi data, hasil analisis, dan capaian luaran (wajib dan atau tambahan). Seluruh hasil atau capaian yang dilaporkan harus berkaitan dengan tahapan pelaksanaan penelitian sebagaimana direncanakan pada proposal. Penyajian data dapat berupa gambar, tabel, grafik, dan sejenisnya, serta analisis didukung dengan sumber pustaka primer yang relevan dan terkini.

### ***C.1 Validasi Pengembangan Metode Analisis menggunakan Spektrofotometri UV-Vis***

Sebagai bentuk pengembangan pengukuran kuantitatif sediaan dalam berbagai media, kami melakukan validasi pengukuran, sehingga hasil data pengukuran dapat *reliable* dan valid. Validasi metode analisis dilakukan dengan menentukan panjang gelombang maksimum, linearitas, LOD dan LOQ, serta akurasi dan presisi yang sesuai dengan pedoman *International Conference Harmonization (ICH)*. Berdasarkan hasil parameter validasi yang diujikan, semua pengukuran parameter validasi menunjukkan hasil yang sesuai dengan persyaratan pedoman ICH (1).

### ***C.2. Formulasi dan Optimasi sediaan menggunakan aplikasi Design expert.***

Metode penguapan pelarut digunakan untuk membuat mikropartikel yang mengandung kloramfenikol (CHL). Metode ini cocok untuk memproduksi MPs yang mengandung senyawa hidrofobik seperti CHL (2). Kosolven methanol juga digunakan untuk membantu kelarutan kloramfenikol, yang selanjutnya diinkorporasikan ke dalam polimer hidrofobik PCL. Penambahan PVA 3% sebagai surfaktan membuat sistem mikropartikel cenderung stabil. Terdapat 15 formula dengan berbagai tingkat rasio CHL : PCL (X1), kecepatan pengadukan (X2), dan waktu pengadukan (X3) berhasil diformulasikan. Parameter ukuran partikel (Y1), indeks polidispersitas (Y2), efisiensi penjerapan (Y3), dan *drug loading* (Y4), menjadi parameter untuk menentukan formula dengan karakteristik terbaik yang diinginkan. Berdasarkan hasil optimasi rasio CHL : PCL 1 : 1, kecepatan pengadukan 500 rpm, dan waktu pengadukan 5 menit, menghasilkan karakteristik mikropartikel yang ditunjukkan seperti pada tabel 1.

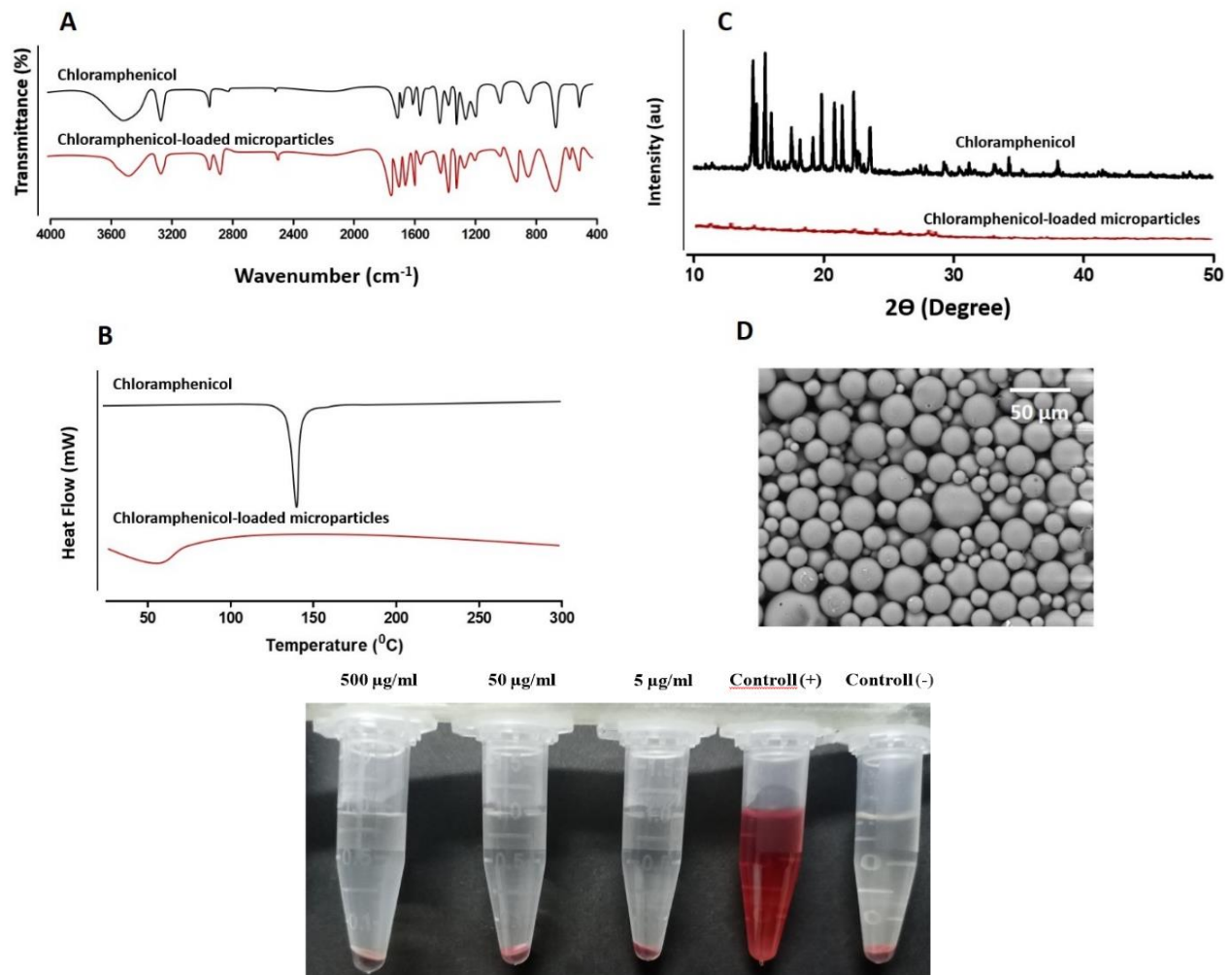
**Tabel 1.** Variabel respons yang diprediksi dan diamati dari pembuatan mikropartikel kloramfenikol

	Y1	Y2	Y3	Y4
Diprediksi	28.595	0,011	42,618	21.539
Diamati	24.337	0,010	40.968	19,128
Prediksi Kesalahan (%)	<b>14.890</b>	<b>8.727</b>	<b>3.871</b>	<b>11.193</b>

Nilai proyeksi Y1, Y2, Y3, dan Y4 pada level ini masing-masing adalah 29.697, 0,012, 42,955, dan 23,283. Dengan indeks 0,647 (memiliki peluang 64,7 persen untuk menghasilkan hasil yang diprediksi). Semua parameter memiliki % bias di bawah 15% jika dibandingkan dengan hasil aktual yang di dapatkan, hasil ini menunjukkan tingkat optimasi yang valid.

### ***C.3. Karakterisasi Fisika-Kimia sistem mikropartikel responsive bakteri.***

Analisis FT-IR digunakan untuk mengkonfirmasi bahwa tidak ada interaksi kimia antara CHL dan bahan yang digunakan pada pembuatan mikropartikel (MPs). Puncak IR spesifik kloramfenikol menunjukkan adanya gugus hidroksil bebas, regangan NH, regangan aromatik, regangan asimetris dan simetris CH<sub>2</sub>, dan regangan CO (2). Gambar 1A menunjukkan spektrum FTIR CHL dan MPs CHL-PCL. Spektrum CHL yang ditampilkan memiliki puncak serapan vibrasi regangan 3487 OH, vibrasi ulur 3218 NH, vibrasi ulur C-H aromatik 2978, vibrasi ulur 1686 C=O, dan puncak regangan 1549 NO<sub>2</sub>. Puncak ini serupa dengan hasil penelitian yang telah dilaporkan sebelumnya (2). Berdasarkan data yang ditunjukkan, tidak ada interaksi kimia antara CHL dan komponen yang digunakan dalam pembuatan MPs CHL-PCL. Semua puncak khas spesifik CHL ditemukan dalam sistem MPs, yang menunjukkan keberadaan semua gugus fungsional utama CHL dalam sistem mikropartikel.



**Gambar 1.** Spektrum FTIR sampel CHL dan CHL-MPs (A). Termogram DSC dari CHL dan CHL-MPs(B). Difraktogram sinar-X CHL dan CHL-MPs(C). Gambar SEM dari CHL-MPs(Bilang skala putih mewakili panjang 50 $\mu$ m dalam setiap kasus) (D), Penentuan aktivitas hemolitik CHLMPs pada rentang konsentrasi 5, 50, dan 500 ppm dengan membandingkan warna plasma dengan kontrol positif dan negatif (E).

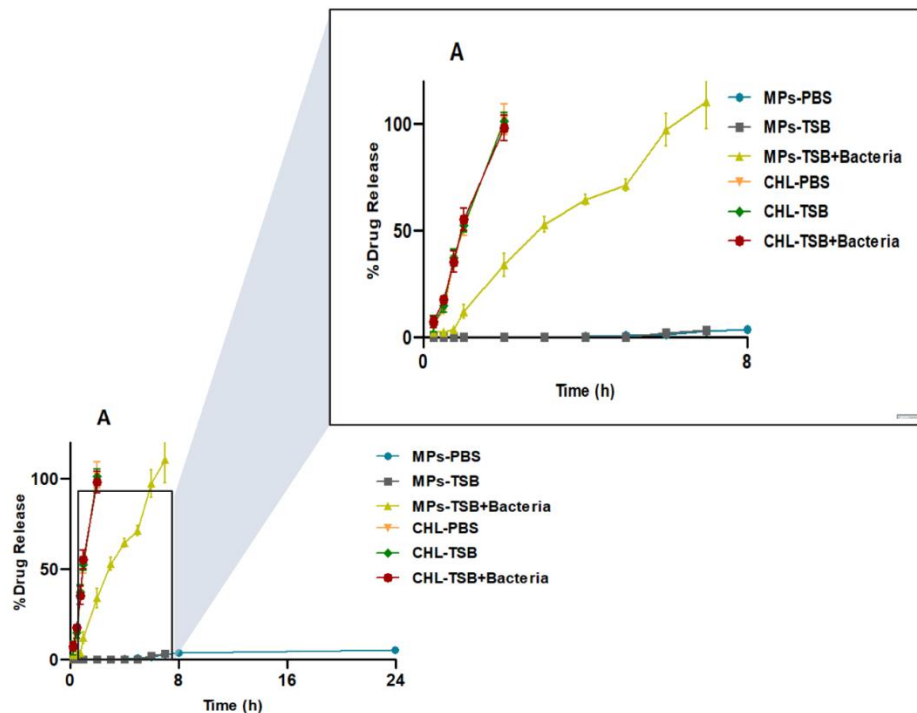
Gambar 1B menunjukkan peak analisis DSC untuk CHL dan MPs-CHL. Struktur kristal CHL memiliki suhu leleh sekitar 148 °C, peak tersebut menunjukkan puncak endotermik yang spesifik pada CHL. Namun, setelah dibuat dalam sistem mikropartikel, puncak ini tidak terlihat. Gambar 1C menunjukkan difraktogram XRD dari CHL murni dan formulasi MP-nya. Karena peak kristal CHL yang kuat, puncak karakteristik CHL yang tajam terlihat pada nilai 2 $\theta$  dari 15 hingga 24. Spektrum yang diperoleh sama dengan hasil yang dilaporkan pada penelitian sebelumnya (2). Puncak-puncak ini tidak terlihat dalam sistem MPs yang telah dibuat. Encapsulasi CHL ke dalam sistem mikropartikel dalam penelitian ini mungkin menjadi sumber hilangnya peak CHL dalam analisis DSC dan XRD.

#### **C4. Uji Hemolisis Sistem Mikropartikel.**

Studi aktivitas hemolisis terhadap eritrosit mamalia digunakan untuk menilai selektivitas toksisitas dari sistem mikropartikel yang dihasilkan. Berdasarkan hasil penelitian kami, nilai hemolisis untuk MPs adalah 0% melalui pengukuran menggunakan metode spektrofotometri. Hal ini juga terlihat dari sel eritrosit yang lebih jernih dan bening yang telah diukur setelah pemberian MPs dibandingkan dengan kontrol positif (Aquadest) (lihat gambar 1E). Pembuatan sistem mikropartikel, tidak menunjukkan hemolisis yang signifikan (%hemolisis 5%) di semua dosis yang diuji (5, 50, dan 500 ppm). Hasil penelitian menunjukkan bahwa komposisi MPs aman digunakan karena indeks hemolisis yang rendah di bawah 5%.(3).

### C5. Studi Kinetika Pelepasan Sistem Mikropartikel pada media infeksi Bakteri

Studi tentang pelepasan kinetika obat memberikan informasi, berapa lama suatu zat obat dapat tersedia dalam jaringan. Untuk melihat sistem responsifitas MPs terhadap bakteri, studi kinetika pelepasan dari CHL dan MPs CHL-PCL dilakukan pada media ada dan tidaknya bakteri di berbagai media pelepasan (Lihat gambar 2). Media PBS dipilih sebagai media kinetika awal dalam penelitian ini karena mencerminkan media cairan kulit yang normal.



Gambar 2. Profil pelepasan MPs-CHL dan CHL secara *in vitro* pada beberapa media pengukuran (mean  $\pm$  SD, n= 3)

Pada pengukuran sistem mikropartikel, hasil menunjukkan di media PBS persentase CHL setelah 24 jam yakni  $5,13 \pm 0,72\%$ . Pada media cairan infeksi buatan (TSB) dengan tidak adanya bakteri, hasil ini menunjukkan persentase CHL sebesar  $5,34 \pm 1,06$  setelah 24 jam. Berdasarkan hasil pengukuran di kedua media ini, ditemukan kadar CHL yang lebih rendah bila dibandingkan dengan kloramfenikol murni. Hal ini disebabkan karena tidak adanya stimulus enzim bakteri untuk melisiskan polimer polikaprolakton, yang memungkinkan obat tetap stabil dalam matriks polimer mikropartikel. Berdasarkan hasil statistik, tidak ada perbedaan yang signifikan antara profil pelepasan CHL-MPs dan kloramfenikol bila dibandingkan dengan media PBS dan TSB ( $p > 0,05$ ). Ini menunjukkan bahwa pelepasan dalam sistem mikropartikel responsif bakteri tidak terpengaruh oleh lingkungan tanpa bakteri.

Pada profil pelepasan mikropartikel secara *in-vitro* pada media TSB dengan adanya bakteri, persentase CHL yang ditentukan setelah 24 jam dalam MPs adalah  $110,66 \pm 13,04$  persen. Pada Media TSB menunjukkan adanya bakteri menstimulasi pelepasan obat yang lebih tinggi. Hal ini disebabkan kultur bakteri pada media menghasilkan enzim lipase yang digunakan untuk melisiskan matriks mikropartikel dan mendeteksi konsentrasi kloramfenikol dalam media (4). Profil pelepasan ini sangat berbeda antara media bakteri TSB dengan PBS dan TSB (tidak ada bakteri). Gambar 2. menunjukkan kadar kloramfenikol murni di semua media uji mencapai mendekati 100% setelah 3 jam pemberian. Pelepasan sistem mikropartikel dalam media yang mengandung bakteri mencapai hampir 100% setelah 8 jam. Ini menjadi strategi pengobatan infeksi yang menarik. Sistem mikropartikel responsive bakteri dapat mempertahankan pelepasan koramfenikol, memperpanjang periode paparan bakteri, sehingga meningkatkan efikasi pengobatan antibiotic pada kasus infeksi jaringan bawah kulit.

Peningkatan kadar CHL dari MPs di media bakteri, dibandingkan dengan media steril, menjadi bukti konsep bahwa bakteri mensekresi enzim yang melisis matriks MPs yang disalut oleh PCL. Hasil ini juga sesuai dengan penelitian Wu et al., yang menemukan bahwa adanya enzim merangsang degradasi PCL dengan faktor 1000 dibandingkan dengan degradasi dalam media berair saja.(5). Teknik yang disarankan memiliki potensi untuk penghantaran obat secara selektif di lokasi infeksi, seperti yang terlihat dari perbedaan yang signifikan dalam pelepasan CHL pada media ada dan tidaknya bakteri. Konsep ini menunjukkan bahwa CHL yang dimuat ke dalam sistem MPs secara fleksibel dapat mencegah pelepasan di lokasi pelepasan yang tidak spesifik.

Untuk menjelaskan model kinetika pelepasan CHL dari sistem mikropartikel responsif bakteri, selanjutnya disesuaikan ke lima model matematika. Tabel 2. menampilkan temuan MPs-CHL PCL dan investigasi kinetika pelepasan CHL.

**Tabel 2. Model Kinetika pelepasan obat CHL dan MPs-CHL**

Sistem	Model Kinetika				
	ZO	FO	Higuchi	KP	HC
CHL	0,98512363	0,833443557	0,816716238	0,939152875	0,922651615
CHL-MPs	0,990278556	0,680063947	0,765891699	0,913251688	0,771643868

Pada pengujian pelepasan secara in-vitro sistem mikropartikel dan kloramfenikol murni, keduanya cocok dengan model kinetika orde Nol. Prospek penggunaan sistem penghantaran obat orde nol, memungkinkan untuk secara akurat mengontrol kinetika pelepasan dan memperpanjang jendela konsentrasi obat terapeutik. Akibatnya, sistem ini dapat meningkatkan efektivitas terapi, mengurangi efek samping, dan mengurangi frekuensi pemberian, yang semuanya dapat mengarah pada peningkatan kepatuhan pasien dan efikasi pengobatan penyakit.(6).

### C.6. Uji Antibakteri In-Vitro

#### C.6.1. Pengukuran MIC dan MBC

Pengujian awal terhadap aktivitas antibakteri dari sistem mikropartikel dan kloramfenikol dilakukan secara in-vitro melalui parameter MIC dan MBC. Hasil MIC dan MBC dapat dilihat pada Tabel 3. Nilai MIC sistem MPs terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 adalah 12,5 µg/ml, sama dengan CHL bebas (12,5 µg/ml). Nilai MBC MPs juga sama dengan MBC CHL bebas (25 g/ml). Berdasarkan data ini sistem MPs dan kloramfenikol dapat diklasifikasikan sebagai kategori *intermediate* untuk penghambatan strain *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. Menurut kriteria Institut Standar Klinik dan Laboratorium untuk MIC ≤ 8 g/mL dianggap *susceptible*, ≤ 16 g/mL dianggap *intermediate*, dan ≥ 32 g/mL dianggap *resistant*.

**Tabel 3. Nilai MIC dari CHL dan MPs-CHL pada pengujian strain bakteri S. aureus ATCC 25923**

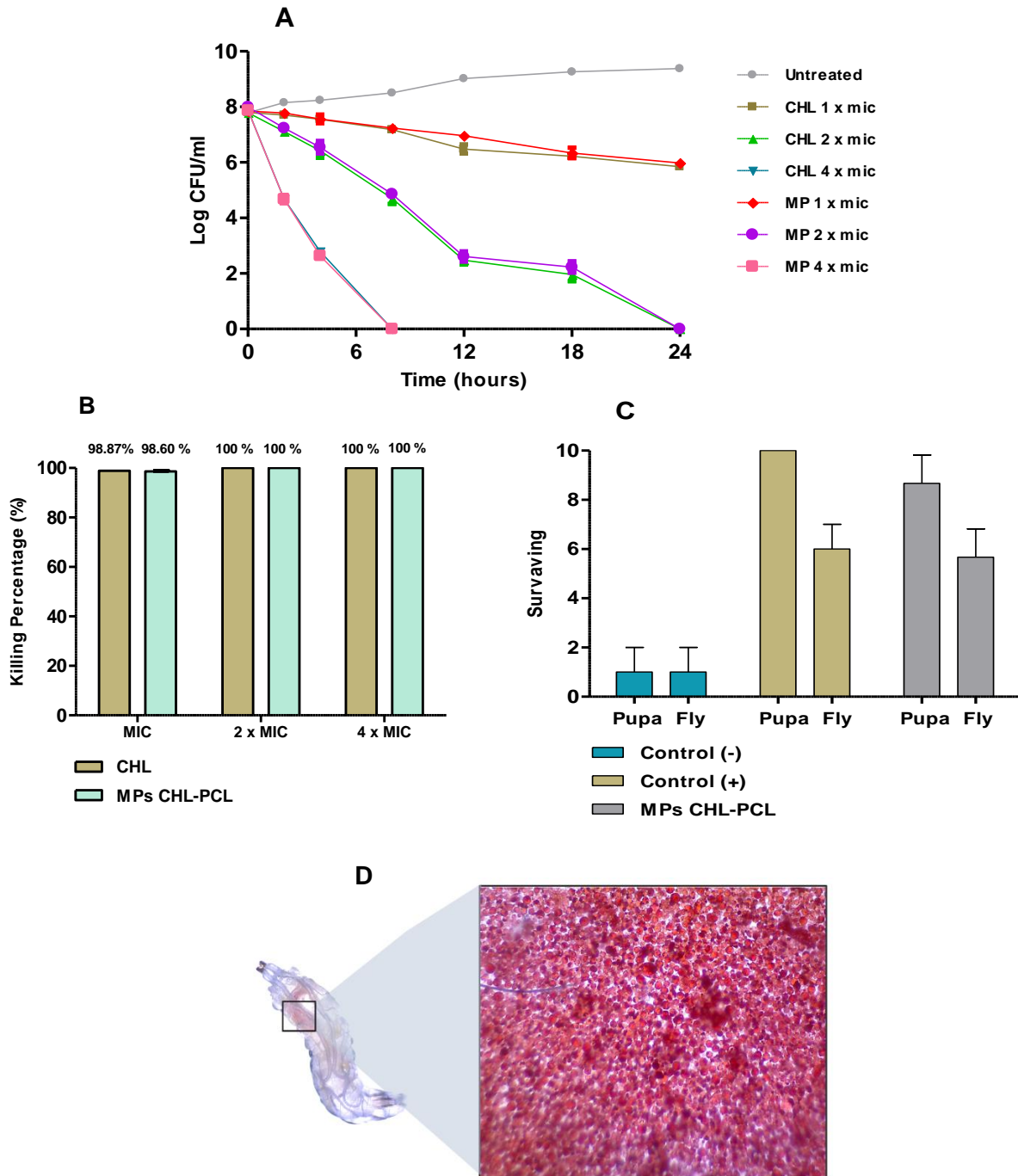
Sifat antimikroba	Konsentrasi (ppm)						
	200	100	50	25	12,5	6,25	3,125
CHL	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)
Sistem Mikropartikel	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)

Semua nilai MBC dalam penelitian ini lebih besar dari nilai MIC, menunjukkan bahwa konsentrasi CHL yang lebih tinggi diperlukan untuk menghambat kultur bakteri. Jika membandingkan rasio MBC dan MIC, menunjukkan nilai rasio 4 yang didapatkan. Sifat bakteristatik antibiotik ditunjukkan dengan rasio kurang dari 4, dan sifat bakterisida dengan rasio ≥ 4 (7). Berdasarkan penelitian ini menunjukkan bahwa CHL dan MPs yang mengandung CHL keduanya memiliki sifat bakterisida.

#### C.6.2 Time Kill Assay

Eksperimen *time kill assay* dilakukan untuk menjelaskan berapa lama waktu yang dibutuhkan CHL dan sistem MPS yang dibutuhkan untuk membunuh strain bakteri yang diuji. Kurva penghambatan bakteri dari CHL sistem mikropartikel terhadap strain bakteri ditunjukkan pada Gambar 3. Pada kelompok tanpa perlakuan setelah masa inkubasi 24 jam, jumlah bakteri yang tumbuh sekitar 8,1 log CFU. Pada kelompok perlakuan pemberian CHL dan sistem perlakuan, nilai MIC gagal membunuh 99,99 persen (98,87%) bakteri pada konsentrasi yang diuji (lihat gambar 3A-B). pada konsentrasi MIC yang ditingkatkan 2 kali MIC, setelah 24 jam, tidak ada bakteri yang terdeteksi pada pemberian CHL dan MPs-CHL. Pada konsentrasi 4 kali MIC juga memberikan hasil yang sama yaitu tidak ada bakteri yang terdeteksi. Namun, waktu penghambatan bakteri menjadi 8 jam setelah inkubasi 24 jam. Hasil ini menunjukkan bahwa CHL dan sistem

mikropartikel memiliki tingkat kematian yang bergantung pada konsentrasi. Menariknya, penggabungan CHL ke dalam sistem MP dapat mempersingkat waktu yang dibutuhkan untuk membunuh bakteri dan meningkatkan aktivitas antibakteri, seperti yang terlihat pada MIC yang lebih rendah yang dijelaskan sebelumnya.



**Gambar 3.** (A) Time kill assay CHL dan CHL-MPs terhadap *Staphylococcus aureus* (Rata-rata  $\pm$  SD, n=3). (B) Aktivitas anti-infeksi pada 96 pelat mikrotiter sumur CHL dan MPs bermuatan CHL terhadap *Staphylococcus aureus* (rata-rata  $\pm$  SD, n=3). (C) Tingkat survival larva drosophila melanogaster mutan psh[1];modSP[KO] setelah 30 menit infeksi mulut dengan *S. aureus* dalam hal parameter pupa dan lalat dewasa. (D) Studi percobaan untuk observasi pewarnaan mikropartikel setelah pemberian oral pada model larva drosophila.

### ***C.6.3. Pengujian in vivo pada model infeksi larva drosophila***

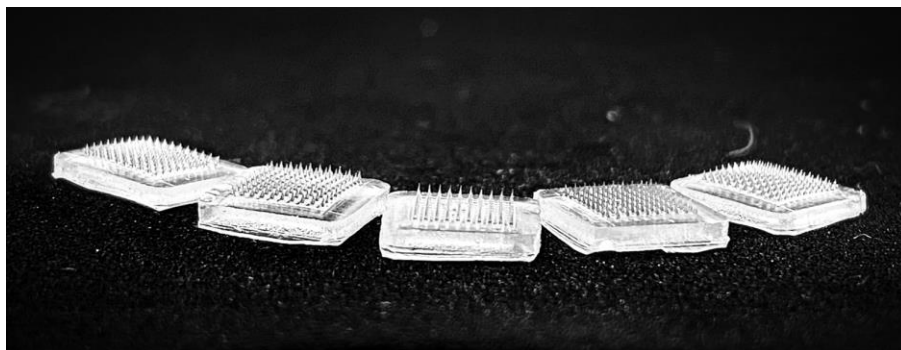
Dalam penelitian ini, kami menggunakan model larva drosophila, pada pengujian in vivo yang membuatnya sederhana dan cepat untuk mengevaluasi karakteristik infeksi bakteri bersamaan dan respons imun bawaan. Kami menggunakan mutant jenis psh [1];modSP[KO] immunodefisiensi. Psh dan ModSP adalah mutan yang tidak memiliki dua komponen jalur Tol yang penting, mencegah produksi AMP, yang diperlukan untuk aktivasi imunitas bawaan humoral sebagai respons terhadap infeksi *S. aureus*, pada drosophila. Hal ini menyebabkan kondisi yang menyerupai immunodefisiensi sehingga model infeksi dapat dengan mudah terjadi(8)(9).

Untuk penyelidikan awal, kami menguji mikropartikel yang diwarnai untuk mengevaluasi apakah mikropartikel yang dibuat dapat ditelan secara oral ke model larva *Drosophila* (lihat Gambar 3D). Jika mikropartikel dapat masuk secara oral maka akan terlihat secara visual pada abdomen larva. Berdasarkan hasil yang didapatkan, mikropartikel berhasil terlihat pada perut larva setelah pemberian oral yang diamati menggunakan mikroskop.

Berdasarkan Gambar 3C, larva yang terinfeksi tanpa perlakuan menunjukkan kematian larva dan hanya sedikit yang bertahan menjadi pupa dan lalat dewasa. Tingkat kematian yang meningkat dari kematian telah dikaitkan dengan beban infeksi bakteri. Selama pemberian MPs CHL yang didispersikan pada makanan lalat, meningkatkan tingkat kelangsungan hidup larva drosophila yang terinfeksi. Berdasarkan pengujian secara statistik didapatkan hasil yang tidak berbeda signifikan ( $p > 0,05$ ) bila dibandingkan dengan kontrol sehat,. Selain itu, hasil serupa terlihat pada lalat mutan psh[1];modSP[KO] yang tidak memiliki kekebalan bawaan seluler memiliki tingkat kelangsungan hidup yang lebih rendah daripada kontrol yang sehat (9). Temuan ini mengungkapkan bahwa aktivitas antibakteri MPs meningkatkan survival hewan uji yang signifikan jika dibandingkan dengan kontrol negatif. peningkatan survival pada model infeksi tidak melalui jalur aktivasi respon imunologi seluler, melainkan oleh interaksi langsung antara kloramfenikol yang ada di MPs dengan bakteri.

### ***3.7. Pembuatan Two Layer Dissolving Microneedle***

Penggunaan Kloramfenikol dalam sediaan topikal tidak cukup efektif untuk pengobatan secara topikal infeksi kulit karena komponen kimianya yang hidrofobik, yang membatasi penetrasi pada epidermis kulit. Penetrasi yang lebih sulit dapat terjadi pada kulit yang menebal dan pembentukan biofilm yang menghambat penetrasi obat ke tempat infeksi. Pada penelitian ini, MP CHL dibentuk dalam sistem *Microneedle*, untuk meningkatkan penetrasi agen antibakteri dan dapat secara responsif dengan kontak tempat infeksi bakteri. DMN dibuat dengan menggabungkan dua polimer yang larut dalam air (PVA dan PVP). Dalam penelitian kami sebelumnya, DMN dengan karakteristik mekanis yang baik tidak dapat dibuat menggunakan polimer tunggal(10)(11). Pada penelitian ini, gugus C=O dari PVP dan gugus -OH dari PVA berinteraksi untuk membentuk ikatan hidrogen, yang meningkatkan kekuatan mekanik DMN.(11). Gambar 4 dan 5A mengilustrasikan morfologi DMN yang terlihat di bawah mikroskop cahaya, menunjukkan bahwa semua formulasi DMN yang dihasilkan menciptakan jarum yang tajam. Dalam penelitian ini, beberapa formulasi DMN dengan berbagai konsentrasi polimer dibuat untuk menemukan sifat mekanik yang baik.



**Gambar 4.** Penampakan makroskopik DMN pada F1, F2, F3, F4, dan F5

### ***c.8. Evaluasi sifat mekanik dan penyisipan melarutkan MNs***

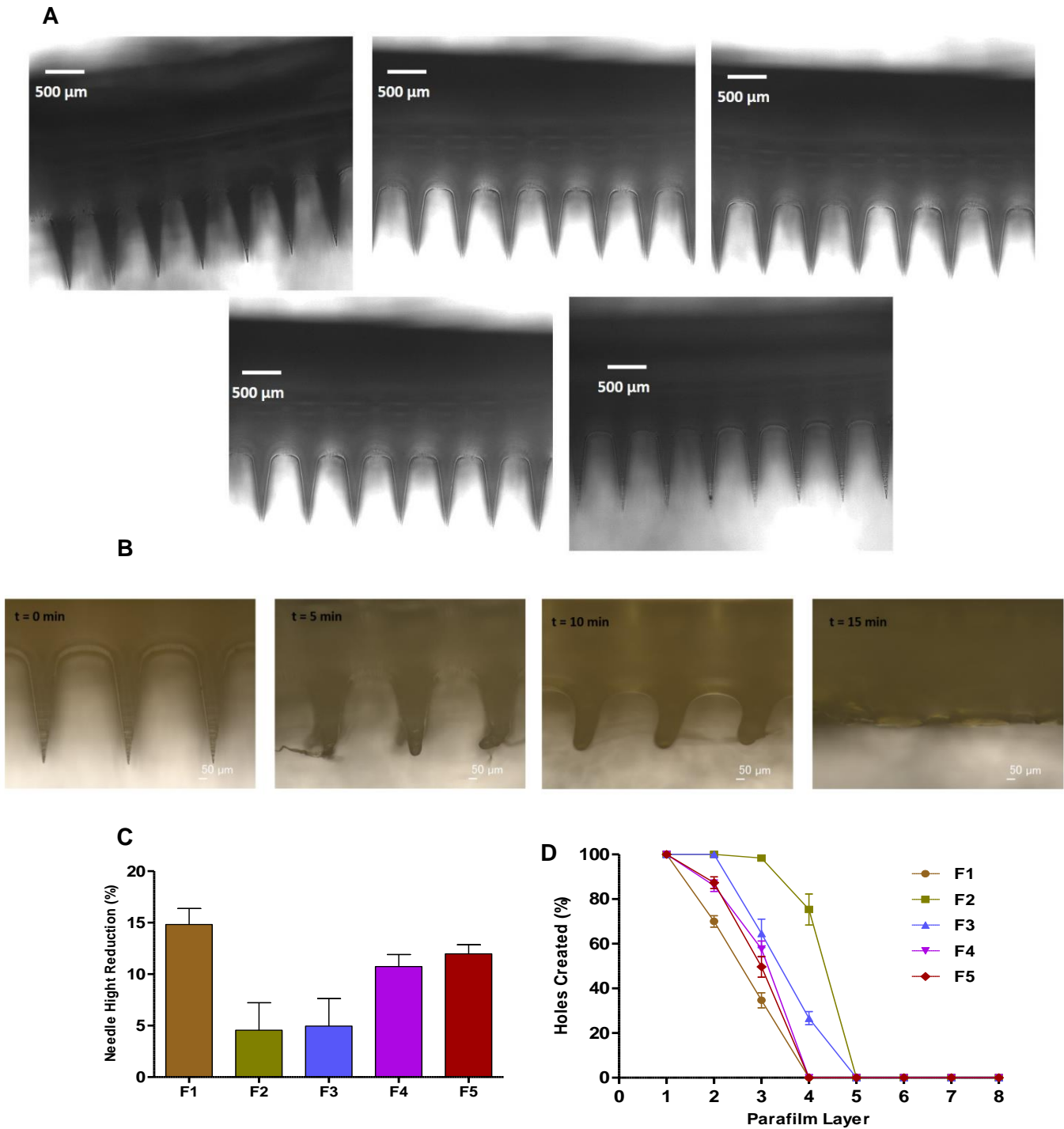
Evaluasi ini dilakukan untuk memastikan bahwa susunan MN kuat dalam menahan tekanan/ kompresi saat aplikasi di kulit. Kemampuan MNs untuk berpenetrasi ke dalam lapisan kulit penting karena jarum harus mampu menembus stratum korneum untuk mengantarkan zat obat ke dalam lapisan kulit (12). Penurunan tinggi jarum MN dievaluasi dengan menggunakan gaya 32 N/MN yang setara dengan tekanan kompresi tangan manusia. Karakteristik mekanik dari masing-masing formulasi ditunjukkan pada Gambar. 8C sebagai persentase penurunan MN dengan membandingkan ketinggian sebelum tekanan diberikan. Untuk MN-F1, MN-F2, MN-F3, MN-F4, dan MN-F5, penurunan tinggi MN ditentukan masing-masing sebesar  $14,82 \pm 1,55$  persen,  $4,56 \pm 2,66$  persen,  $4,96 \pm 2,66$  persen,  $10,73 \pm 1,17$  persen, dan  $11,97 \pm 0,89$  persen.

Lapisan parafilm digunakan sebagai lapisan kulit buatan untuk mengevaluasi kekuatan kualitas penetrasi MN. pada penetrasi MN, model ini telah dilaporkan untuk meniru kulit manusia(12). Hasil penelitian ditunjukkan pada Gambar 5D. Berdasarkan data yang dihasilkan rata-rata di atas tiga lapisan Parafilm® mampu ditembus oleh susunan MN. Berdasarkan data yang didapatkan. F1, F4, dan F5 menghasilkan lubang pada lapisan ketiga dengan persentase jumlah lubang masing-masing sebesar  $34,66 \pm 5,85\%$ ,  $57,66 \pm 6,11 \%$ , dan  $49,66 \pm 8,02 \%$  dari total lubang. Sedangkan pada F2 dan F3 menghasilkan lubang pada lapisan keempat yang masing-masing sebesar  $75,33 \pm 12,01\%$  dan  $26,66 \pm 5,13\%$  dari total lubang. Formula 2 dipilih untuk pengujian lebih lanjut karena dapat menembus lapisan kulit dengan jumlah lubang yang lebih banyak dibandingkan dengan formula lain.

Untuk memperkirakan berapa lama waktu yang dibutuhkan jarum untuk larut di kulit setelah pemberian, percobaan pembubaran formulasi MN yang menggabungkan MP yang mengandung obat diperiksa. Menurut gambar 5B, kerusakan MNs saat berada di kulit terjadi setelah 15 menit, dengan disintegrasi jarum dan penurunan ketinggian terlihat setelah 5 menit. menunjukkan bahwa formulasi ini adalah kriteria yang dapat diterima dalam formulasi DMN.

### ***c.9. Perhitungan kandungan obat yang terlokalisasi dalam jarum DMN.***

Setelah pengeringan, ditemukan bahwa setiap susunan MN mengandung  $70,58 \mu\text{g}$  CHL, dengan % perolehan kembali  $98,09 \pm 1,82 \%$ . Dosis CHL dalam satu sistem MN pada percobaan berikutnya menggunakan kadar dalam jumlah obat yang dihasilkan pada tahap ini.



**Gambar 5.** (A) Gambar yang diambil di bawah mikroskop cahaya dari formulasi MN yang mengandung MP. (B) Morfologi disolusi microneedle yang mengandung MPs-CHL pada aplikasi kulit. (C) Persentase pengurangan tinggi jarum *microneedle* yang mengandung MPs-CHL sebelum dan sesudah aplikasi pada kulit (Rata-rata  $\pm$  SD, n=3). (D) Persentase lubang yang ditembus pada lapisan Parafilm®, setelah aplikasi MN dengan tekanan 32N (rata-rata  $\pm$  SD, n=3).

#### c.10. Studi Dermatokinetik *Ex Vivo* pada Kulit Tikus

Tujuan utama dari penelitian ini adalah untuk menentukan profil dermatokinetik MPs, setelah aplikasi DMN. Penelitian ini menggunakan kulit normal dan model infeksi pada jaringan kulit tikus. Profil dermatokinetik metode ini, dalam penelitian ini membandingkan dengan DMN yang mengandung MPs (DMN-MPs) dan tanpa formulasi MPs (DMN-

CHL). Untuk membandingkan efektivitasnya dengan metode yang disebutkan sebelumnya, sifat dermatokinetik dari krim konvensional yang mengandung CHL (krim-CHL) dan krim yang mengandung MPs (krim-MPs) juga dievaluasi. Gambar 6a-b menunjukkan konsentrasi CHL yang dilepaskan dengan sistem pengiriman pendekatan lain di kulit vs waktu aplikasi setelah penerapannya. Parameter Cmax, Tmax, T1/2, AUC, dan MRT, ditunjukkan pada Tabel 4. Hasil ini menunjukkan, dengan tidak adanya pertumbuhan bakteri pada kulit normal, DMNs-MPs menghasilkan konsentrasi kloramfenikol yang signifikan lebih rendah ( $p < 0,05$ ) jika dibandingkan DMN-CHL. Fenomena ini juga terjadi pada sistem aplikasi sediaan krim konvensional.

Pada nilai Cmax dan Tmax CHL dari MN-MPs juga ditemukan secara signifikan lebih rendah ( $p < 0,05$ ) dibandingkan dengan formulasi lain pada kulit normal. Hal ini menunjukkan bahwa pelepasan kloramfenikol yang tidak spesifik dapat dicegah dengan menginkorporasikan kloramfenikol ke dalam sistem MP. Kadar Cmax CHL pada sediaan krim konvensional jauh lebih rendah dibandingkan sediaan DMN ( $p\text{-value} < 0,05$ ), hal ini karena komponen kimia hidrofobik CHL dan MPs-CHL, yang membatasi penetrasi kulit yang efektif. Hal ini merupakan bukti konsep bahwa penerapan sistem microneedle dapat meningkatkan penetrasi obat konsentrasi untuk pemberian obat dermal.

Pada model infeksi ex vivo menggunakan *Staphylococcus aureus*, pelepasan kloramfenikol dari DMN-MP secara signifikan ditingkatkan ( $p < 0,05$ ) dibandingkan dengan DMN-kloramfenikol. Berdasarkan hasil penelitian ini, enkapsulasi CHL dalam sistem mikropartikel dapat meningkatkan konsentrasi CHL dengan adanya bakteri pada lingkungan kulit yang terinfeksi. Jika ditinjau nilai AUC, ditemukan bahwa nilai AUC CHL dari DMN-MP dalam model infeksi ex vivo jauh lebih besar ( $p > 0,05$ ) dibandingkan dengan formulasi lain, menunjukkan peningkatan bioavailabilitas kulit ex vivo dari strategi sistem yang kami laporkan. Dalam hal durasi retensi pada jaringan kulit, kami mengevaluasi nilai MRT, yang menunjukkan berapa lama molekul obat bertahan di jaringan. Hasil ini menunjukkan nilai MRT CHL dari DMN-MP signifikan lebih tinggi ( $p < 0,05$ ) dibandingkan DMN-CHL, krim-CHL MP, dan krim-CHL. Pada peningkatan nilai MRT berkorelasi dengan frekuensi aplikasi sediaan yang lebih pendek namun dapat bertahan lebih lama. Aplikasi sistem ini disimpulkan dapat meningkatkan efikasi pengobatan infeksi selulitis.

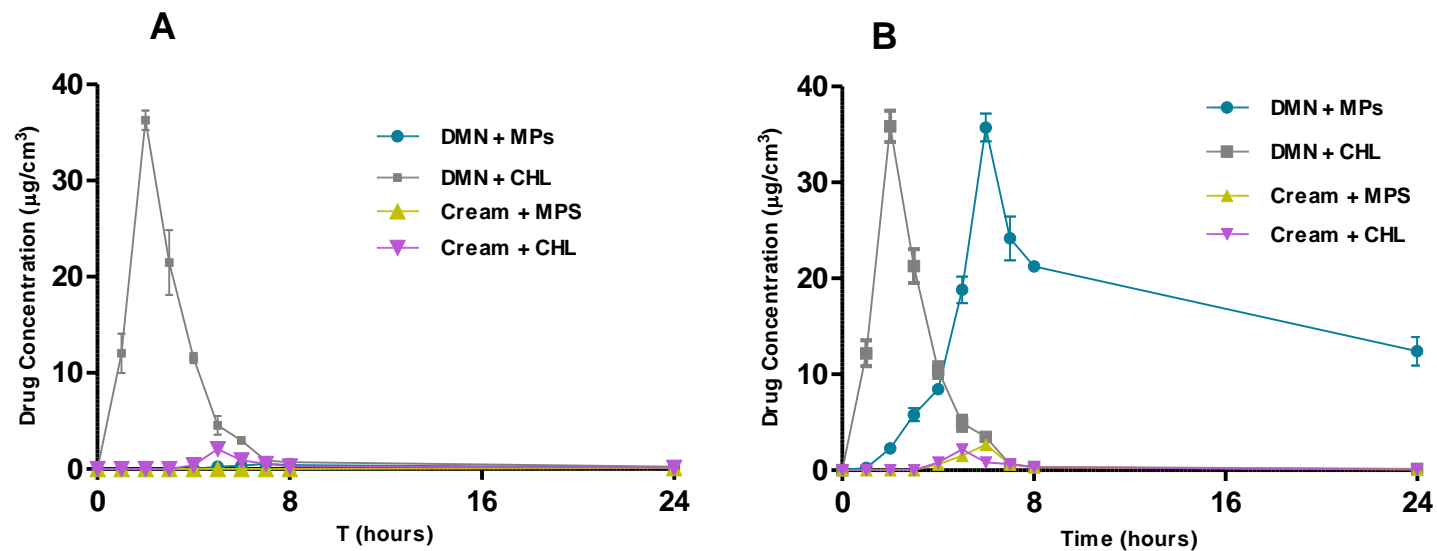
### ***c.11. Aktivitas antiinfeksi pada model infeksi ex vivo pada kulit tikus***

Pengurangan koloni bakteri pada model infeksi kulit ex vivo dianalisis dengan mengukur jumlah sel yang tumbuh pada bakteri. Gambar 7A-B menampilkan hasil pengamatan. Hasil ini menunjukkan sekitar  $90,77 \pm 6,46\%$  dari bakteri berkurang setelah 24 jam, sedangkan pada pemberian Mengenai MPs-CHL Setelah 24 jam aplikasi, aktivitas antiinfeksi menghasilkan penurunan  $58,88 \pm 8,38\%$  koloni bakteri. Pada sistem penghantaran DMN, inkorporasi CHL-DMN menunjukkan penurunan  $96,38 \pm 1,27\%$  pada beban bakteri setelah 24 jam pengobatan. Pada DMN yang mengandung MPs-CHL menunjukkan  $99,99 \pm 0,01\%$ . Meskipun Cmax CHL bebas MN lebih besar daripada MBC CHL untuk strain bakteri, periode retensi CHL yang lebih pendek menurunkan efikasi daya bunuh bakteri. Akibatnya, hanya sekitar  $96,38\%$  dari strain bakteri yang berkurang setelah pemberian CHL. Hal ini menunjukkan bahwa DMN dapat meningkatkan efektivitas CHL pada luka infeksi jaringan bawah kulit. Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa menambahkan obat antibakteri ke MN meningkatkan aktivitas antibakterinya(13)(14)(15)(16). Penerapan strategi ini mampu membunuh bakteri sebesar  $99,99 \pm 0,01\%$ . karena DMN-MP memiliki bioavailabilitas pada jaringan kulit ex vivo yang signifikan pada pengujian dermatokinetik sebelumnya.

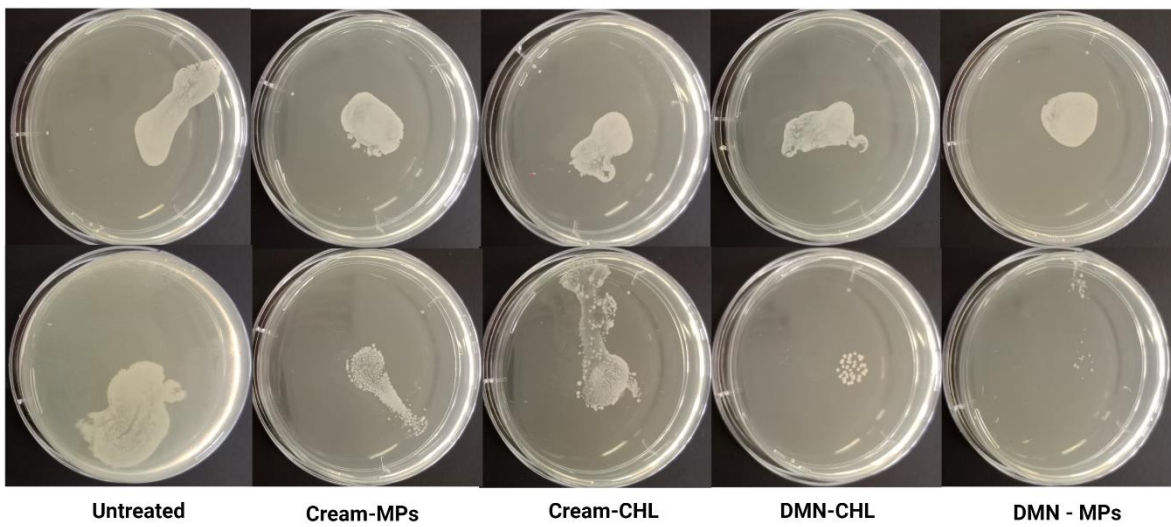
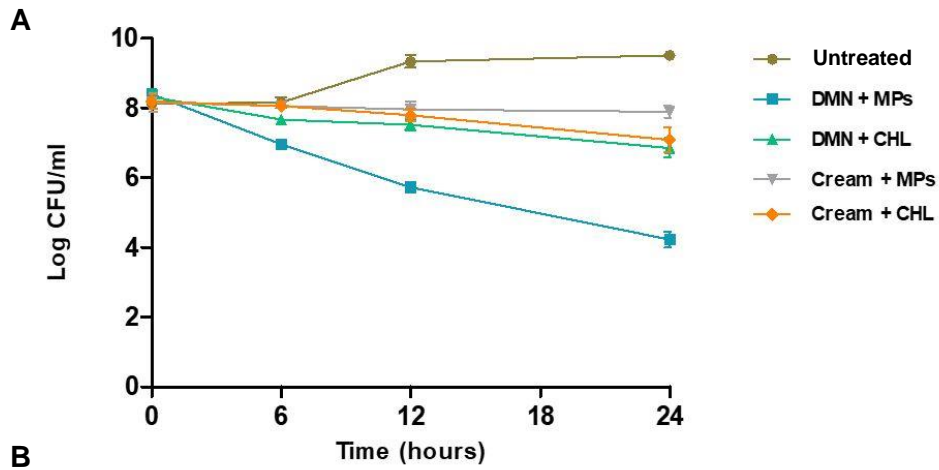
Hipotesis kami sebelumnya memperkirakan, bahwa MP responsif kloramfenikol dapat dihantarkan pada jaringan infeksi bawah kulit melalui sistem microneedle telah didukung oleh hasil penelitian kami yang sinergis. Kombinasi sistem mikropartikel responsif dan sistem microneedle menunjukkan kemampuan pengiriman obat yang selektif dan waktu retensi yang lama di area infeksi pada kulit, yang berpotensi meningkatkan efektivitas dan efikasi terapi antibakteri untuk pada luka kronis.

**Tabel 4.** Daftar karakteristik dermatokinetik kloramfenikol pada kulit tikus yang tidak terinfeksi serta model eks infeksi yang dibuat oleh SA setelah pemberian DMN-MPs, DMN-CHL, krim-MPs dan krim-CHL. (berarti SD, n=3)

Kondisi	Formulasi	Cmax ( $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ )	Tmax (h)	T1/2 (h)	AUC 0-t ( $\mu\text{g}/\text{cm}^3\cdot\text{h}$ )	AUC 0-inf_obs ( $\mu\text{g}/\text{cm}^3\cdot\text{h}$ )	MRT (h)
Kulit Normal	DMN-MPs	$0.58 \pm 0.11$	$6.33 \pm 1.15$	$12.30 \pm 8.87$	$6.33 \pm 1.20$	$10.09 \pm 5.40$	$21.06 \pm 14.16$
	DMN-CHL	$36.27 \pm 1.01$	$2.00 \pm 0.00$	$4.89 \pm 1.35$	$97.81 \pm 2.62$	$99.41 \pm 3.44$	$3.87 \pm 0.76$
	Cream-MPs	$0.12 \pm 0.07$	$24.00 \pm 0.00$	N/A	$1.41 \pm 0.83$	N/A	N/A
	Cream-CHL	$2.08 \pm 0.47$	$5.00 \pm 0.00$	$7.02 \pm 2.14$	$7.99 \pm 1.50$	$9.59 \pm 1.62$	$13.06 \pm 4.91$
Kulit Terinfeksi	DMN-MPs	$35.73 \pm 1.43$	$6.00 \pm 0.00$	$19.79 \pm 6.03$	$375.38 \pm 9.57$	$737.55 \pm 160.00$	$31.67 \pm 8.62$
	DMN-CHL	$35.86 \pm 1.63$	$2.00 \pm 0.00$	$5.76 \pm 3.46$	$92.95 \pm 1.93$	$94.06 \pm 2.48$	$3.48 \pm 0.33$
	Cream-MPs	$2.67 \pm 0.29$	$6.00 \pm 0.00$	$6.39 \pm 2.05$	$9.58 \pm 1.24$	$10.52 \pm 1.77$	$9.81 \pm 1.94$
	Cream-CHL	$2.19 \pm 0.46$	$5.00 \pm 0.00$	$6.39 \pm 2.67$	$8.68 \pm 2.98$	$9.64 \pm 3.43$	$10.03 \pm 2.44$



**Gambar 6.** Studi ex vivo konsentrasi dan profil waktu CHL setelah aplikasi DMN-MP, DMN-CHL, krim-MP dan krim-CHL pada kulit tikus yang tidak terinfeksi (a), serta model infeksi ex vivo yang dibentuk oleh SA (b)



**Gambar 7.** (A) Viabilitas bakteri (log CFU/mL) pada model infeksi in vivo yang dibentuk oleh *S. aureus* setelah aplikasi DMN-CHL, DMN-CHL-Loaded MPs, cream-CHL dan cream-MPs (Rata-rata  $\pm$  SD, n=3). (B) Gambar pelat kultur yang menunjukkan penghilangan infeksi *S. aureus* secara ex vivo dari luka pada kulit tikus pada interval waktu 0' (atas) dan 24 jam (bawah).

**D. STATUS LUARAN:** Tuliskan jenis, identitas dan status ketercapaian setiap luaran wajib dan luaran tambahan (jika ada) yang dijanjikan. Jenis luaran dapat berupa publikasi, perolehan kekayaan intelektual, hasil pengujian atau luaran lainnya yang telah dijanjikan pada proposal. Uraian status luaran harus didukung dengan bukti kemajuan ketercapaian luaran sesuai dengan luaran yang dijanjikan. Lengkapi isian jenis luaran yang dijanjikan serta mengunggah bukti dokumen ketercapaian luaran wajib dan luaran tambahan melalui SIM LPPM Unhas.

Target luaran yang akan diperoleh dari hasil penelitian ini adalah luaran wajib berupa diselesaikannya draft publikasi Artikel di Jurnal Internasional Terindeks di Pengindeks Bereputasi. Kami berhasil menyelesaikan 2 draft publikasi ilmiah di jurnal internasional bereputasi dengan deskripsi seperti yang tercantum pada table berikut.

Judul	Nama Jurnal International Bereputasi	Status
Validation of spectrophotometric method to quantify chloramphenicol in fluid and rat skin tissue mimicking infection environment: Application to in-vitro release and ex-vivo dermatokinetic studies from dissolving microneedle loaded microparticle sensitive bacteria.	Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy	Under Review
Enhancement in Site-Specific Delivery of Chloramphenicol Using Bacterially Sensitive Microparticle Loaded Into Dissolving Microneedle : Potential For Enhanced Effectiveness Treatment of Cellulitis	ACS Applied Materials & Interfaces	Accepted

**Gambar 8.** Status *Accepted* di jurnal ACS Applied Materials & Interfaces

**Gambar 9.** Acceptance Letter Artikel di jurnal ACS Applied Materials & Interfaces

em Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy Andi Dian Permana | Logout

Home Main Menu Submit a Manuscript About Help

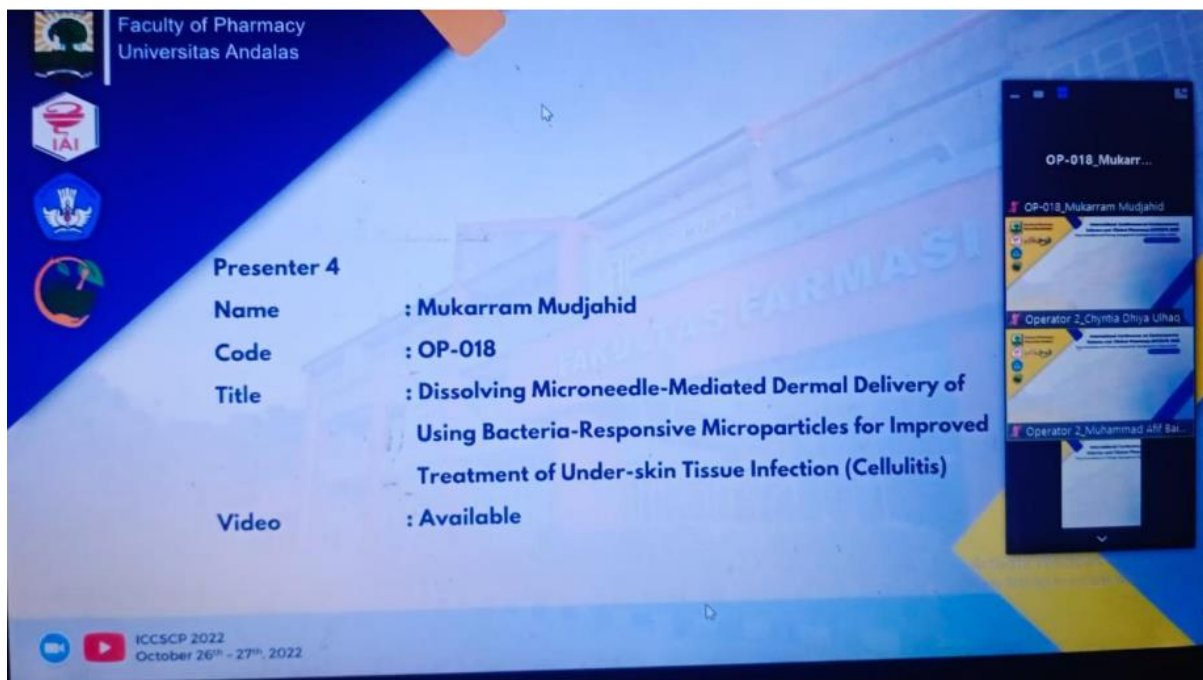
← Submissions Being Processed for Author

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Results per page 10

Action	Manuscript Number	Title	Initial Date Submitted	Status Date	Current Status
<a href="#">View Submission</a>	SAA-D-22-02512	Validation of spectrophotometric method to quantify chloramphenicol in fluid and rat skin tissue mimicking infection environment: Application to in-vitro release and ex-vivo dermatokinetic studies from dissolving microneedle loaded microparticle sensitive bacteria	Aug 03, 2022	Nov 29, 2022	Required Reviews Completed

**Gambar 9.** Under Review Status di jurnal Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy

Pada luaran tambahan, kami juga telah mempresentasikan hasil penelitian pada event seminar internasional pengindeks bereputasi (International Conference on Contemporary Science and Clinical Pharmacy 2022) dengan bukti sebagai berikut.



**Gambar 10.** Bukti Keikutsertaan pada Seminar Internasional



Gambar 11. Bukti *Oral Presenter* di International Conference on Contemporary Science and Clinical Pharmacy 2022

**E. PERAN MITRA:** Tuliskan realisasi kerjasama dan kontribusi Mitra baik in-kind maupun in-cash (untuk Penelitian Terapan, Penelitian Pengembangan, PTUPT, PPUPT serta KRUP). Bukti pendukung realisasi kerjasama dan realisasi kontribusi mitra dilaporkan sesuai dengan kondisi yang sebenarnya. Bukti dokumen realisasi kerjasama dengan Mitra diunggah melalui BIMA.

Tidak ada

**F. KENDALA PELAKSANAAN PENELITIAN:** Tuliskan kesulitan atau hambatan yang dihadapi selama melakukan penelitian dan mencapai luaran yang dijanjikan, termasuk penjelasan jika pelaksanaan penelitian dan luaran penelitian tidak sesuai dengan yang direncanakan atau dijanjikan.

Terdapat beberapa kendala yang ditemui selama melakukan penelitian, salah satunya yaitu kurangnya alat yang tersedia di laboratorium. Dalam penelitian ini, ada beberapa instrumen penelitian yang tidak tersedia sehingga mengharuskan sampel dikirim ke luar untuk dikarakterisasi. Hal ini membutuhkan waktu dan menjadi salah satu Penyebab terlambatnya data publikasi.

**G. RENCANA TAHAPAN SELANJUTNYA:** Tuliskan dan uraikan rencana penelitian di tahun berikutnya berdasarkan indikator luaran yang telah dicapai, rencana realisasi luaran wajib yang dijanjikan dan tambahan (jika ada) di tahun berikutnya serta *roadmap* penelitian keseluruhan. Pada bagian ini diperbolehkan untuk melengkapi penjelasan dari setiap tahapan dalam metoda yang akan direncanakan termasuk jadwal berkaitan dengan strategi untuk mencapai luaran seperti yang telah dijanjikan dalam proposal. Jika diperlukan, penjelasan dapat juga dilengkapi dengan gambar, tabel, diagram, serta pustaka yang relevan. Jika laporan kemajuan merupakan laporan pelaksanaan tahun terakhir, pada bagian ini dapat dituliskan rencana penyelesaian target yang belum tercapai.

Saat ini, capaian keseluruhan target kegiatan yakni 100 % diukur dari catatan harian dan luaran target yang dihasilkan. Adapun rencana jangka Panjang berupa *roadmap* penelitian adalah pengembangan hewan uji untuk pengujian secara *in vivo*. Kemudian pada tahun 2024 direncanakan terjalannya kerja sama dengan industri farmasi dalam pengembangan sediaan ini.

**H. DAFTAR PUSTAKA:** Penyusunan Daftar Pustaka berdasarkan sistem nomor sesuai dengan urutan pengutipan. Hanya pustaka yang disitasi pada laporan kemajuan yang dicantumkan dalam Daftar Pustaka.

1. ICH. International Conference on Harmonisation. In: Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1),1994 (2005).
2. Kalita S, Devi B, Kandimalla R, Sharma KK, Sharma A, Kalita K, et al. Chloramphenicol encapsulated in poly- $\epsilon$ -caprolactone-pluronic composite: Nanoparticles for treatment of MRSA-infected burn wounds. *Int J Nanomedicine*. 2015;10:2971–84.
3. Zhou HY, Zhang YP, Zhang WF, Chen XG. Biocompatibility and characteristics of injectable chitosan-based thermosensitive hydrogel for drug delivery. *Carbohydr Polym* [Internet]. 2011;83(4):1643–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2010.10.022>
4. Chen H, Jin Y, Wang J, Wang Y, Jiang W, Dai H, et al. Design of smart targeted and responsive drug delivery systems with enhanced antibacterial properties. *Nanoscale*. 2018;10(45):20946–62.
5. Wu C, Jim TF, Gan Z, Zhao Y, Wang S. A heterogeneous catalytic kinetics for enzymatic biodegradation of poly ( $\epsilon$ -caprolactone) nanoparticles in aqueous solution. 2000;41:3593–7.
6. Laracuent ML, Yu MH, McHugh KJ. Zero-order drug delivery: State of the art and future prospects. *J Control Release* [Internet]. 2020;327:834–56. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.09.020>
7. Tato M, López Y, Morosini MI, Moreno-Bofarull A, Garcia-Alonso F, Gargallo-Viola D, et al. Characterization of variables that may influence oxenoxacin in susceptibility testing, including MIC and MBC values. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2014;78(3):263–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2013.11.010>
8. Buchon N, Silverman N, Cherry S. Immunity in *Drosophila melanogaster*-from microbial recognition to whole-organism physiology. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2014;14(12):796–810. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nri3763>
9. Nainu F, Natsir Djide M, Subehan, Sartini, Roska TP, Salim E, et al. Protective signatures of roselle (*Hibiscus sabdariffa* L.) calyx fractions against staphylococcus aureus in drosophila infection model. *HAYATI J Biosci*. 2020;27(4):306–13.
10. Permana AD, McCrudden MTC, Donnelly RF. Enhanced intradermal delivery of nanosuspensions of antifilaria drugs using dissolving microneedles: A proof of concept study. *Pharmaceutics*. 2019;11(7):1–22.
11. Permana AD, Tekko IA, McCrudden MTC, Anjani QK, Ramadan D, McCarthy HO, et al. Solid lipid nanoparticle-based dissolving microneedles: A promising intradermal lymph targeting drug delivery system with potential for enhanced treatment of lymphatic filariasis. *J Control Release*. 2019;316(September):34–52.
12. Larrañeta E, Moore J, Vicente-Pérez EM, González-Vázquez P, Lutton R, Woolfson AD, et al. A proposed model membrane and test method for microneedle insertion studies. *Int J Pharm* [Internet]. 2014;472(1–2):65–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.05.042>
13. Permana AD, Mir M, Utomo E, Donnelly RF. Bacterially sensitive nanoparticle-based dissolving microneedles of doxycycline for enhanced treatment of bacterial biofilm skin infection: A proof of concept study. Vol. 2, *International Journal of Pharmaceutics*: X. 2020.
14. Permana AD, Paredes AJ, Volpe-Zanutto F, Anjani QK, Utomo E, Donnelly RF. Dissolving microneedle-mediated dermal delivery of itraconazole nanocrystals for improved treatment of cutaneous candidiasis. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. 2020;154(June):50–61. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2020.06.025>
15. Permana AD, Anjani QK, Sartini, Utomo E, Volpe-Zanutto F, Paredes AJ, et al. Selective delivery of silver nanoparticles for improved treatment of biofilm skin infection using bacteria-responsive microparticles loaded into dissolving microneedles. *Mater Sci Eng C* [Internet]. 2021;120(November 2020):111786. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111786>
16. Mir M, Ahmed N, Permana AD, Rodgers AM, Donnelly RF, Rehman AU. Enhancement in site-specific delivery of carvacrol against methicillin resistant staphylococcus aureus induced skin infections using enzyme responsive nanoparticles: A proof of concept study. Vol. 11, *Pharmaceutics*. 2019.

