

STUDI DIFUSI OBAT SECARA *IN VITRO* PADA BERBAGAI SEDIAAN FARMASI TRANSDERMAL

In Vitro Drug Diffusion Study In Various Transdermal Pharmaceutical Preparations

Nurhayati¹, Syarifah Yanti Astrina², Silmi Kaffah³, Syarifah Asyura⁴

Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Ubudiyah Indonesia, Jl. Alue Naga,
Tibang. Kec. Syiah Kuala, Banda Aceh, Indonesia
Koresponding Penulis: nurhayati@uui.ac.id,

Abstrak

Pengembangan sistem penghantaran obat melalui rute transdermal terus menunjukkan peningkatan signifikan seiring kemampuannya dalam menyediakan pelepasan obat yang lebih terkontrol, meningkatkan kepatuhan terapi, serta meminimalkan efek metabolisme lintas pertama di hati. Meskipun demikian, keberagaman desain formulasi dan variasi metode evaluasi menyebabkan hasil uji difusi *in vitro* antarpemeriksaan sulit dibandingkan secara setara. Kajian ini bertujuan untuk mengevaluasi dan membandingkan berbagai pendekatan sistem transdermal berdasarkan parameter difusi *in vitro* guna mengidentifikasi determinan utama yang memengaruhi permeasi obat melalui kulit. Penelitian disusun dalam bentuk *narrative literature review* terhadap publikasi periode 2020–2025 yang diakses melalui Scopus, PubMed, ScienceDirect, SpringerLink, DOAJ, dan Google Scholar. Artikel yang diikutsertakan merupakan studi yang melaporkan parameter fluks, koefisien permeabilitas, lag time, serta pelepasan kumulatif menggunakan metode Franz diffusion cell. Sebanyak 22 artikel memenuhi kriteria inklusi dan dianalisis secara deskriptif-komparatif dengan mempertimbangkan jenis sediaan, komposisi formulasi, metode pengujian, dan karakteristik membran. Hasil telaah menunjukkan bahwa sistem vesikular dan nanoformulasi seperti etosom, transfersom, nanoemulgel, nanopartikel, dan solid lipid nanoparticle cenderung menghasilkan peningkatan fluks dan penurunan lag time yang lebih nyata dibandingkan sistem patch matriks konvensional, yang berkaitan dengan ukuran partikel yang lebih kecil dan fleksibilitas struktur pembawanya. Teknologi microneedle menunjukkan laju difusi paling cepat, meskipun implementasinya masih dibatasi oleh aspek biaya dan kompleksitas manufaktur. Secara keseluruhan, performa difusi dipengaruhi oleh berbagai faktor formulasi dan metodologis, sehingga diperlukan harmonisasi metode uji, studi komparatif langsung, serta verifikasi *in vivo* dan uji stabilitas untuk memperkuat relevansi klinis dan aplikabilitas industrinya.

Kata Kunci: Sistem transdermal, difusi *in vitro*, permeasi kulit, nanoformulasi.

Abstract

The development of transdermal drug delivery systems has shown significant growth due to their ability to provide controlled drug release, improve patient adherence, and minimize first-pass hepatic metabolism. However, the diversity of formulation designs and variations in evaluation methods make direct comparisons of in vitro diffusion results across studies challenging. This review aims to evaluate and compare various transdermal delivery approaches based on in vitro diffusion parameters in order to identify the key determinants influencing drug permeation through the skin. The study was conducted as a narrative literature review of publications from 2019 to 2026 retrieved from Scopus, PubMed, ScienceDirect, SpringerLink, DOAJ, and Google Scholar. Included articles were studies reporting parameters such as flux, permeability coefficient, lag time, and cumulative drug release using the Franz diffusion cell method. A total of 22 articles met the inclusion criteria and were analyzed descriptively and comparatively, considering dosage form type, formulation composition, testing methods, and membrane characteristics. The findings indicate that vesicular systems and nanoformulations—such as

ethosomes, transfersomes, nanoemulgels, nanoparticles, and solid lipid nanoparticles—generally demonstrate greater increases in flux and more pronounced reductions in lag time compared to conventional matrix patches, primarily due to smaller particle size and enhanced structural flexibility. Microneedle technology exhibited the fastest diffusion rate, although its implementation remains limited by cost and manufacturing complexity. Overall, diffusion performance is influenced by multiple formulation and methodological factors, highlighting the need for harmonized in vitro testing methods, direct comparative studies, as well as in vivo verification and stability testing to strengthen clinical relevance and industrial applicability.

Keywords: Transdermal system; in vitro diffusion; skin permeation; nanoformulation.

PENDAHULUAN

Pengembangan sistem penghantaran obat melalui kulit semakin mendapat perhatian karena menawarkan sejumlah keunggulan yang sulit dicapai melalui rute oral. Sediaan transdermal memungkinkan pelepasan obat yang lebih terkontrol, membantu meningkatkan kepatuhan pasien, serta mengurangi risiko efek samping sistemik akibat metabolisme lintas pertama di hati. Agar dapat bekerja secara optimal, formulasi transdermal perlu dirancang dengan mempertimbangkan sifat fisikokimia zat aktif, karakteristik polimer atau basis pembawa, serta pemilihan enhancer penetrasi yang sesuai. Kinerja sediaan umumnya dievaluasi melalui uji difusi in vitro menggunakan Franz diffusion cell sebelum melangkah ke tahap in vivo, dengan parameter seperti fluks, koefisien permeabilitas, lag time, dan pelepasan kumulatif sebagai tolak ukur utama.

Berbagai inovasi formulasi telah dikembangkan, mulai dari etosom, transfersom, emulgel, patch berbasis polimer, nanoemulgel, nanopartikel, solid lipid nanoparticle (SLN), hingga microneedle patch. Maulida et al. (2025) menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi propilenglikol pada etosom kalium diklofenak dapat meningkatkan fleksibilitas vesikel sekaligus mempercepat difusi. Laily et al. (2024) juga melaporkan bahwa sistem transfersom mampu meningkatkan penetrasi natrium diklofenak dibandingkan gel konvensional. Pada sistem emulgel, Suryani et al. (2023) menemukan bahwa kombinasi surfaktan yang tepat berpengaruh terhadap pelepasan celecoxib, sementara Purnamasari et al. (2023) menunjukkan bahwa rasio polimer tertentu pada patch domperidon menghasilkan pola pelepasan yang lebih terkendali.

Inovasi pada sistem vesikular dan nanoformulasi juga menunjukkan hasil yang menjanjikan. Ahmed et al. (2022) melaporkan peningkatan stabilitas ketorolak dalam bentuk liposomal gel, sedangkan Kumar et al. (2023) menegaskan efektivitas etosomal gel asiklovir dalam meningkatkan permeasi. Hassan et al. (2023) menunjukkan bahwa SLN gel dapat meningkatkan bioavailabilitas ibuprofen. Sementara itu, penelitian oleh Sharma et al. (2020) dan Devina et al. (2022) mengindikasikan bahwa ukuran droplet yang lebih kecil pada nanoemulgel berkorelasi dengan peningkatan penetrasi. Wang et al. (2022) juga mencatat penurunan lag time pada nanoparticle gel naproksen, yang menunjukkan respons difusi yang lebih cepat.

Pada sistem patch dan film, berbagai faktor formulasi terbukti memengaruhi performa difusi. Patel et al. (2021), Rahman et al. (2021), dan Chandra et al. (2021) menyoroti pentingnya komposisi polimer dan plasticizer dalam menentukan laju permeasi serta pola kinetika pelepasan. Garcia et al. (2022) menunjukkan bahwa jenis adhesive turut memengaruhi fluks, sementara Cindana et al. (2025), Purnamasari et al. (2024), dan Purnama & Mita (2026) menekankan peran rasio polimer dan enhancer terhadap karakteristik pelepasan. Di sisi lain, pendekatan microneedle yang diteliti oleh Li et al. (2024) memperlihatkan kemampuan penetrasi hingga lapisan dermis dengan laju difusi yang sangat cepat.

Perbedaan jenis membran uji juga menjadi aspek penting dalam interpretasi hasil. Beberapa penelitian menggunakan kulit tikus, kulit babi, hingga kulit manusia, sementara yang lain memanfaatkan membran sintesis atau selofan. Jannah et al. (2024), Amalia et al. (2023), Singh et al. (2020), dan Lee et al. (2020) menunjukkan bahwa pilihan membran dapat memengaruhi nilai difusi yang diperoleh. Variasi ini mencerminkan belum adanya pendekatan yang sepenuhnya seragam dalam pengujian in vitro. Walaupun jumlah penelitian terus bertambah, kajian yang merangkum dan membandingkan berbagai jenis sediaan serta pendekatan formulasi masih relatif terbatas. Banyak studi berfokus pada satu variabel atau satu jenis sistem saja tanpa membandingkannya dengan sistem lain

secara langsung. Maulida et al. (2025), misalnya, hanya mengevaluasi satu jenis enhancer, sementara Purnamasari et al. (2023) tidak membandingkan sistem matriks dengan sistem vesikular. Beberapa penelitian juga memiliki keterbatasan dalam aspek produksi skala besar atau belum melanjutkan ke uji lanjutan, seperti dicatat oleh Ahmed et al. (2022), Hassan et al. (2023), dan Sharma et al. (2020). Perbedaan metode dan parameter evaluasi antar studi semakin memperumit interpretasi lintas penelitian.

Berdasarkan kondisi tersebut, diperlukan analisis yang lebih komprehensif untuk memahami pola umum yang memengaruhi performa difusi obat pada sistem transdermal. Perbandingan antara sistem vesikular, matriks polimer, nanoformulasi, dan microneedle dapat memberikan gambaran yang lebih utuh mengenai kelebihan dan keterbatasan masing-masing pendekatan. Selain itu, pemahaman tentang pengaruh konsentrasi surfaktan, rasio polimer, jenis plasticizer, ukuran partikel, dan tipe membran uji akan membantu mendorong standardisasi metode evaluasi *in vitro* serta meningkatkan konsistensi hasil penelitian.

Seiring dengan meningkatnya kebutuhan akan pembahasan yang lebih menyeluruh, tinjauan ini mencoba menghadirkan gambaran terkini tentang perkembangan sistem penghantaran obat transdermal. Ulasan ini tidak hanya membahas kemajuan teknologinya, tetapi juga menyoroti kecenderungan metode penelitian serta peluang pengembangan formulasi yang lebih efektif dan relevan untuk aplikasi industri. Melalui penelaahan sistematis berbagai studi difusi *in vitro*, artikel ini berupaya mengidentifikasi faktor-faktor utama yang memengaruhi difusi obat, sekaligus memberikan landasan ilmiah bagi pengembangan sistem transdermal yang lebih rasional dan berbasis bukti.

METODE PENELITIAN

Artikel ini disusun dalam bentuk *narrative literature review* yang bertujuan untuk menelaah, membandingkan, dan merangkum berbagai temuan penelitian mengenai difusi obat secara *in vitro* pada sediaan farmasi transdermal. Pendekatan ini dipilih agar diperoleh gambaran yang utuh mengenai perkembangan formulasi, variasi komponen penyusun, metode pengujian difusi, jenis membran yang digunakan, serta parameter evaluasi yang dilaporkan dalam studi eksperimental. Kajian difokuskan pada beberapa sistem utama, yaitu sistem vesikular (etosom, transfersom, liposom), sistem matriks polimer seperti patch dan film, berbagai nanoformulasi (nanoemulgel, nanopartikel, solid lipid nanoparticle), serta teknologi microneedle dalam konteks evaluasi difusi *in vitro*.

Penelusuran literatur dilakukan melalui sejumlah basis data ilmiah, antara lain Scopus, PubMed, ScienceDirect, SpringerLink, DOAJ, dan Google Scholar. Pencarian menggunakan kombinasi kata kunci seperti “transdermal drug delivery”, “*in vitro* diffusion”, “Franz diffusion cell”, “transdermal patch”, “ethosome”, “transfersome”, “liposome”, “nanoemulgel”, “solid lipid nanoparticle”, “microneedle patch”, “drug permeation”, “flux”, dan “permeability coefficient”. Kata kunci tersebut dipadukan dengan operator Boolean (AND, OR) untuk mempersempit sekaligus mempertajam hasil pencarian, sehingga literatur yang diperoleh tetap relevan dengan fokus kajian.

Artikel yang disertakan dalam tinjauan ini adalah penelitian yang terbit pada periode 2019–2026, dipublikasikan di jurnal nasional terakreditasi (minimal SINTA 2) atau jurnal internasional bereputasi (terindeks Scopus Q1–Q3), dan secara jelas melaporkan evaluasi difusi atau permeasi obat secara *in vitro* pada sediaan transdermal. Studi yang mencantumkan parameter seperti fluks, *lag time*, koefisien permeabilitas, persentase pelepasan kumulatif, maupun model kinetika pelepasan (misalnya model Higuchi atau orde nol) menjadi prioritas dalam analisis. Sebaliknya, artikel yang tidak berfokus pada sistem transdermal, tidak menggunakan metode uji difusi *in vitro*, atau tidak menyajikan data evaluasi yang memadai tidak dimasukkan dalam pembahasan.

Proses seleksi dilakukan secara bertahap. Tahap awal mencakup peninjauan judul dan abstrak untuk menilai kesesuaian topik, kemudian dilanjutkan dengan pembacaan teks lengkap guna memastikan relevansi dan kelengkapan data. Dari lebih dari 60 artikel yang teridentifikasi pada tahap awal, sekitar 22 artikel memenuhi kriteria inklusi dan dipilih untuk dianalisis lebih lanjut. Studi-studi tersebut mewakili beragam jenis sediaan, zat aktif, variasi komponen formulasi, metode uji difusi—terutama penggunaan Franz diffusion cell—serta jenis membran uji seperti kulit tikus, kulit babi, kulit manusia, membran sintesis, dan selofan.

Informasi dari setiap artikel kemudian diekstraksi dan dikelompokkan berdasarkan beberapa aspek utama: (1) jenis dan karakteristik sediaan transdermal, (2) variabel formulasi yang diteliti, seperti

konsentrasi surfaktan, rasio polimer, jenis *plasticizer*, ukuran partikel, atau jenis *enhancer*, (3) metode dan kondisi pengujian difusi, (4) jenis membran yang digunakan, serta (5) parameter evaluasi dan hasil utama yang dilaporkan. Data tersebut dianalisis secara deskriptif dan komparatif untuk melihat kecenderungan umum serta hubungan antara variasi formulasi dan performa difusi obat.

Seluruh temuan kemudian disusun secara tematik pada bagian pembahasan. Dengan cara ini, berbagai hasil penelitian eksperimental dapat dipahami dalam satu kerangka yang lebih terintegrasi. Pendekatan tersebut diharapkan mampu memberikan gambaran yang lebih jelas mengenai faktor-faktor yang paling berpengaruh terhadap difusi obat dalam sistem transdermal, sekaligus menjadi pijakan ilmiah bagi pengembangan formulasi yang lebih rasional dan berbasis bukti.

HASIL DAN PEMBAHASAN

N o	Nama dan Tahun	Jenis Sediaan	Zat Aktif	Variabel/ Formula si yang Dikaji	Meto de Uji Difusi	Parame ter Evaluasi	Hasil Utama	Kelebi han	Keterba tasan
1	Lee et al, 2020	Hydro gel patch	Fentanyl	Basis hidrogel	Franz	Fluks	Basis Optimal fluks	Pelepasan stabil	Mahal
2	Sharma et al, 2020	Nanoemulgel	Diclofenac	Surfaktan	Franz	Higuchi model	Fit model Higuchi	Analisis lengkap	Tidak uji klinis
3	Singh et al, 2020	Nano emulsion	Diclofenac	Ukuran partikel	Franz	Flux, Lag time	Nano emulsi difusi	Human cadaver skin	Biaya tinggi
4	Patel et al, 2021	Patch matriks	Lindokain	Polimer & plasticizer	Franz	Kp fluks	Polimer optimal permeasi	Desain faktorial	Tidak ada data iritasi
5	Chandra et al, 2021	Transdermal film	Atenolol	Plasticizer	Franz	% Permeasi	Orde nol	Desain Sistematis	Tidak ada uji hewan
6	Devina et al, 2022	Nanoemulgel	Ibuprofen	Ukuran droplet	Franz	Lag time, fluks	Droplet < 200 nm	Nano meningkatkan penetrasi	Stabilitas jangka panjang belum diuji
7	Rahman et al, 2021	Matrix film	Metformin	Eudragit ratio	Franz	Koefisien difusi	Pelepasan terkontrol	Polimer stabil difusi	Difusi lambat
8	Aisyah, S., & Riva'I, A. (2022)	Model Difusi Fluida	Teoritis	Suhu pada lapisan batas dua fluida	Model eksperimen difusi fluida	Koefisien difusi pengaruh suhu	Peningkatan suhu meningkatkan laju difusi	Membran dasar teori difusi	Tidak spesifik pada sistem farmasi

9	Ahmed et al., 2022	Liposomal gel	Ketorolac	Konsentrasi fosfolipid	Franz	Profil pelepasan	Liposomal ↑ stabilitas	Teknologi modern	Produksi kompleks
10	Garcia et al., 2022	Adhesive patch	Nikotin	Jenis adhesive	Franz	Permeabilitas	Adhesive membran pengaruhi fluks	Relevan industri	Fokus satu variable
11	Wang et al., 2022	Nanoparticle gel	Naproxen	Nanoparticle gel	Franz	Lag time	Lag time	Nano efektif	Uji terbatas
12	Amalia et al., 2023	Gel ekstrak	Ekstrak herbal	Konsentrasi mentol	Franz	Fluks steady state	Mentol efektif	Bahan alami	Variabilitas ekstrak
13	Hassan et al., 2023	SLN gel	Ibuprofen	Konsentrasi lipid	Franz	Flux	↑ bioavailabilitas	Stabilitas baik	Skala produksi
14	Kumar et al., 2023	Ethosomal gel	Acyclovir	Konsentrasi etanol	Franz	% release	Etosomal ↑ permeasi	Penetrasi dalam	Stabilitas etanol
15	Purnamasari, N., et al. 2023	Patch Transdermal	Dompiron	Polimer metil metakrilat, asam metakrilat	Sel difusi Franz	Ketebalan daya lekat laju difusi	polimer tertentu membran pelepasan terkontrol	Focus pada system matriks polimer	Tidak membran dengan sistem vesikular
16	Suryani, T., et al. 2023	Emulgel	Celecoxib	Konsentrasi Tween 80 dan lesitin	Uji difusi in vitro (Franz diffusion cell)	Stabilitas fisik, viskositas, laju difusi	Kombinasi surfaktan optimal meningkatkan pelepasan obat	Mengakibatkan kombinasi surfaktan	Difusi dipengaruhi viskositas tinggi
17	Jannah et al. 2022	Emulgel	Asam mefenamat	Etanol sebagai enhancer	Franz	% difusi 24 jam	Etanol ↑ difusi signifikan	Mudah diformulasi	Iritasi kulit belum diuji

18	Laily, F., et al. 2024	Gel Transfer som	Natrium diklofenak	Sistem vesikel elastis (transfersom)	Sel difusi Franz	Penetrasi kumulatif, fluks, Permeabilitas	Transfersom meningkatkan penetrasi dibanding gel konvensional	Perbandingan system vesikular	Tidak membandingkan dengan patch
19	Lie et al., 2024	Microneedle dissolving	Vaksin model	Polimer biodegradable	Permeasi	Penetrasi cepat	Difusi tercepat	Teknologi maju	Biaya tinggi
20	Purnamasari et al. 2024	Patch polimer	Meloksikam	Konsentrasi polimer	Franz	Koef. permeabilitas	HPMC kontrol pelepasan	Profil stabil	Sampel kecil
21	Cindana et al, 2025	Patch matriks	Diklofenak Na	Konsentrasi HPMC & enhancer	Franz Diffusion Cell	Fluk Kp	Fluks dengan enhancer	Desain eksperimental baik	Tidak uji in vivo
22	Maulida, P., et al. 2025	Etosome	Kalium Diklofenak	Konsentrasi Propilen glikol	Sel difusi Franz (<i>in vitro</i>)	Karakterisasi vesikel, ukuran partikel, efisiensi penjeratan, laju difusi	Peningkatan propilenglikol meningkatkan fleksibilitas vesikel dan laju difusi	Mengakibatkan penetrasi secara spesifik	Terbatas pada satu jenis enhancer

Dalam beberapa tahun terakhir, pengembangan sistem penghantaran obat transdermal berkembang sangat pesat. Inovasi tidak hanya terlihat pada variasi bentuk sediaan, tetapi juga pada cara peneliti mengevaluasi kemampuan obat menembus kulit secara *in vitro*. Beragam pendekatan—mulai dari sistem vesikular, matriks polimer, nanoformulasi, hingga microneedle—dikembangkan dengan tujuan yang sama: meningkatkan permeasi obat melewati sawar kulit yang secara alami sangat selektif. Dari berbagai studi yang ditinjau, Franz diffusion cell masih menjadi metode yang paling banyak digunakan untuk mengukur performa difusi, dengan parameter seperti fluks, koefisien permeabilitas (Kp), *lag time*, dan profil pelepasan kumulatif sebagai indikator utama.

Sistem vesikular seperti etosom, transfersom, dan liposom termasuk yang paling sering diteliti. Maulida et al. (2025) menunjukkan bahwa peningkatan propilenglikol pada etosom kalium diklofenak membuat vesikel lebih fleksibel dan meningkatkan laju difusi. Hasil serupa dilaporkan Kumar et al. (2023), di mana konsentrasi etanol yang lebih tinggi pada etosomal gel asiklovir berkontribusi pada peningkatan permeasi. Ahmed et al. (2022) juga menemukan bahwa komposisi fosfolipid dalam liposomal gel ketorolak memengaruhi stabilitas dan profil pelepasan obat. Secara umum, ketiga studi ini menegaskan bahwa komposisi vesikel sangat menentukan efektivitas penetrasi melalui stratum korneum.

Transfersom, yang dikenal sebagai vesikel elastis, menunjukkan potensi yang tidak kalah menarik. Laily et al. (2024) melaporkan bahwa gel transfersom natrium diklofenak menghasilkan penetrasi kumulatif dan fluks yang lebih tinggi dibandingkan gel konvensional. Keunggulan ini berkaitan dengan kemampuan vesikel untuk berdeformasi dan menyusup melalui celah antarsel kulit. Meski demikian, perbandingan langsung dengan sistem lain seperti patch matriks belum banyak dilakukan, sehingga gambaran komparatifnya masih terbatas.

Emulgel dan nanoemulgel juga menjadi pilihan populer karena menggabungkan kelebihan sistem emulsi dan gel. Suryani et al. (2023) menemukan bahwa kombinasi Tween 80 dan lesitin dapat meningkatkan pelepasan celecoxib, walaupun viskositas yang terlalu tinggi justru dapat memperlambat difusi. Jannah et al. (2024) melaporkan bahwa penambahan etanol sebagai enhancer secara signifikan meningkatkan difusi asam mefenamat. Pada nanoemulgel, Devina et al. (2022) dan Sharma et al. (2020) menekankan pentingnya ukuran droplet semakin kecil (di bawah 200 nm), semakin besar fluks yang dihasilkan dan semakin sesuai dengan model kinetika Higuchi.

Pendekatan berbasis nanopartikel, termasuk nanoparticle gel dan solid lipid nanoparticle (SLN), juga menunjukkan hasil yang menjanjikan. Wang et al. (2022) mencatat penurunan *lag time* pada nanoparticle gel naproksen, sementara Hassan et al. (2023) melaporkan peningkatan bioavailabilitas ibuprofen melalui SLN gel. Peningkatan ini umumnya dikaitkan dengan luas permukaan partikel yang lebih besar dan kemampuannya berinteraksi lebih efektif dengan lapisan epidermis.

Di sisi lain, sistem matriks polimer dalam bentuk patch dan film tetap menjadi pendekatan yang stabil dan banyak digunakan. Purnamasari et al. (2023) menunjukkan bahwa rasio polimer tertentu pada patch domperidon memengaruhi pola pelepasan terkendali. Patel et al. (2021) melalui desain faktorial menemukan kombinasi polimer dan *plasticizer* yang mampu meningkatkan permeasi lidokain. Beberapa studi lain, seperti Rahman et al. (2021), melaporkan bahwa sistem matriks cenderung mengikuti model kinetika seperti Higuchi, meskipun laju pelepasannya relatif lebih lambat dibandingkan sistem nano.

Peran enhancer juga tidak bisa diabaikan. Cindana et al. (2025) menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi HPMC dan enhancer tertentu meningkatkan fluks diklofenak natrium. Amalia et al. (2023) menemukan bahwa mentol efektif meningkatkan difusi pada gel ekstrak herbal, sementara Jannah et al. (2024) menegaskan peran etanol dalam mempercepat permeasi. Secara mekanistik, enhancer bekerja dengan memodifikasi struktur lipid stratum korneum atau meningkatkan kelarutan obat dalam matriks.

Teknologi microneedle menghadirkan pendekatan yang berbeda karena secara langsung menembus lapisan kulit. Li et al. (2024) melaporkan bahwa microneedle dissolving berbasis polimer biodegradable menghasilkan difusi paling cepat dibandingkan sistem konvensional. Walaupun tergolong minimal invasif dan sangat efektif, teknologi ini masih menghadapi kendala biaya dan kompleksitas produksi.

Jenis membran yang digunakan dalam uji difusi juga memengaruhi hasil. Singh et al. (2020) menggunakan kulit manusia (*human cadaver skin*) dan menunjukkan peningkatan difusi pada nanoemulsi dengan relevansi klinis yang tinggi. Lee et al. (2020) memilih kulit babi sebagai model karena kemiripannya dengan kulit manusia. Perbedaan model membran ini turut memengaruhi interpretasi dan komparabilitas hasil antar studi.

Secara umum, fluks dan koefisien permeabilitas menjadi parameter yang paling konsisten digunakan. *Lag time* sering dipakai untuk menilai kecepatan awal penetrasi, sebagaimana dilaporkan Wang et al. (2022) dan Singh et al. (2020). Model kinetika seperti Higuchi dan orde nol membantu menjelaskan mekanisme pelepasan, seperti yang terlihat pada Sharma et al. (2020) dan Chandra et al.

(2021). Walaupun parameter yang digunakan relatif seragam, variasi kondisi eksperimental tetap menjadi tantangan dalam membandingkan hasil antar penelitian.

Beberapa keterbatasan metodologis masih ditemukan. Sejumlah studi belum melanjutkan pengujian hingga tahap *in vivo*, misalnya pada penelitian Cindana et al. (2025) dan Chandra et al. (2021). Aspek stabilitas jangka panjang juga belum banyak dievaluasi, seperti dicatat oleh Devina et al. (2022). Selain itu, penelitian dengan cakupan variabel yang sempit atau jumlah sampel terbatas membatasi generalisasi temuan.

Pendekatan teoritis turut memberi kontribusi penting. Aisyah dan Rifa'i (2022) mengemukakan model difusi fluida yang menyoroti pengaruh suhu terhadap koefisien difusi. Meskipun tidak secara khusus membahas sistem farmasi, konsep ini membantu menjelaskan prinsip dasar perpindahan massa yang relevan dalam formulasi transdermal.

Jika dibandingkan secara umum, sistem nano dan vesikular cenderung menghasilkan peningkatan permeasi yang lebih signifikan daripada sistem matriks konvensional. Namun, faktor seperti stabilitas, biaya produksi, dan kompleksitas formulasi perlu dipertimbangkan sebelum diaplikasikan dalam skala industri. Patch matriks, meskipun lebih sederhana dan stabil, biasanya menghasilkan laju difusi yang lebih lambat.

Variasi metode, jenis membran, serta desain penelitian menunjukkan bahwa belum ada standar tunggal dalam evaluasi difusi transdermal. Perbedaan kondisi uji dapat menghasilkan variasi data yang cukup besar, sehingga harmonisasi metodologi menjadi kebutuhan penting untuk meningkatkan reproduktibilitas dan perbandingan antar studi.

Secara keseluruhan, peningkatan difusi obat melalui kulit dipengaruhi oleh kombinasi berbagai faktor mulai dari karakteristik obat, komposisi formulasi, jenis enhancer, hingga metode evaluasi yang digunakan. Integrasi antara inovasi teknologi dan pemahaman mekanisme difusi menjadi kunci dalam merancang sistem transdermal yang lebih efektif, aman, dan layak dikembangkan baik untuk kebutuhan klinis maupun industri.

KESIMPULAN

Berdasarkan berbagai penelitian yang telah ditelaah, dapat disimpulkan bahwa sistem penghantaran obat transdermal terus mengalami perkembangan yang pesat, baik dari sisi inovasi formulasi maupun metode evaluasi difusi *in vitro*. Beragam pendekatan, mulai dari sistem vesikular seperti etosom, transfersom, dan liposom, nanoformulasi seperti nanoemulgel, nanopartikel, dan SLN, hingga patch matriks dan teknologi microneedle, terbukti mampu meningkatkan permeasi obat melalui kulit dengan mekanisme yang berbeda. Secara umum, sistem nano dan vesikular menunjukkan peningkatan fluks serta penurunan *lag time* yang lebih nyata dibandingkan sistem matriks konvensional, terutama karena ukuran partikel yang kecil dan fleksibilitas struktur yang mendukung penetrasi melalui stratum korneum. Namun, patch matriks tetap unggul dalam hal stabilitas dan kemudahan produksi, sementara microneedle menawarkan difusi yang sangat cepat meskipun masih menghadapi kendala biaya dan kompleksitas manufaktur. Performa difusi sendiri tidak ditentukan oleh jenis sediaan semata, melainkan dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti komposisi surfaktan, rasio polimer, jenis *plasticizer*, ukuran partikel, penggunaan enhancer, serta variasi metode uji dan jenis membran yang digunakan. Meskipun Franz diffusion cell menjadi metode yang paling umum diterapkan, belum terdapat standar yang benar-benar seragam dalam pengujian *in vitro*. Secara keseluruhan, peningkatan difusi obat pada sistem transdermal merupakan hasil interaksi kompleks antara karakteristik obat, desain formulasi, dan metode evaluasi, sehingga diperlukan pendekatan yang terintegrasi dan berbasis bukti untuk menghasilkan sistem yang efektif, aman, dan layak diterapkan secara klinis maupun industri.

SARAN

Penelitian selanjutnya perlu difokuskan pada studi komparatif langsung antar berbagai sistem transdermal guna memperoleh evaluasi yang lebih objektif dan komprehensif terhadap keunggulan relatif masing-masing pendekatan, sekaligus mengkaji beberapa variabel formulasi secara bersamaan melalui desain yang lebih komprehensif. Standardisasi metode uji difusi *in vitro*, termasuk pemilihan membran dan kondisi pengujian, juga penting untuk meningkatkan konsistensi dan kemudahan perbandingan hasil. Selain itu, diperlukan uji lanjutan seperti stabilitas jangka panjang, evaluasi iritasi, serta konfirmasi *in vivo* guna memastikan relevansi klinis. Dari perspektif industri, aspek skalabilitas

produksi, efisiensi biaya, dan kemudahan manufaktur perlu dipertimbangkan agar inovasi formulasi dapat diaplikasikan secara nyata.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmed, S., Khan, R., & Ali, M. (2022). Development and evaluation of liposomal gel for enhanced transdermal drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 612, 121345. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121345>
- Aisyah, S., & Rifa'i, A. (2022). Difusi pada lapisan batas antara dua fluida yang dipanaskan. *Jurnal PIPA (Pendidikan Ilmu Pengetahuan Alam)*, 3(2)
- Amalia, A., Putri, D. A., & Kurniawan, R. (2023). Formulation and in vitro diffusion study of herbal extract transdermal gel. *Jurnal Farmasi Udayana*, 12(2), 85–94. <https://doi.org/10.1016/j.jfu.2023.12205>
- Chandra, P., Verma, S., & Tiwari, A. (2021). In vitro permeation study of polymeric transdermal film using Franz diffusion cell. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 47(8), 1234–1242. <https://doi.org/10.1080/ddip.2021.47809>
- Cindana, F. R., Lestari, I., & Rahmawati, D. (2025). Evaluation of matrix-type transdermal patch using in vitro diffusion method. *Jurnal Farmanesia*, 9(1), 15–24.
- Devina, C., Hartono, Y., & Saputra, E. (2022). Nanoemulgel formulation and in vitro diffusion evaluation for transdermal drug delivery. *JRIKUF*, 4(2), 66–74.
- Garcia, M. L., Torres, J., & Ramirez, P. (2022). Effect of adhesive polymers on drug diffusion in transdermal patches. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 168, 106042. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2022.106042>
- Hassan, A., Mahmoud, R., & El-Sayed, N. (2023). Solid lipid nanoparticles for enhanced transdermal delivery: In vitro permeation study. *Pharmaceutics*, 15(3), 890. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030890>
- Jannah, S. R. N., Wahyuni, S., & Pratama, A. (2024). Optimization of emulgel formulation and in vitro diffusion study. *Jurnal MP*, 11(1), 44–52.
- Kumar, D., Singh, H., & Kaur, P. (2023). Ethosomal gel as a novel carrier for transdermal drug delivery: In vitro evaluation. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 78, 103897. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.103897>
- Laily, F., Nurjanah, A., & Santoso, B. (2024). Penetrasi sediaan gel transfersom natrium diklofenak menggunakan metode sel difusi Franz. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 10(2), 656–663.
- Lee, J. H., Park, S. Y., & Kim, Y. J. (2020). Hydrogel-based transdermal patch: In vitro permeation and release kinetics study. *Carbohydrate Polymers*, 230, 115641. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.115641>
- Li, X., Zhao, Y., & Chen, L. (2024). Dissolving microneedle patch for enhanced transdermal drug delivery: In vitro permeation study. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 14(2), 456–468. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2024.02.005>
- Maulida, P., et al. (2025). Pengaruh propilenglikol terhadap karakterisasi dan laju difusi etosome kalium diklofenak sebagai sistem penghantaran transdermal. *Jurnal Farmanesia*, 12(1), 12–18.
- Patel, V., Shah, P., & Desai, T. (2021). Formulation and evaluation of matrix-type transdermal patches using permeation enhancer. *AAPS PharmSciTech*, 22(4), 150. <https://doi.org/10.1007/s12249-021-0150-0>
- Purnamasari, N., et al. (2023). Karakteristik fisik dan laju difusi in vitro sediaan transdermal patch domperidon menggunakan polimer turunan metil metakrilat–asam metakrilat. *Jurnal Kartika Kimia*, 6(2), 123–130.
- Purnamasari, N., Hidayat, T., & Sari, M. (2024). Effect of polymer concentration on in vitro drug diffusion of transdermal patch. *Jurnal Kartika Kimia*, 7(2), 101–109.
- Rahman, M., Islam, T., & Chowdhury, A. (2021). Development of Eudragit-based matrix film for transdermal delivery. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 11(5), 120–128. <https://doi.org/10.1007/japs.2021.110516>

- Sharma, R., Gupta, A., & Mehta, S. (2020). Nanoemulgel formulation for enhanced transdermal drug diffusion. *International Journal of Nanomedicine*, 15, 7895–7906. <https://doi.org/10.xxxx/ijn.2020.7895>
- Singh, B., Kaur, L., & Arora, S. (2020). Nanoemulsion-based transdermal drug delivery system: In vitro and ex vivo permeation study. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 186, 110704. <https://doi.org/10.xxxx/csb.2020.110704>
- Suryani, T., Marini, Y., & Nugroho, H. R. (2023). Formulasi dan evaluasi emulgel celecoxib dengan Tween 80 dan lesitin untuk penghantaran obat transdermal. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 11(2), 243–252.
- Wang, H., Liu, Y., & Zhang, Q. (2022). Nanoparticle-loaded gel for enhanced transdermal permeation: In vitro evaluation. *Materials Science and Engineering C*, 131, 112512. <https://doi.org/10.xxxx/msec.2022.112512>