

P-ISSN: 2774-4574 ; E-ISSN: 363-4582  
TRILOGI, 6(4), Okt-Desember 2025 (114-123)  
©2025 Lembaga Penerbitan, Penelitian,  
dan Pengabdian kepada Masyarakat (LP3M)  
Universitas Nurul Jadid Paiton Probolinggo  
DOI: [10.33650/trilogi.v6i4.13274](https://doi.org/10.33650/trilogi.v6i4.13274)



## Kajian Literatur: Peran Sifat Fisika-Kimia Obat Dalam Efektivitas Sistem Penghantaran Transdermal Patch

### **Lu'lul Jannah QA**

Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah  
[jannahlulu20@gmail.com](mailto:jannahlulu20@gmail.com)

### **Nazhara Dwi Lestari**

Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah  
[lestarinazhara@gmail.com](mailto:lestarinazhara@gmail.com)

### **Sri Wahyuni**

Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah  
[sri wahyuni21606@gmail.com](mailto:sri wahyuni21606@gmail.com)

### **Naela Izzatun Nissa**

Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah  
[naelaizzatunnissa09@gmail.com](mailto:naelaizzatunnissa09@gmail.com)

### **Fahmi Hasby Assidiqy**

Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah  
[fahmihasbi05@gmail.com](mailto:fahmihasbi05@gmail.com)

### **Jaira jacquitta putri**

Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah  
[jairajacquitta@gmail.com](mailto:jairajacquitta@gmail.com)

### **Rifa Husnul Khotimah**

Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah  
[rifahusnul04@gmail.com](mailto:rifahusnul04@gmail.com)

### **Dwintha Lestari**

Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah  
[dwinthalestari@umbandung.ac.id](mailto:dwinthalestari@umbandung.ac.id)

## Abstract

Studi ini mengkaji secara sintesis hubungan antara sifat fisika-kimia obat dan efektivitas sistem penghantaran obat melalui transdermal patch, mengingat masih terbatasnya kajian literatur yang mengintegrasikan parameter obat dengan mekanisme permeasi kulit dan desain formulasi. Penelitian dilakukan melalui studi literatur deskriptif-analitis terhadap tujuh artikel peer-reviewed yang dipublikasikan dalam sepuluh tahun terakhir dan diseleksi berdasarkan relevansi serta kejelasan metodologi. Hasil sintesis menunjukkan bahwa keberhasilan penghantaran transdermal ditentukan oleh keterkaitan antarparameter fisika-kimia, khususnya berat molekul rendah ( $<500$  Da), nilai log P optimal (1–3), titik leleh rendah ( $<200^{\circ}\text{C}$ ), pKa yang sesuai dengan pH kulit, polar surface area rendah, serta jumlah ikatan hidrogen terbatas, yang secara kolektif memengaruhi mekanisme permeasi melalui stratum corneum. Selain itu, interaksi obat dengan komponen formulasi seperti polimer matriks, plasticizer, dan penetration enhancer berperan penting dalam mengontrol pelepasan obat dan meningkatkan fluks transdermal. Kajian ini menegaskan bahwa optimalisasi sifat fisika-kimia obat harus dilakukan secara simultan dengan perancangan formulasi berbasis mekanisme permeasi kulit, sehingga memberikan implikasi praktis bagi pengembangan transdermal patch yang lebih efektif, stabil, dan aplikatif secara klinis.

**Keywords:** Bioavailabilitas; Fisika-kimia Obat; Permeabilitas Kulit; Sistem Penghantaran Obat; Transdermal Patch

## Abstrak

Limited drug permeation across the stratum corneum remains a major challenge in transdermal patch development, while integrated analyses linking physicochemical drug properties with formulation design are still scarce. This study aimed to synthesize the influence of physicochemical parameters on the effectiveness of transdermal patch systems through a descriptive analytical literature review of seven peer-reviewed articles published within the last decade. The analysis demonstrates that drugs with low molecular weight ( $<500$  Da), optimal lipophilicity (log P 1–3), low melting point ( $<200^{\circ}\text{C}$ ), pKa compatible with skin pH, low polar surface area, and limited hydrogen bonding capacity exhibit considered superior transdermal permeability. Furthermore, interactions between drugs and formulation components including polymer matrices, plasticizers, and penetration enhancers were found to modulate skin permeation mechanisms and drug release profiles. This review highlights that the success of transdermal patches relies on the synergistic optimization of physicochemical drug properties and mechanism-based formulation strategies, providing a rational framework for the development of effective and clinically relevant transdermal delivery systems.

**Katakunci:** Bioavailability; Drug Delivery; Physicochemical Properties; Skin Permeability; Transdermal Patch.

## 1 Pendahuluan

Perkembangan teknologi farmasi mendorong inovasi sistem penghantaran obat, salah satunya transdermal patch. Sistem ini dikembangkan untuk mengatasi keterbatasan rute oral, seperti degradasi obat di saluran gastrointestinal dan metabolisme lintas pertama di hati. Melalui penghantaran transdermal, zat aktif dilepaskan secara bertahap melalui kulit menuju sirkulasi sistemik sehingga mampu mempertahankan konsentrasi obat yang lebih stabil.(Fuziyanti, 2022).

Transdermal Drug Delivery System (TDDS) merupakan metode penghantaran obat non-invasif dalam bentuk patch tipis yang dirancang untuk melepaskan zat aktif secara terkontrol melalui lapisan kulit menuju sirkulasi sistemik. Sistem ini menjadi alternatif rute oral dan injeksi karena mampu menghindari degradasi obat di saluran cerna serta metabolisme lintas pertama di hati, sehingga berpotensi meningkatkan efektivitas terapeutik dan kepuahan pasien. Handayani, 2018). Selain pada bidang farmasi, transdermal patch juga digunakan dalam bidang kosmetik dan perawatan luka karena profil

pelepasan yang stabil serta kemudahan penggunaan (Purnamasari, 2024).

Meskipun sistem transdermal patch menawarkan berbagai keunggulan, keberhasilannya masih menghadapi tantangan utama berupa keterbatasan penetrasi obat melalui stratum korneum sebagai lapisan pelindung kulit. Tantangan ini menyebabkan tidak semua obat dapat diformulasikan secara efektif dalam bentuk patch, karena memerlukan kesesuaian sifat fisika-kimia tertentu agar mampu menembus penghalang kulit secara optimal. Berbagai penelitian telah membahas peran faktor fisika-kimia obat maupun strategi peningkatan penetrasi secara terpisah. Namun, kajian yang secara komprehensif menganalisis hubungan langsung antara parameter fisika-kimia obat dan keberhasilan sistem transdermal patch masih terbatas dan belum terintegrasi secara sistematis. Oleh karena itu, diperlukan studi literatur yang merangkum dan menganalisis secara kritis temuan-temuan penelitian terkait untuk mengidentifikasi parameter kunci yang menentukan efektivitas penghantaran obat transdermal. Studi ini bertujuan untuk mengkaji pengaruh faktor fisika-kimia obat terhadap sistem penghantaran transdermal patch berdasarkan telaah literatur dari database ilmiah seperti PubMed, Scopus, dan Google Scholar (Christinne & Amalia, 2023).

Selain faktor fisika-kimia obat, penetrasi transdermal juga dipengaruhi oleh faktor biologis dan fisika lingkungan, seperti kondisi kulit, usia, aliran darah dermal, lokasi aplikasi, hidrasi, suhu, serta viskositas formulasi. Semakin baik kesesuaian antara sifat fisika-kimia obat dan karakter penghalang kulit, maka semakin optimal permeasi obat menuju sirkulasi sistemik.

Selain sifat fisika-kimia obat, keberhasilan sistem penghantaran transdermal juga sangat ditentukan oleh interaksi antara obat dan komponen formulasi patch, seperti polimer matriks, plasticizer, dan penetration enhancer. Hubungan ini memengaruhi pelepasan obat dari matriks, partisi obat ke dalam stratum korneum, serta mekanisme permeasi kulit secara keseluruhan. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa obat dengan karakter fisika-kimia yang ideal dapat menunjukkan efektivitas penetrasi yang berbeda apabila diformulasikan dalam matriks patch yang tidak sesuai. Oleh karena itu, kajian yang meninjau keterkaitan antara sifat fisika-kimia obat, desain formulasi, dan mekanisme permeasi kulit menjadi penting untuk

memahami keberhasilan sistem penghantaran transdermal secara komprehensif.

Menurut Jeong et al. (2021), sistem penghantaran obat transdermal memiliki potensi tinggi karena kenyamanan penggunaan dan kemampuannya dalam meningkatkan kepuasan pasien. Namun, sebagian besar penelitian sebelumnya lebih menyoroti aspek teknologi formulasi dan penggunaan penetration enhancer, sementara pembahasan mengenai hubungan langsung antara parameter fisika-kimia obat dan efektivitas penetrasi transdermal masih terbatas. Oleh karena itu, diperlukan kajian literatur yang secara khusus membahas pengaruh faktor fisika-kimia obat terhadap keberhasilan sistem transdermal patch. Studi literatur ini bertujuan untuk menganalisis parameter-parameter utama seperti berat molekul, log P, pKa, dan kelarutan yang berperan penting dalam efektivitas penghantaran obat transdermal, sehingga dapat menjadi dasar dalam pengembangan formulasi transdermal patch yang lebih efektif, aman, dan aplikatif secara klinis.

Namun, temuan tersebut terutama menekankan keunggulan sistem transdermal dari sisi kenyamanan dan teknologi penghantaran, tanpa membahas secara mendalam keterbatasan yang berkaitan dengan sifat fisika-kimia obat sebagai faktor penentu keberhasilan penetrasi kulit. Sejumlah studi lain melaporkan bahwa tidak semua obat dapat diformulasikan secara efektif dalam bentuk transdermal patch meskipun menggunakan teknologi formulasi yang serupa, yang menunjukkan adanya peran krusial karakteristik molekuler obat. Hingga saat ini, kajian yang secara sistematis mensintesis hubungan antara parameter fisika-kimia obat dan efektivitas sistem transdermal patch masih terbatas dan tersebar dalam berbagai penelitian terpisah. Oleh karena itu, diperlukan studi literatur yang menganalisis secara kritis dan terintegrasi peran sifat fisika-kimia obat dalam menentukan keberhasilan sistem penghantaran transdermal.

Pendekatan studi literatur dipilih dalam penelitian ini karena memungkinkan analisis komprehensif terhadap berbagai hasil penelitian yang menggunakan desain, metode, dan jenis obat yang beragam. Melalui sintesis literatur, pola hubungan antara sifat fisika-kimia obat dan keberhasilan penghantaran transdermal dapat diidentifikasi secara lebih luas dibandingkan dengan studi eksperimental tunggal. Pendekatan ini juga relevan untuk merumuskan kerangka konseptual berbasis mekanisme permeasi kulit yang dapat digunakan sebagai acuan awal dalam

pengembangan dan optimasi formulasi transdermal patch.

## 2 Metode

Penelitian ini merupakan studi literatur (*literature review*) dengan pendekatan deskriptif-analitis yang bertujuan mengkaji pengaruh faktor fisika-kimia terhadap sistem penghantaran obat transdermal. Data yang digunakan berupa data sekunder dan tersier yang diperoleh dari sumber ilmiah bereputasi melalui penelusuran database **PubMed, Scopus, Google Scholar, dan ScienceDirect** menggunakan kata kunci *transdermal drug delivery system, physicochemical properties, and skin permeation*. Kriteria inklusi meliputi artikel penelitian dan artikel ulasan yang dipublikasikan dalam jurnal *peer-reviewed*, relevan dengan topik penelitian, memiliki metodologi yang jelas, serta diterbitkan dalam sepuluh tahun terakhir, sedangkan kriteria eksklusi mencakup publikasi non-ilmiah, artikel tanpa akses teks lengkap, dan sumber yang tidak mencantumkan metode penelitian secara memadai. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan metode analisis isi (*content analysis*) untuk mengidentifikasi dan membandingkan temuan penelitian terkait hubungan antara karakteristik fisika-kimia obat dan efektivitas sistem penghantaran transdermal.

Proses identifikasi dan seleksi artikel dilakukan secara bertahap mengikuti alur kerja studi literatur sistematis. Pada tahap awal, penelusuran literatur menghasilkan sejumlah artikel dari masing-masing basis data. Setelah proses penghapusan duplikasi dan penyaringan berdasarkan judul serta abstrak, artikel yang tidak relevan dengan topik penelitian dieliminasi. Selanjutnya, dilakukan penilaian kelayakan melalui pembacaan teks lengkap untuk memastikan kesesuaian dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Berdasarkan proses tersebut, total **tujuh artikel ilmiah** dinyatakan memenuhi kriteria dan dianalisis lebih lanjut dalam penelitian ini. Alur identifikasi, penyaringan, dan seleksi artikel dirangkum dalam bentuk diagram alir (flowchart) untuk menggambarkan tahapan penelitian secara sistematis.

Untuk memastikan kualitas literatur yang dianalisis, setiap artikel terpilih menjalani proses penilaian kualitas (critical appraisal). Penilaian dilakukan dengan mengacu pada prinsip **PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)** yang disesuaikan dengan karakteristik studi literatur naratif. Aspek yang dievaluasi meliputi kejelasan tujuan

penelitian, kesesuaian metode, transparansi pelaporan parameter fisika-kimia, serta relevansi hasil terhadap sistem penghantaran transdermal. Artikel dengan metodologi tidak jelas atau data yang tidak mendukung analisis dieliminasi pada tahap ini. Pendekatan ini bertujuan untuk meningkatkan validitas sintesis hasil dan mengurangi potensi bias dalam interpretasi data.

Secara keseluruhan, alur kerja penelitian ini mencakup tahapan identifikasi literatur, seleksi artikel berdasarkan kriteria inklusi-eksklusi, penilaian kualitas literatur, serta analisis isi secara tematik. Alur ini memastikan bahwa sintesis literatur yang dihasilkan tidak hanya bersifat deskriptif, tetapi juga analitis dan berbasis kualitas data, sehingga mampu menggambarkan hubungan antara sifat fisika-kimia obat, desain formulasi patch, dan mekanisme permeasi kulit secara komprehensif.

Penelitian ini merupakan studi literatur (*literature review*) dengan pendekatan deskriptif-analitis yang bertujuan mengkaji hubungan antara faktor fisika-kimia obat dan efektivitas sistem penghantaran obat melalui transdermal patch. Penelusuran literatur dilakukan secara sistematis pada beberapa basis data ilmiah bereputasi, yaitu PubMed, Scopus, ScienceDirect, dan Google Scholar. Proses pencarian artikel dilakukan dengan menggunakan kombinasi kata kunci spesifik yang relevan dengan topik penelitian, baik dalam bahasa Inggris maupun bahasa Indonesia, untuk memastikan ketercakupan literatur yang memadai.

Meskipun berbagai penelitian telah membahas sistem penghantaran transdermal dari perspektif teknologi formulasi maupun penggunaan penetration enhancer, sebagian besar studi tersebut masih menempatkan sifat fisika-kimia obat sebagai faktor pendukung yang dibahas secara terpisah. Akibatnya, pemahaman mengenai keterkaitan langsung antara parameter fisika-kimia obat, desain formulasi patch, dan mekanisme permeasi kulit belum tersaji secara terintegrasi. Artikel ini memberikan kontribusi dengan menyintesis temuan-temuan penelitian terdahulu untuk mengidentifikasi parameter fisika-kimia kunci yang secara konsisten mempengaruhi efektivitas sistem transdermal patch, sehingga dapat menjadi dasar rasional dalam pemilihan kandidat obat dan perancangan formulasi transdermal yang lebih efektif.

Kata kunci yang digunakan dalam penelusuran literatur meliputi: "transdermal drug delivery system", "transdermal patch", "physicochemical properties of drugs", "skin permeation", "drug

molecular weight”, “log P”, dan “drug solubility”. Artikel yang diperoleh selanjutnya diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Kriteria inklusi mencakup artikel penelitian asli dan artikel ulasan yang dipublikasikan dalam jurnal peer-reviewed, relevan dengan sistem penghantaran obat transdermal, membahas faktor fisika-kimia obat, tersedia dalam teks lengkap, serta diterbitkan dalam sepuluh tahun terakhir. Sementara itu, kriteria eksklusi meliputi publikasi non-ilmiah, artikel tanpa metodologi yang jelas, duplikasi artikel, serta sumber yang tidak secara spesifik membahas penetrasi atau permeabilitas transdermal.

Artikel terpilih dianalisis menggunakan metode analisis isi (content analysis). Tahapan analisis dilakukan melalui: (1) pembacaan kritis terhadap seluruh artikel terpilih, (2) identifikasi variabel fisika-kimia utama yang dibahas, seperti berat molekul, lipofilisitas (log P), derajat ionisasi, titik leleh, polaritas, dan kelarutan, (3) pengelompokan temuan penelitian ke dalam kategori tematik berdasarkan parameter fisika-kimia obat, (4) perbandingan hasil antarpenelitian untuk mengidentifikasi pola, kesesuaian, dan perbedaan temuan, serta (5) penarikan kesimpulan mengenai parameter kunci yang paling berpengaruh terhadap efektivitas penetrasi transdermal. Pendekatan ini memungkinkan sintesis literatur secara sistematis dan komprehensif.

### 3 Hasil dan Diskusi

Bagian ini memaparkan hasil telaah literatur mengenai pengaruh faktor fisika-kimia obat terhadap efektivitas sistem penghantaran transdermal patch. Berdasarkan hasil analisis terhadap tujuh literatur yang relevan, ditemukan bahwa parameter seperti berat molekul, lipofilisitas (log P), derajat ionisasi, polaritas, titik leleh, serta interaksi kimia dengan bahan dasar patch berperan penting dalam menentukan kemampuan obat menembus lapisan kulit. Setiap faktor tersebut saling berkaitan dan secara kolektif memengaruhi laju difusi, stabilitas, serta bioavailabilitas obat yang dihantarkan secara transdermal.

Untuk memperjelas sintesis hasil telaah literatur, pembahasan faktor fisika-kimia obat dalam penelitian ini dipetakan ke dalam beberapa tema utama, yaitu: (1) parameter ukuran dan energi molekuler (berat molekul dan titik leleh), (2) parameter keseimbangan hidrofilik-lipofilik

(log P dan kelarutan), (3) parameter muatan dan polaritas molekul ( $pK_a$ , derajat ionisasi, polar surface area, serta ikatan hidrogen), dan (4) interaksi obat dengan komponen formulasi patch. Pemetaan tematik ini digunakan untuk menunjukkan bahwa setiap parameter tidak bekerja secara terpisah, melainkan saling berinteraksi dalam menentukan mekanisme dan efisiensi permeasi kulit. Dengan pendekatan ini, diskusi selanjutnya tidak hanya menguraikan masing-masing faktor, tetapi juga menekankan keterkaitan antar-parameter dalam sistem penghantaran transdermal secara utuh.

Hasil telaah terhadap tujuh artikel menunjukkan bahwa efektivitas sistem penghantaran obat melalui transdermal patch tidak ditentukan oleh satu parameter fisika-kimia secara terpisah, melainkan oleh keterkaitan antarparameter yang bekerja secara simultan. Literatur yang dianalisis secara konsisten menempatkan berat molekul sebagai prasyarat awal penetrasi transdermal. Beberapa penelitian melaporkan bahwa senyawa dengan berat molekul di bawah 500 Da memiliki peluang lebih besar untuk berdifusi melalui jalur lipid stratum korneum. Namun demikian, perbandingan antar-studi menunjukkan bahwa berat molekul rendah saja belum menjamin keberhasilan penetrasi apabila tidak diimbangi dengan karakteristik lipofilisitas dan derajat ionisasi yang sesuai.

Lipofilisitas yang direpresentasikan oleh nilai log P menunjukkan pola hubungan yang serupa antar-literatur, yaitu adanya rentang optimal yang memungkinkan obat berpartisi ke dalam lapisan lipid kulit sekaligus berdifusi menuju fase akuos dermis. Beberapa studi melaporkan bahwa nilai log P yang terlalu rendah menyebabkan obat sulit memasuki stratum korneum, sedangkan nilai yang terlalu tinggi justru menyebabkan retensi obat pada lapisan kulit superfisial. Sintesis temuan ini menegaskan bahwa keseimbangan sifat hidrofilik dan lipofilik menjadi faktor kunci dalam menentukan fluks transdermal yang efektif.

Derajat ionisasi obat pada pH fisiologis kulit juga dilaporkan berperan penting dalam menentukan kemampuan penetrasi. Hasil perbandingan antar-artikel menunjukkan bahwa fraksi obat dalam bentuk non-ionik memiliki koefisien difusi yang lebih tinggi dibandingkan bentuk ionik. Beberapa penelitian menekankan bahwa penyesuaian pH formulasi mendekati nilai  $pK_a$  obat dapat meningkatkan proporsi bentuk non-ionik, sehingga mendukung proses penetrasi melalui bilayer lipid stratum korneum. Dengan

demikian, pKa berfungsi sebagai penghubung antara sifat kimia obat dan kondisi biologis kulit.

Selain itu, polaritas molekul dan jumlah ikatan hidrogen secara konsisten dilaporkan berkorelasi negatif dengan permeabilitas kulit. Studi-studi yang dianalisis menunjukkan bahwa molekul dengan luas permukaan polar tinggi dan banyak donor atau akseptor ikatan hidrogen cenderung berinteraksi kuat dengan fase air, sehingga mengalami hambatan saat memasuki lapisan lipid kulit. Perbandingan antar-literatur mengindikasikan bahwa meskipun suatu obat memenuhi kriteria berat molekul dan log P, tingkat polaritas yang berlebihan tetap dapat membatasi penetrasi transdermal, sehingga sering diperlukan modifikasi struktur kimia atau pendekatan formulasi tertentu.

**Tabel 1.** Ringkasan dan Perbandingan Literatur Terkait Faktor Fisika-Kimia Obat dalam Sistem Penghantaran Transdermal

No	Peneliti	Judul penelitian	Hasil utama	Relevansi Terhadap Penelitian			
1	Amin	Amorphization of Drug	Berdasarkan prinsip difusi pasif, molekul dengan berat molekul kurang dari 500 dalton dianggap ideal untuk penetrasi stratum korneum. melalui stratum korneum.	untuk memastikan efektivitas penghantaran obat melalui patch transdermal, kandidat obat umumnya dipilih	berperan dominan dalam penetrasi, bahwa keseimbangan antara bentuk ionik dan non-ionik menentukan besarnya fraksi obat yang mampu menembus penghalang kulit.	berlangsung optimal	
2	Naira et al., 2022	Improved topical	obat dengan log p ideal (biasanya antara 1-3) bawahnya	sifat lipofilisitas menjadi dasar penting dalam formulasi sistem penghantaran obat transdermal yang efektif	Jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen serta luas permukaan polar (polar surface area, PSA) berperan penting dalam menentukan interaksi obat dengan fase lipid stratum korneum. Molekul dengan banyak gugus polar atau donor-akseptor hidrogen cenderung lebih berinteraksi dengan air sehingga sulit menembus lapisan lipid interseluler.	optimasi struktur kimia obat, misalnya melalui modifikasi gugus fungsional atau pembentukan prodrug, sering digunakan untuk mengurangi hambatan akibat polaritas berlebih	
3	Jeong et al., 2021	Recent advances in transdermal drug delivery system: A Review	Obat dalam bentuk non-ionik (unionized) lebih mudah berdifusi melalui lapisan lipid, sedangkan bentuk ionik sulit berpartisi ke dalam fase lemak. Pada pH kulit yang berkisar antara 4,5–6,5, fraksi obat yang tidak terionisasi akan	Formulator sering menyesuaikan pH sediaan agar sesuai dengan pKa obat untuk memaksimalkan fraksi non-ionik, sehingga proses penetrasi dapat	4 Liu et al., 2020 <i>The Roleof Hydrogen Bonding and Polarity in Skin Permeation:A Computational Study</i>	Jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen serta luas permukaan polar (polar surface area, PSA) berperan penting dalam menentukan interaksi obat dengan fase lipid stratum korneum. Molekul dengan banyak gugus polar atau donor-akseptor hidrogen cenderung lebih berinteraksi dengan air sehingga sulit menembus lapisan lipid interseluler.	Diperlukan polimer pendukung atau teknik formulasi seperti coamorphous dispersion untuk mempertahankan stabilitas obat.

6	Ramadon et al., 2022	Enhancement Strategies for Transdermal Drug Delivery Systems: A Comprehensive Review	Interaksi antara obat dengan bahan dasar patch seperti polimer, plasticizer, dan enhancer juga sangat memengaruhi efektivitas penetrasi. Penggunaan enhancer kimia seperti asam oleat, etanol, atau surfaktan dapat meningkatkan fluiditas lipid kulit dan memperluas pori difusi.	Penyesuaian komposisi formulasi merupakan strategi penting untuk memaksimalkan penghantaran transdermal
7	Patel et al., 2021	Influence of solubility and partition coefficient on transdermal	Obat yang terlalu larut dalam lipid dapat tertahan di lapisan stratum korneum, sedangkan obat yang terlalu larut dalam air sulit masuk ke fase lipid.	Pemilihan pelarut dan matriks patch yang sesuai juga berfungsi untuk memodulasi keseimbangan kelarutan ini, sehingga obat dapat tetap berada dalam keadaan termodinamik yang menguntungkan untuk penetrasi

Mekanisme permeasi kulit merupakan aspek fundamental dalam sistem penghantaran obat transdermal karena menentukan keberhasilan obat mencapai sirkulasi sistemik. Kulit, khususnya stratum korneum, berfungsi sebagai penghalang utama yang tersusun atas korneosit yang terbenam dalam matriks lipid, sehingga permeasi obat umumnya berlangsung melalui tiga jalur utama, yaitu jalur interseluler (lipid), jalur transseluler, dan jalur apendikular. Literatur yang dianalisis menunjukkan bahwa jalur interseluler merupakan rute dominan bagi sebagian besar obat transdermal, terutama senyawa dengan sifat lipofilisitas moderat.

Sifat fisika-kimia obat berperan langsung dalam menentukan mekanisme permeasi yang dominan. Obat dengan berat molekul rendah dan log P optimal cenderung berdifusi melalui fase lipid interseluler, sedangkan obat dengan polaritas tinggi mengalami hambatan akibat tingginya energi desolvasi yang diperlukan untuk berpindah

dari fase air ke lipid kulit. Derajat ionisasi obat pada pH kulit turut menentukan fraksi molekul non-ionik yang mampu berpartisi ke dalam bilayer lipid stratum korneum. Oleh karena itu, pKa obat menjadi parameter penting dalam memprediksi mekanisme dan efisiensi permeasi kulit.

Mekanisme permeasi kulit merupakan aspek fundamental dalam sistem penghantaran obat transdermal karena menentukan keberhasilan obat mencapai sirkulasi sistemik. Kulit, khususnya stratum korneum, berfungsi sebagai penghalang utama yang tersusun atas korneosit yang terbenam dalam matriks lipid, sehingga permeasi obat umumnya berlangsung melalui tiga jalur utama, yaitu jalur interseluler (lipid), jalur transseluler, dan jalur apendikular. Jalur interseluler dilaporkan sebagai rute dominan bagi sebagian besar obat transdermal, terutama senyawa dengan lipofilisitas moderat, karena memungkinkan difusi melalui matriks lipid antar sel. Jalur transseluler melibatkan perpindahan obat melalui sel-sel kulit dan umumnya lebih relevan bagi molekul kecil dengan polaritas tertentu, sedangkan jalur apendikular berkontribusi terbatas karena luas permukaannya yang relatif kecil. Oleh karena itu, karakteristik fisika-kimia obat sangat menentukan jalur permeasi yang digunakan serta efisiensi proses penetrasi transdermal.

Selain jalur permeasi, efektivitas penetrasi transdermal juga dipengaruhi oleh interaksi dinamis antara obat, formulasi patch, dan lingkungan kulit. Setelah dilepaskan dari matriks patch, obat harus berpartisi dari sistem formulasi ke permukaan kulit sebelum berdifusi melalui stratum korneum. Pada tahap ini, sifat fisika-kimia obat seperti lipofilisitas, polaritas, dan derajat ionisasi berperan dalam mempertahankan gradien konsentrasi yang mendorong difusi berkelanjutan. Polimer matriks mengontrol laju pelepasan obat dan menjaga kestabilan sistem, sedangkan plasticizer meningkatkan fleksibilitas matriks dan memengaruhi difusivitas obat. Penetration enhancer bekerja dengan memodifikasi struktur lipid stratum korneum melalui mekanisme fluidisasi lipid, ekstraksi lipid, atau pembentukan jalur difusi sementara, sehingga meningkatkan fluks transdermal. Dengan demikian, mekanisme permeasi kulit dalam sistem transdermal patch merupakan hasil interaksi sinergis antara sifat fisika-kimia obat dan strategi formulasi yang diterapkan.

Interaksi antara obat dan komponen formulasi patch juga memodulasi mekanisme permeasi kulit. Polimer matriks berperan dalam mengontrol

pelepasan obat, sementara plasticizer meningkatkan fleksibilitas matriks dan memengaruhi difusivitas obat. Penetration enhancer bekerja melalui berbagai mekanisme, seperti meningkatkan fluiditas lipid stratum korneum, mengekstraksi lipid kulit, atau membentuk jalur difusi sementara. Dengan demikian, mekanisme permeasi kulit dalam sistem transdermal patch merupakan hasil interaksi dinamis antara sifat fisika-kimia obat, desain formulasi, dan struktur biologis kulit.

Berat molekul merupakan parameter kritis dalam penetrasi transdermal. Obat dengan berat molekul <500 Da memiliki kemampuan penetrasi optimal melalui stratum korneum (Amin et al., 2022). Molekul besar mengalami hambatan difusi signifikan karena celah difusi pada stratum korneum sangat sempit (10-75 nm). Semakin besar ukuran molekul, semakin tinggi hambatan sterik yang dihadapi saat melewati jalur lipid interseluler. Penelitian menunjukkan bahwa molekul >500 Da tertahan pada lapisan superfisial kulit dan sulit mencapai dermis untuk absorpsi sistemik. Strategi untuk mengatasi keterbatasan ini meliputi pembentukan prodrug dengan berat molekul lebih rendah atau penggunaan nanocarrier yang dapat meningkatkan fluks transdermal hingga 3-5 kali lipat (Chen & Zhang, 2023).

Titik leleh berkorelasi dengan aktivitas termodinamik dan kelarutan obat dalam matriks patch. Obat dengan titik leleh rendah (<200°C) memiliki mobilitas molekuler lebih tinggi pada suhu fisiologis kulit (32-34°C), sehingga lebih mudah terlepas dari matriks dan berdifusi melalui membran kulit. Bentuk amorf menunjukkan keunggulan signifikan dibanding bentuk kristalin. Energi bebas Gibbs yang lebih tinggi pada bentuk amorf menghasilkan driving force lebih besar untuk difusi. Purnamasari et al. (2023) mendemonstrasikan bahwa domperidon dalam bentuk amorf menghasilkan laju difusi 2,3 kali lebih cepat dibanding bentuk kristal. Namun, stabilitas bentuk amorf menjadi tantangan karena kecenderungan rekristalisasi selama penyimpanan, sehingga diperlukan polimer stabilizer atau teknik co- amorphous dispersion (Kumar et al., 2022).

Karakteristik fisik patch seperti ketebalan, fleksibilitas, dan daya serap lembab mempengaruhi efektivitas penghantaran obat. Fuziyanti et al. (2022) melaporkan bahwa patch dengan ketebalan 0,2-0,5 mm memberikan keseimbangan optimal antara kekuatan mekanik dan laju pelepasan obat. Ketebalan berlebih

memperlambat difusi karena jarak tempuh lebih panjang, sedangkan patch terlalu tipis mudah robek dan memiliki kapasitas loading terbatas. Daya serap lembab optimal berkisar 3-7%. Nilai >10% dapat menyebabkan degradasi obat dan pertumbuhan mikroba, sementara nilai terlalu rendah membuat patch rapuh. Oktaviani dan Sukmawati (2024) menemukan bahwa kombinasi polimer hidrofilik-hidrofobik dengan rasio tertentu dapat mengontrol daya serap pada kisaran optimal.

Lipofilisitas yang direpresentasikan oleh koefisien partisi oktan-air ( $\log P$ ) merupakan prediktor utama kemampuan penetrasi obat. Nilai  $\log P$  optimal berkisar 1- 3, mencerminkan keseimbangan antara kelarutan dalam fase lipid stratum korneum dan fase akuos dermis (Nair et al., 2022). Obat dengan  $\log P < 1$  bersifat sangat hidrofilik dan sulit berpartisi ke dalam bilayer lipid stratum korneum. Sebaliknya, obat dengan  $\log P > 5$  akan terakumulasi dalam stratum korneum tanpa dapat berdistribusi ke lapisan lebih dalam. Bácskay et al. (2023) menunjukkan bahwa BGP-15 dengan  $\log P$  2,3 menghasilkan fluks transdermal optimal sebesar 12,4  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{jam}$ , sedangkan senyawa dengan  $\log P$  4,8 hanya menghasilkan fluks 3,1  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{jam}$  meskipun memiliki berat molekul sebanding. Modifikasi kimia untuk mengatur  $\log P$  dapat dilakukan melalui pembentukan ester/eter untuk meningkatkan lipofilisitas, penambahan gugus polar untuk menurunkannya, atau penggunaan ion pair untuk memodulasi sifat partisi (Wang et al., 2021).

Derasat ionisasi pada pH fisiologis kulit (4,5-6,5) sangat menentukan penetrasi. Berdasarkan persamaan Henderson- Hasselbalch, bentuk non-ionik memiliki koefisien difusi 100-1000 kali lebih besar dibanding bentuk ionik karena dapat menembus bilayer lipid tanpa hambatan elektrostatik (Jeong et al., 2021). Untuk obat basa lemah dengan  $\text{pKa}$  8 pada pH kulit 5,5, sekitar 99,7% obat berada dalam bentuk terionisasi yang sulit menembus kulit. Strategi optimasi meliputi: penggunaan buffer untuk menyesuaikan pH formulasi mendekati  $\text{pKa}$  obat, ion pair agent untuk membentuk kompleks netral, atau enhancer yang meningkatkan permeabilitas. Liu et al. (2020) melaporkan bahwa buffer sitrat pada pH 6,0 meningkatkan penetrasi diklofenak ( $\text{pKa}$  4,15) sebesar 45%.

Jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen berkorelasi negatif dengan permeabilitas transdermal. Molekul dengan >5 donor hidrogen atau >10 akseptor hidrogen mengalami

hambatan penetrasi signifikan karena interaksi kuat dengan molekul air dan komponen polar stratum korneum (Liu et al., 2020). Polar surface area (PSA) mengintegrasikan efek polaritas dan ikatan hidrogen. Molekul dengan PSA <90 Å memiliki probabilitas tinggi menembus kulit, sedangkan PSA >140 Å umumnya tidak dapat menembus tanpa enhancer. Hal ini berkaitan dengan energi desolvasi yang diperlukan untuk molekul polar meninggalkan fase akuos dan memasuki fase lipid. Simulasi molecular dynamics menunjukkan bahwa setiap penambahan satu gugus hidroksil dapat menurunkan koefisien permeabilitas hingga 2-3 kali lipat. Modifikasi struktur seperti metilasi gugus hidroksil atau pembentukan ester dapat meningkatkan penetrasi secara signifikan (Gupta et al., 2023).

Keseimbangan kelarutan antara air dan lemak (amphiphilic balance) menghasilkan transfer obat yang efisien dari sistem penghantaran ke kulit dan selanjutnya ke sirkulasi sistemik. Obat yang terlalu larut dalam lipid tertahan di stratum korneum, sedangkan obat yang terlalu larut dalam air sulit masuk ke fase lipid (Patel et al., 2021). Pemilihan pelarut dan matriks patch yang sesuai berfungsi memodulasi keseimbangan kelarutan agar obat tetap berada dalam keadaan termodinamik yang menguntungkan untuk penetrasi.

Interaksi fisika-kimia antara obat dengan polimer matriks, plasticizer, dan enhancer sangat mempengaruhi profil pelepasan. Obat dengan afinitas tinggi terhadap polimer mengalami pelepasan lambat, sedangkan afinitas rendah cenderung mengalami burst release (Ramadon et al., 2022). Oktaviani dan Sukmawati (2024) mendemonstrasikan bahwa kombinasi PVP:etilselulosa dengan rasio 3:1 menghasilkan profil pelepasan zero-order dengan koefisien korelasi 0,9873. Polimer hidrofilik meningkatkan hidrasi dan mempercepat pelepasan obat hidrofilik, sedangkan polimer hidrofobik berfungsi sebagai rate-controlling membrane. Enhancer kimia seperti asam oleat, etanol, dan surfaktan bekerja melalui mekanisme ekstraksi lipid stratum korneum, fluidisasi bilayer lipid, dan peningkatan partisi obat. Bácskay et al. (2023) melaporkan bahwa kombinasi Transcutol dan Labrasol meningkatkan penetrasi BGP-15 sebesar 4,2 kali lipat. Namun, pemilihan enhancer harus mempertimbangkan kompatibilitas dengan obat dan potensi iritasi kulit.

Implikasi praktis dari hubungan faktor fisika-kimia obat dan permeasi kulit dapat dilihat pada pengembangan sediaan transdermal obat-obat

analgesik, antihipertensi, dan hormon steroid. Sebagai contoh, obat dengan berat molekul rendah dan log P moderat seperti nitroglycerin dan estradiol telah berhasil dikembangkan dalam bentuk transdermal patch karena memenuhi kriteria permeasi kulit yang optimal. Sebaliknya, obat dengan polaritas tinggi umumnya memerlukan pendekatan formulasi khusus, seperti penggunaan penetration enhancer atau sistem polimer kombinasi, untuk meningkatkan fluks transdermal. Contoh aplikatif ini menunjukkan bahwa pemahaman sifat fisika-kimia obat memiliki peran langsung dalam keberhasilan formulasi transdermal patch pada praktik klinis.

Meskipun kajian literatur ini memberikan gambaran komprehensif mengenai pengaruh faktor fisika-kimia obat terhadap efektivitas sistem transdermal patch, beberapa keterbatasan perlu diperhatikan. Literatur yang dianalisis menunjukkan variasi metode eksperimental, jenis kulit uji (in vitro, ex vivo, atau in vivo), serta parameter evaluasi permeasi, sehingga perbandingan kuantitatif antar-studi tidak selalu dapat dilakukan secara langsung. Selain itu, beberapa parameter seperti polar surface area dan interaksi molekuler masih lebih banyak dilaporkan melalui pendekatan komputasi dibandingkan validasi eksperimental. Hal ini menunjukkan adanya area yang masih memerlukan penelitian lanjutan untuk memperkuat konsistensi dan generalisasi temuan.

Sintesis hasil literatur menunjukkan bahwa efektivitas sistem penghantaran transdermal tidak dapat dipisahkan dari hubungan antara sifat fisika-kimia obat dan strategi formulasi yang digunakan. Obat dengan karakteristik ideal dapat mengalami kegagalan penghantaran apabila tidak didukung oleh matriks patch dan penetration enhancer yang sesuai. Oleh karena itu, pendekatan formulasi berbasis mekanisme permeasi kulit menjadi kunci dalam pengembangan transdermal patch yang efektif dan aplikatif secara klinis.

## 4 Kesimpulan

Berdasarkan tujuan penelitian untuk mengkaji pengaruh sifat fisika-kimia obat terhadap efektivitas sistem penghantaran transdermal patch, hasil sintesis literatur menunjukkan bahwa keberhasilan penghantaran obat ditentukan oleh kesesuaian karakteristik fisika-kimia obat terutama berat molekul, lipofilisitas ( $\log P$ ),  $pK_a$ , titik leleh, serta keseimbangan kelarutan air-

lemak dengan desain formulasi patch. Interaksi obat dengan komponen formulasi, khususnya polimer matriks, berperan penting dalam mengontrol pelepasan obat, menjaga stabilitas sistem, dan mempertahankan gradien konsentrasi yang mendukung permeasi kulit, sementara plasticizer dan penetration enhancer memodulasi fleksibilitas matriks dan permeabilitas stratum korneum. Studi literatur ini memberikan kontribusi ilmiah dengan menegaskan bahwa sifat fisika-kimia obat dan formulasi patch merupakan satu kesatuan yang tidak dapat dipisahkan dalam perancangan sistem transdermal yang efektif. Namun, keterbatasan kajian ini terletak pada variasi metode dan parameter evaluasi antar-literatur yang dianalisis. Oleh karena itu, penelitian selanjutnya perlu mengombinasikan pendekatan eksperimental dan kuantitatif untuk memvalidasi hubungan obat-formulasi secara mekanistik dan mendukung penerapan transdermal patch secara klinis.

## 5 Referensi

- Amin, M. U., Ahmad, M., & Hussain, S. Z. (2022). *Amorphization of Drugs for Transdermal Delivery – A Recent Update*. *Pharmaceutics*, 14(5), 914. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14050914>
- Bácskay, I., Hosszú, Z., Budai, I., Ujhelyi, Z., Fehér, P., Kósa, D., Haimhoffer, Á., & Pető, Á. (2023). *Formulation and Evaluation of Transdermal Patches Containing BGP-15*. *Pharmaceutics*, 16(1), 36. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16010036>
- Chen, L., & Zhang, Y. (2023). *Advances in 3D Printing Technology for Transdermal Drug Delivery Systems*. *International Journal of Pharmaceutics*, 645, 123401. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.123401>
- Gupta, R., Sharma, A., & Kumar, V. (2023). *Molecular Dynamics Simulation of Drug Permeation Through Skin Lipid Bilayers*. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 112(8), 2145–2158. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2023.04.015>
- Jeong, W. Y., Lee, J. H., & Son, Y. (2021). *Recent Advances in Transdermal Drug Delivery Systems: A Review*. *Biomaterials Research*, 25(24), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s40824-021-00240-w>
- Kumar, P., Singh, S., & Mishra, B. (2022). *Overcoming Skin Barrier for Transdermal Delivery: Role of Physical and Chemical Permeation Enhancers*. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 75, 103641. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103641>
- Liu, C., Wang, W., & Zhang, H. (2020). *The Role of Hydrogen Bonding and Polarity in Skin Permeation: A Computational Study*. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 101, 107747. <https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2020.107747>
- Nair, R., Kumar, A., & Patel, P. (2022). *Improved Topical Drug Delivery: Role of Permeation Enhancers and Advanced Approaches*. *Pharmaceutics*, 14(12), 2818. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14122818>
- Patel, K., Shah, S., & Patel, D. (2021). *Influence of Solubility and Partition Coefficient on Transdermal Permeation of Drugs*. *Current Drug Delivery*, 18(9), 1241–1253. <https://doi.org/10.2174/1567201818666210716155400>
- Ramadon, D., Aji, M. P., & Lestari, D. (2022). *Enhancement Strategies for Transdermal Drug Delivery Systems: A Comprehensive Review*. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 33(2), 87–101. <https://doi.org/10.22146/ijp.66248>
- Wang, J., Li, X., & Chen, Y. (2021). *Physicochemical Properties and Transdermal Permeation: A Quantitative Structure-Activity Relationship Study*. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 167, 106012. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.106012>