

P-ISSN: 2774-4574 ; E-ISSN: 363-4582
TRILOGI, 6(4), Okt-Desember 2025 (150-159)
©2025 Lembaga Penerbitan, Penelitian,
dan Pengabdian kepada Masyarakat (LP3M)
Universitas Nurul Jadid Paiton Probolinggo
DOI: [10.33650/trilogi.v6i4.13277](https://doi.org/10.33650/trilogi.v6i4.13277)



Kajian Literatur Optimalisasi Sistem Transdermal Patch untuk Terapi Antinyeri

Aulia Setia Putri

Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah
auliasetiaputri05@gmail.com

Ayumi Tresna Laksmi Putri

Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah
ayumitresnalaksmiputri@gmail.com

Bilqis Vanessa Zattaniya

Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah
bilqiszattaniya@gmail.com

Deshita Putri Nurrisma

Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah
deshitaputri26@gmail.com

Ryan Hidayat

Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah
ryanhidayat120204@gmail.com

Saiful Rizal

Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah
sflrizal0705@gmail.com

Dwintha Lestari

Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah
dwinthalestari@umbandung.ac.id

Abstract

Pain therapy requires a drug delivery system capable of maintaining a stable analgesic effect with minimal adverse effects; therefore, transdermal patch systems represent a promising alternative. This literature review aims to analyze optimization strategies of transdermal patches to enhance the effectiveness of pain therapy. The method employed was a systematic narrative literature review of articles published between 2015 and 2025, retrieved from Google Scholar, PubMed, ScienceDirect, and MDPI databases. Article selection was conducted based on relevance to formulation, evaluation, and effectiveness of transdermal patches for analgesic therapy, resulting in a total of 18 articles included in the analysis. Comparative synthesis of the literature identified three main pillars of optimization: the use of natural active compounds with analgesic and anti-inflammatory potential, the application of chemical penetration enhancers (CPEs), and the implementation of physical enhancement technologies. Active compounds such as piperine and flavonoids demonstrated good compatibility within patch systems, while CPEs such as sodium lauryl sulfate and propylene glycol were reported to increase drug permeation by approximately 2–5 times compared to formulations without enhancers. Physical technologies, including microneedles,

sonophoresis, and iontophoresis, were selected for their ability to mechanically reduce the barrier function of the stratum corneum, thereby supporting controlled drug release and producing a stable pharmacokinetic profile characterized by gradual release and maintenance of drug concentrations within the therapeutic range. Although the findings indicate that integrating these three optimization pillars may enhance analgesic effectiveness and patient adherence, this review is limited by the predominance of preclinical studies and methodological heterogeneity. Therefore, further validation through large-scale clinical trials is required to support the achievement of transdermal patch optimization in clinical pain management.

Keywords: Analgesic; Formulation Optimization; Microneedle; Natural Ingredients; Penetration Enhancer; Transdermal Patch.

Abstrak

Terapi nyeri memerlukan sistem penghantaran obat yang mampu mempertahankan efek analgesik secara stabil dengan efek samping minimal, sehingga sistem transdermal patch menjadi alternatif yang potensial. Kajian literatur ini bertujuan untuk menganalisis strategi optimalisasi transdermal patch dalam meningkatkan efektivitas terapi antinyeri. Metode yang digunakan adalah studi literatur sistematis naratif terhadap artikel yang dipublikasikan pada periode 2015–2025 dan diperoleh dari database Google Scholar, PubMed, ScienceDirect, dan MDPI. Proses seleksi dilakukan berdasarkan kesesuaian topik formulasi, evaluasi, dan efektivitas transdermal patch antinyeri, sehingga diperoleh sebanyak 18 artikel yang dianalisis. Sintesis literatur dilakukan secara komparatif dan menghasilkan tiga pilar utama optimalisasi, yaitu penggunaan bahan aktif alam dengan potensi analgesik dan antiinflamasi, pemanfaatan chemical penetration enhancer (CPE), serta penerapan teknologi fisik. Bahan aktif seperti piperin dan flavonoid menunjukkan kompatibilitas yang baik dalam sistem patch, sementara penggunaan CPE seperti natrium lauril sulfat dan propilenglikol dilaporkan mampu meningkatkan permeasi obat sekitar 2–5 kali dibandingkan formulasi tanpa enhancer. Penerapan teknologi fisik, termasuk microneedle, sonoforesis, dan iontoforesis, dipilih karena kemampuannya menurunkan hambatan stratum korneum secara mekanis, sehingga mendukung pelepasan obat yang lebih terkontrol dan menghasilkan profil farmakokinetik yang stabil, ditandai oleh pelepasan bertahap dan pemeliharaan kadar obat dalam rentang terapeutik. Meskipun hasil kajian menunjukkan potensi integrasi ketiga pilar tersebut dalam meningkatkan efektivitas terapi antinyeri dan kepatuhan pasien, kajian ini memiliki keterbatasan karena sebagian besar data masih bersumber dari studi pra-klinis dengan variasi metode evaluasi, sehingga diperlukan validasi lebih lanjut melalui uji klinis untuk mendukung pencapaian tujuan optimalisasi transdermal patch dalam praktik klinis.

Katakunci: Antinyeri; Bahan Alam; Microneedle; Optimalisasi Formulasi; Penetration Enhancer; Transdermal Patch.

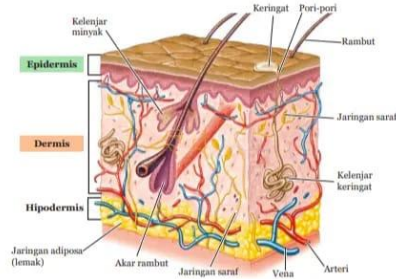
1 Pendahuluan

Nyeri merupakan kondisi klinis yang banyak dialami dan sering memerlukan penanganan jangka pendek maupun jangka panjang dengan efektivitas yang stabil serta efek samping minimal. Terapi antinyeri konvensional yang diberikan melalui rute oral masih menghadapi berbagai keterbatasan, seperti metabolisme lintas pertama di hati dan risiko iritasi saluran cerna, sementara rute parenteral bersifat invasif dan kurang nyaman bagi pasien. Kondisi tersebut mendorong perlunya sistem penghantaran obat alternatif yang lebih aman, efektif, dan nyaman, khususnya untuk terapi nyeri kronis. Dalam konteks ini, sistem penghantaran obat transdermal (transdermal drug

delivery, TDD) dipandang sebagai pendekatan yang menjanjikan karena mampu meningkatkan kepatuhan pasien melalui pelepasan obat yang lebih terkontrol (Swaney dan Kalan, 2021).

Kulit sebagai organ terluar tubuh memiliki peran penting dalam sistem penghantaran obat secara transdermal. Lapisan terluar epidermis, yaitu stratum korneum (SC), berfungsi sebagai penghalang utama terhadap penetrasi zat asing, termasuk obat. Struktur SC yang tersusun atas korneosit dan matriks lipid antarsel menjadikannya sangat selektif terhadap molekul yang dapat menembus kulit. Oleh karena itu, meskipun kulit menawarkan keunggulan sebagai jalur penghantaran obat yang non-invasif dan

menghindari metabolisme lintas pertama, keberadaan SC menjadi tantangan utama dalam penerapan TTD (Nurmesa dkk., 2019).



Gambar 1. Struktur kulit.

Patch transdermal merupakan salah satu bentuk sistem TDD yang dirancang untuk melepaskan obat secara terkontrol ke dalam sirkulasi sistemik melalui kulit. Sistem ini menawarkan sejumlah keunggulan, antara lain kemudahan penggunaan, kenyamanan, serta kemampuan mempertahankan kadar obat dalam rentang terapeutik. Dalam terapi antinyeri, karakteristik tersebut menjadi sangat relevan karena nyeri, terutama nyeri kronis, memerlukan penghantaran obat yang stabil dan berkelanjutan untuk mencapai efek analgesik yang optimal tanpa meningkatkan risiko efek samping (Sharma, 2021). Patch transdermal merupakan sistem Meskipun demikian, penerapan patch transdermal masih terbatas pada obat-obat dengan karakteristik fisikokimia tertentu, karena SC secara alami membatasi difusi molekul obat. Oleh sebab itu, berbagai strategi telah dikembangkan untuk meningkatkan penetrasi obat melalui kulit, baik melalui pendekatan kimia seperti penggunaan *chemical penetration enhancer* (CPE), maupun pendekatan fisik yang bertujuan memodifikasi sifat penghalang SC. Strategi-strategi tersebut menjadi kunci dalam optimalisasi sistem patch transdermal agar lebih efektif digunakan dalam terapi antinyeri (Hao, 2017).

Meskipun sejumlah penelitian telah melaporkan pengembangan patch transdermal untuk terapi antinyeri, sebagian besar studi masih menitikberatkan pada satu pendekatan optimalisasi secara terpisah, baik dari sisi bahan aktif, penggunaan *penetration enhancer*, maupun teknologi penghantaran. Kajian yang menganalisis integrasi berbagai strategi tersebut secara komprehensif masih terbatas. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengkaji dan

menganalisis secara sistematis berbagai strategi optimalisasi sistem transdermal patch dalam meningkatkan efektivitas terapi antinyeri serta potensi penerapannya dalam praktik klinis..

2 Metode

Penelitian ini merupakan studi literatur sistematis naratif yang bertujuan menganalisis strategi optimalisasi sistem transdermal patch dalam terapi antinyeri. Proses pencarian literatur dilakukan secara sistematis melalui database elektronik Google Scholar, PubMed, ScienceDirect, dan MDPI terhadap artikel yang dipublikasikan pada periode 2015–2025. Kata kunci yang digunakan meliputi *transdermal patch*, *pain therapy*, *analgesic*, *penetration enhancer*, dan *physical enhancement technology*, baik dalam bahasa Indonesia maupun bahasa Inggris.

Seleksi artikel dilakukan mengikuti alur *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Tahapan seleksi meliputi identifikasi artikel awal dari database, penyaringan judul dan abstrak, penilaian kelayakan teks penuh, serta penetapan artikel akhir yang dianalisis. Kriteria inklusi meliputi artikel penelitian dan artikel tinjauan yang membahas formulasi, evaluasi, mekanisme peningkatan permeasi, atau efektivitas transdermal patch untuk terapi antinyeri. Adapun kriteria eksklusi meliputi artikel duplikat, artikel yang tidak relevan dengan topik antinyeri, artikel non-ilmiah, serta publikasi yang tidak tersedia dalam teks lengkap. Berdasarkan proses seleksi tersebut, diperoleh total 6 yang memenuhi kriteria dan dianalisis lebih lanjut. Alur seleksi artikel disajikan dalam bentuk diagram PRISMA.

Data dari artikel terpilih diekstraksi secara sistematis meliputi jenis bahan aktif, penggunaan *chemical penetration enhancer*, teknologi fisik yang diterapkan, serta temuan utama terkait efektivitas penghantaran obat. Analisis data dilakukan menggunakan metode *content analysis* melalui proses pengodean (*coding*) dan kategorisasi tematik. Hasil-hasil penelitian dikelompokkan ke dalam tiga tema utama (tiga pilar), yaitu bahan aktif, enhancer kimia, dan teknologi fisik, untuk mengidentifikasi pola, kesamaan, dan perbedaan temuan antar studi.

Untuk menjaga validitas dan reliabilitas data, seleksi dan analisis artikel dilakukan secara konsisten berdasarkan kriteria yang telah ditetapkan sejak awal. Interpretasi hasil didasarkan pada perbandingan lintas studi dan penggunaan sumber primer yang bereputasi. Selain itu, hanya artikel yang dipublikasikan dalam jurnal ilmiah dan melalui proses *peer review* yang

disertakan, sehingga kredibilitas data dan kesimpulan yang dihasilkan dapat dipertanggungjawabkan.

3 Hasil dan Diskusi

Bagian ini menyajikan hasil sintesis literatur terkait strategi optimalisasi sistem transdermal patch dalam terapi antinyeri. Data yang disajikan merupakan ringkasan temuan utama dari artikel terpilih yang dianalisis, meliputi jenis bahan aktif, pendekatan peningkatan penetrasi, teknologi penghantaran yang digunakan, serta hasil efektivitas sistem transdermal patch. Penyajian data dalam bentuk tabel bertujuan untuk memberikan gambaran komparatif yang jelas dan sistematis antar penelitian.

Tabel 1. Ringkasan Hasil Kajian Literatur Sistem Transdermal Patch untuk Terapi Antinyeri

No.	Fokus Studi	Pilar Dominan	Temuan Utama	Referensi
1.	Patch ekstrak <i>Piper nigrum</i>	Bahan aktif + CPE	Bahan aktif herbal kompatibel dengan matriks patch; penggunaan CPE tidak mengganggu stabilitas fisik sediaan	Lucia dkk, 2021
2.	Patch naproksen natrium berbasis HPMC/PVP	Bahan aktif	Biji pepaya (<i>Carica papaya</i> L.) mengandung berbagai senyawa metabolit sekunder, salah satunya flavonoid yang memiliki aktivitas sebagai antioksidan. Ekstrak etanol dari biji pepaya diformulasikan dalam bentuk patch transdermal untuk menghindari efek lintas pertama (first pass effect) serta mempertahankan ketersediaan obat dalam plasma. Karena flavonoid memiliki kelarutan yang	Viqi & dwi, 2021

rendah, pembuatan dalam bentuk patch transdermal juga bertujuan untuk meningkatkan bioavailabilitas. Penelitian ini dilakukan untuk menentukan konsentrasi HPMC yang mampu menghasilkan sediaan dengan stabilitas fisik yang optimal serta menilai pengaruh variasi konsentrasi HPMC terhadap kestabilan fisik patch transdermal yang dihasilkan.

3	Patch transdermal ekstrak daun belimbing wuluh	Bahan aktif	Daun belimbing wuluh diketahui memiliki aktivitas antipiretik karena mengandung senyawa flavonoid, terpenoid, dan steroid. Dalam penelitian ini, bentuk sediaan yang dipilih adalah patch transdermal karena dapat mengatur pelepasan obat secara terkontrol, menghindari metabolisme lintas pertama (first pass metabolism), serta mencegah terjadinya iritasi pada saluran pencernaan. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengevaluasi efek antipiretik dari daun belimbing wuluh yang diformulasik	Disa dkk, 2024
---	--	-------------	---	----------------

an dalam patch transdermal dengan dua variasi konsentrasi ekstrak, yakni 0,5% dan 1%. Ekstraksi daun dilakukan menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 96%, kemudian hasil ekstrak diformulasikan menjadi dua jenis patch transdermal. Pengujian sifat fisik sediaan meliputi uji organoleptik, keseragaman bobot, pH, ketebalan, daya tahan lipatan, serta kemampuan menyerap kelembapan. Uji aktivitas antipiretik dilakukan pada hewan uji mencit yang telah diinduksi dengan ragi brewer, dan hasil pengamatan dianalisis menggunakan metode statistik *Analysis of Variance* (ANOVA). Berdasarkan hasil pengujian, patch transdermal ekstrak daun belimbing wuluh telah memenuhi persyaratan mutu fisik. Selain itu, baik formula dengan konsentrasi ekstrak 0,5% maupun 1% menunjukkan efek antipiretik, meskipun formula dengan konsentrasi 1%

menghasilkan efek penurunan suhu tubuh yang lebih tinggi dibandingkan formula 0,5%.

4.	Strategi <i>permeation enhancer</i> transdermal	Teknologi fiisk (sonoforensis)	Pada metode ini digunakan frekuensi rendah dengan tujuan untuk meminimalkan efek samping yang mungkin terjadi. Saat ultrasound diaplikasikan, sebagian energi yang dipancarkan akan diserap oleh jaringan tubuh. Penyerapan energi ini dapat menyebabkan peningkatan suhu pada jaringan, yang besarnya bergantung pada intensitas energi ultrasound yang diberikan serta kemampuan tubuh dalam mengalirkan panas melalui sirkulasi darah. Kenaikan suhu tersebut menghasilkan efek yang dikenal sebagai <i>resultan</i> , yaitu peningkatan permeabilitas kulit akibat bertambahnya difusivitas pada lapisan kulit.	H. Marwah et al., 2016
----	---	--------------------------------	---	------------------------

5.	<i>Dissolving microneedle (DMN)</i>	Teknologi fisik	Terjadinya peningkatan permease yang disebabkan oleh didapatkan meningkatnya fluiditas lipid ini dikarenakan suhu panas yang berasal dari naiknya temperatur. Adapun pembuluh darah subkutan yang disebut vasodilatasi bertujuan untuk melihat respon homeostasis dengan melihat naik atau tidaknya temperatur yang telah diberikan juga peranan pentingnya dari naiknya permeasi obat ini menuju bagian kulit.	Annisa V, 2020	kulit yang berfungsi sebagai jalur masuk bagi obat. Melalui metode ini, penghantaran obat, termasuk yang bersifat hidrofilik, dapat dilakukan secara lebih efektif.
6.	Penghantaran transdermal berbasis radiofrekuensi	Teknologi fisik	Berdasarkan hasil tersebut, diduga adanya keterlibatan jarum atau elektroda yang secara langsung menembus kulit dan diaplikasikan menggunakan arus bolak-balik dengan frekuensi tinggi (sekitar 100 kHz). Mekanisme kerjanya dimulai dari penempelan mikroelektroda pada permukaan kulit, yang kemudian menimbulkan proses ablasi akibat panas yang dihasilkan oleh energi radiofrekuensi. Proses ini menyebabkan terbentuknya pori-pori mikro pada	Z. Alkilani et al, 2015	Temuan Lucia dkk. (2021) dapat diposisikan dalam kerangka pilar pertama dan kedua optimalisasi sistem transdermal patch, yaitu pemilihan bahan aktif dan penggunaan <i>chemical penetration enhancer</i> (CPE). Ekstrak etanol buah <i>Piper nigrum</i> L. sebagai bahan aktif menunjukkan kompatibilitas yang baik dengan matriks patch, yang tercermin dari karakteristik fisik sediaan yang stabil dan memenuhi standar mutu transdermal. Patch yang dihasilkan memiliki tekstur halus, warna seragam, tidak mengalami kerutan maupun aerasi, serta tingkat kejernihan yang baik, yang merupakan prasyarat penting bagi kenyamanan penggunaan dan keberterimaan sediaan. Dari sisi pilar kedua, penggunaan CPE seperti natrium lauril sulfat, Tween 80, dan isopropil miristat tidak menunjukkan dampak negatif terhadap stabilitas fisik patch. Ketahanan lipat yang melebihi 300 kali serta kadar air dalam rentang 2,9–7,36% menunjukkan bahwa penambahan CPE tidak mengganggu integritas matriks sediaan. Secara konseptual, masing-masing enhancer memiliki mekanisme yang berbeda dalam meningkatkan permeasi obat. Natrium lauril sulfat bekerja dengan mendisrupsi struktur lipid stratum korneum sehingga meningkatkan difusivitas obat, sementara Tween 80 berperan sebagai surfaktan non-ionik yang meningkatkan kelarutan obat dan memfasilitasi difusi melalui matriks lipid. Isopropil miristat, di sisi lain, meningkatkan fluiditas lipid kulit melalui mekanisme pelarutan lipid antarsel, yang relatif lebih lembut dibandingkan surfaktan ionik.

Perbandingan mekanisme tersebut menunjukkan bahwa efektivitas enhancer tidak hanya ditentukan oleh kemampuan meningkatkan permeasi, tetapi juga oleh tingkat kompatibilitasnya terhadap matriks patch dan potensi iritasi kulit. Enhancer dengan mekanisme agresif dapat meningkatkan permeasi secara signifikan, namun berisiko menurunkan stabilitas fisik atau tolerabilitas sediaan, sedangkan enhancer yang bekerja melalui peningkatan fluiditas lipid cenderung lebih aman untuk penggunaan jangka panjang. Oleh karena itu, hasil Lucia dkk. (2021) menegaskan bahwa keberhasilan sistem transdermal patch bergantung pada keseimbangan antara efektivitas enhancer dan stabilitas sediaan. Meskipun penelitian ini belum mengintegrasikan pilar ketiga berupa teknologi fisik, temuan tersebut menjadi landasan penting bahwa optimalisasi berbasis bahan aktif dan CPE merupakan prasyarat sebelum pendekatan teknologi fisik diterapkan dalam pengembangan patch transdermal antinyeri.

Lebih lanjut, uji aktivitas analgesik menggunakan metode geliat pada mencit yang diinduksi asam asetat menunjukkan bahwa patch ekstrak *Piper nigrum* L. memberikan efek penghilang nyeri yang signifikan, terutama pada formula dengan tambahan enhancer. Formula dengan natrium lauril sulfat 5% menunjukkan penurunan geliat paling cepat dan efektif, diikuti Tween 80 dan isopropil miristat, dibandingkan patch tanpa enhancer. Efek analgesik tertinggi diamati pada menit ke-120 hingga 180, menandakan bahwa enhancer anionik seperti natrium lauril sulfat memiliki kemampuan unggul dalam meningkatkan penetrasi piperin melalui kulit. Mekanismenya diduga terkait dengan interaksi kuat antara enhancer dan lipid pada stratum korneum, yang memperluas permeabilitas kulit (Jantar et al., 2018). Meskipun onset kerja patch lebih lambat dibandingkan parasetamol oral yang mulai bereaksi pada menit ke-30, pola pelepasan obat yang lebih lambat dan stabil menjadikannya cocok untuk terapi pemeliharaan jangka panjang (Yamamoto et al., 2017). Hasil ini menegaskan bahwa patch transdermal dapat menjadi alternatif yang menjanjikan dalam terapi antinyeri kronis, karena mampu menjaga kadar obat dalam tubuh secara konstan. Selain itu, pengukuran jumlah makrofag dari cairan peritoneal mencit menunjukkan bahwa patch mampu mengurangi infiltrasi makrofag secara signifikan, setara dengan efek parasetamol oral. Hal ini menandakan bahwa piperin memiliki aktivitas antiinflamasi melalui penghambatan enzim COX

dan 5-lipoxygenase (Saleem et al., 2019). Dengan demikian, penelitian ini menegaskan bahwa sistem patch transdermal berbasis bahan alam dapat menjadi alternatif yang aman, efektif, dan ramah lingkungan untuk terapi antinyeri.

Sementara itu, Vigi dan Dwi (2021) meneliti formulasi patch transdermal dari ekstrak biji pepaya yang diperoleh melalui metode maserasi menggunakan etanol 95%. Metode ini terbukti efektif mengekstraksi senyawa flavonoid yang berperan sebagai antioksidan kuat tanpa mengalami degradasi panas. Rendemen ekstrak mencapai 6,17%, sesuai dengan standar untuk ekstrak kental, yang menunjukkan efisiensi tinggi proses ekstraksi. Formulasi patch menggunakan polimer HPMC dengan propilenglikol sebagai enhancer dan plasticizer, etanol sebagai pelarut, serta corrigent melati untuk menutupi aroma khas ekstrak. Hasil evaluasi menunjukkan patch memiliki penampilan fisik stabil dengan warna coklat, tekstur halus, dan aroma yang menyenangkan. Nilai pH patch stabil pada kisaran 6, aman untuk kulit, serta menunjukkan ketahanan lipat tinggi (hingga 600 kali pada konsentrasi tertinggi), menandakan fleksibilitas dan daya tahan baik. Uji keseragaman bobot dan ketebalan yang konsisten memperlihatkan kualitas produksi yang baik, sementara daya serap kelembapan yang cukup tinggi tetap dapat dikontrol untuk menjaga elastisitas patch. Secara keseluruhan, konsentrasi HPMC 1% terbukti menghasilkan stabilitas fisik terbaik, memperlihatkan bahwa optimasi komposisi polimer dan enhancer merupakan langkah penting dalam pengembangan sediaan patch herbal yang efektif dan aman. Hasil ini menunjukkan relevansi langsung dengan upaya optimalisasi sistem penghantaran obat transdermal untuk terapi antinyeri, karena menunjukkan bagaimana formulasi dan komposisi memengaruhi kestabilan serta efektivitas penghantaran zat aktif melalui kulit.

Selanjutnya, Disa dkk. (2024) melaporkan bahwa ekstraksi daun belimbing wuluh menggunakan metode maserasi etanol 70% menghasilkan rendemen ekstrak sebesar 14,59%, yang sesuai dengan standar ekstrak kental. Senyawa aktif utama yang diperoleh, seperti flavonoid, terpenoid, dan steroid, diketahui berperan sebagai antipiretik dan antiinflamasi. Evaluasi fisik patch transdermal yang diformulasikan dengan ekstrak ini menunjukkan stabilitas yang baik—mulai dari penampilan organoleptik, pH netral, ketebalan di bawah 1 mm, hingga daya tahan lipatan di atas 300 kali. Daya serap kelembapan yang rendah (<10%) juga

mendukung stabilitas penyimpanan. Uji aktivitas antipiretik pada mencit memperlihatkan bahwa patch dengan konsentrasi 0,5% dan 1% mampu menurunkan suhu tubuh secara signifikan, dengan efek maksimal pada menit ke-180. Mekanisme kerja flavonoid dalam ekstrak diyakini melalui penghambatan enzim siklooksigenase, yang menekan produksi prostaglandin penyebab demam (Suwertayasa et al., 2013). Dibandingkan dengan paracetamol oral, patch ini menawarkan efek lebih aman dengan pelepasan obat yang terkendali dan tanpa risiko iritasi lambung. Temuan ini memperkuat gagasan bahwa pengembangan patch berbasis bahan alam dapat menjadi solusi inovatif untuk terapi nyeri dan inflamasi secara topikal.

Dalam konteks yang lebih luas, H. Marwah et al. (2016) menekankan pentingnya sistem penghantaran transdermal sebagai alternatif pengobatan modern, mengingat sekitar 74% obat saat ini masih diberikan secara oral dengan berbagai keterbatasan seperti degradasi di saluran pencernaan dan efek first-pass di hati. Melalui sistem transdermal, obat dapat diserap langsung ke sirkulasi darah secara perlahan dan terkontrol. Faktor-faktor seperti ukuran molekul, koefisien partisi, dan kondisi kulit sangat memengaruhi keberhasilan penetrasi obat. Untuk mengoptimalkan penghantaran, berbagai pendekatan dikembangkan, seperti penggunaan enhancer kimia (misalnya asam oleat dan terpen), teknik listrik (iontophoresis), dan inovasi fisik seperti microneedle arrays serta sonophoresis. Pendekatan-pendekatan ini tidak hanya meningkatkan absorpsi obat, tetapi juga menekan efek samping sistemik dan meningkatkan kenyamanan pasien, yang sangat relevan bagi terapi antinyeri kronis (Jantar et al., 2018; Yamamoto et al., 2017).

Temuan Annisa (2020) serta Alkilani et al. (2015) merepresentasikan pilar ketiga dalam kerangka optimalisasi sistem transdermal patch, yaitu penerapan teknologi fisik sebagai strategi untuk mengatasi keterbatasan penetrasi obat melalui stratum korneum. Berbeda dengan pilar pertama (bahan aktif) yang berfokus pada potensi farmakologis senyawa, serta pilar kedua (chemical penetration enhancer/CPE) yang bekerja melalui modifikasi kimia matriks kulit, teknologi fisik meningkatkan permeasi obat melalui mekanisme mekanik, listrik, atau termal yang bersifat langsung dan terkontrol.

Teknologi microneedle, khususnya *dissolving microneedle* (DMN), bekerja dengan membentuk mikrokanal sementara pada kulit sehingga memungkinkan penghantaran obat, termasuk

makromolekul, tanpa menimbulkan rasa nyeri atau kerusakan jaringan permanen. Keunggulan utama DMN terletak pada sifatnya yang biodegradable dan kemampuannya melarut di dalam kulit, sehingga meminimalkan risiko limbah tajam dan meningkatkan keamanan penggunaan. Secara analitis, mekanisme ini berbeda dari CPE yang mengandalkan gangguan lipid stratum korneum, karena microneedle secara fisik menurunkan resistensi difusi obat melalui kulit (Donnelly et al., 2015; Leone et al., 2017).

Pendekatan fisik lain seperti iontophoresis dan sonophoresis meningkatkan permeasi obat melalui mekanisme elektromekanik dan energi ultrasonik. Iontophoresis memanfaatkan medan listrik untuk mendorong molekul bermuatan melintasi kulit, sedangkan sonophoresis meningkatkan permeabilitas kulit melalui efek termal dan kavitasi. Dibandingkan CPE, kedua metode ini menawarkan keunggulan berupa kontrol dosis yang lebih presisi dan efek yang bersifat reversibel, meskipun memerlukan perangkat tambahan dalam aplikasinya (Alkilani et al., 2015).

Secara sintesis, ketiga pilar optimalisasi—pemilihan bahan aktif dengan aktivitas analgesik dan antiinflamasi, penggunaan CPE yang kompatibel secara fisik, serta penerapan teknologi fisik—tidak berdiri sendiri, melainkan saling melengkapi dalam meningkatkan efektivitas sistem transdermal patch. Integrasi ketiga pendekatan tersebut memungkinkan sistem penghantaran obat yang lebih efisien, aman, dan berorientasi pada kebutuhan klinis terapi antinyeri jangka panjang, sehingga transdermal patch tidak hanya dipandang sebagai inovasi formulasi, tetapi sebagai strategi terapeutik komprehensif.

Meskipun berbagai penelitian yang direview menunjukkan potensi yang menjanjikan dalam pengembangan patch transdermal antinyeri, sejumlah keterbatasan metodologis masih perlu dicermati secara kritis. Sebagian besar penelitian berbasis bahan aktif herbal, seperti *Piper nigrum*, biji pepaya, dan daun belimbing wuluh, masih terbatas pada pengujian skala laboratorium dengan ukuran sampel yang relatif kecil serta dominasi uji pra-klinis, sehingga generalisasi hasil terhadap kondisi klinis manusia masih belum dapat dilakukan secara langsung. Selain itu, variasi metode evaluasi permeasi dan efektivitas antinyeri antar penelitian menyulitkan perbandingan kuantitatif secara langsung, khususnya terkait besaran peningkatan permeasi atau durasi efek terapeutik. Pada penelitian yang melibatkan *chemical penetration enhancer*, fokus evaluasi sering kali masih terbatas pada stabilitas

fisik sediaan, sementara aspek keamanan jangka panjang dan potensi iritasi kulit belum dieksplorasi secara komprehensif.

Di sisi lain, penelitian yang mengkaji teknologi fisik seperti microneedle, sonoforesis, dan iontoforesis umumnya menunjukkan peningkatan permeasi yang signifikan, namun sebagian besar masih dilakukan dalam kondisi eksperimental terkontrol dan belum secara spesifik dikombinasikan dengan formulasi herbal antinyeri. Hal ini menunjukkan adanya kesenjangan antara pengembangan bahan aktif herbal dan penerapan teknologi fisik sebagai sistem penghantaran. Oleh karena itu, integrasi ketiga pilar—bahan aktif, *chemical penetration enhancer*, dan teknologi fisik—menjadi aspek krusial dalam optimalisasi patch transdermal untuk terapi antinyeri. Pendekatan terpadu diharapkan tidak hanya meningkatkan efisiensi permeasi obat, tetapi juga menghasilkan profil farmakokinetik yang lebih terkendali, stabilitas sediaan yang baik, serta keamanan penggunaan jangka panjang. Dengan demikian, kajian ini menegaskan bahwa optimalisasi sistem transdermal patch untuk terapi antinyeri memerlukan sinergi antarstrategi, sekaligus mendorong penelitian lanjutan yang lebih komprehensif dan berorientasi pada aplikasi klinis.

4 Kesimpulan

Berdasarkan berbagai penelitian, sistem transdermal patch terbukti efektif sebagai metode penghantaran obat untuk terapi antinyeri, karena mampu memberikan efek analgesik dan antiinflamasi yang stabil dan terkontrol. Namun, sebagian besar studi menggunakan sampel terbatas atau model pra-klinis, sehingga generalisasi ke pasien manusia masih terbatas. Optimalisasi kinerja patch dapat dicapai melalui pemilihan polimer dan enhancer yang tepat—seperti natrium lauril sulfat, propilenglikol, atau HPMC—serta penerapan teknologi penghantaran modern seperti microneedle dan iontophoresis yang meningkatkan permeabilitas kulit tanpa menimbulkan efek samping signifikan. Kajian ini menekankan bahwa strategi material dan teknologi penghantaran merupakan kunci untuk meningkatkan efektivitas obat, kenyamanan, dan kepatuhan pasien. Meski demikian, uji klinis berskala besar tetap diperlukan untuk memastikan keamanan dan efektivitas penggunaan jangka panjang, sehingga kontribusi ilmiah dari penelitian ini terletak pada panduan optimalisasi patch transdermal untuk terapi antinyeri.

5 Referensi

- Alkilani, A. Z., McCrudden, M. T. C., & Donnelly, R. F. (2015). Transdermal drug delivery: Innovative pharmaceutical developments based on disruption of the barrier properties of the stratum corneum. *Pharmaceutics*, 7(4), 438–470. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics7040438>
- Annisa, N. (2020). Formulasi patch transdermal naproxen natrium dengan variasi polimer HPMC dan PVP. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 12(3), 145–152.
- Disa, F. A., Rizqi, A. M., & Fitriyah, S. N. (2024). Formulasi patch transdermal ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum*) sebagai antinyeri alami. *Cendekia Utama Jurnal Farmasi*, 8(1), 21–28.
- Donnelly, R. F., Singh, T. R. R., Morrow, D. I. J., Woolfson, A. D. (2015). Microneedle-mediated transdermal and intradermal drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 92, 1–27. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.01.008>
- Hao, Y., Li, W., Zhou, X., Yang, F., & Qian, Z. (2017). Microneedles-based transdermal drug delivery systems: A review. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 13(12), 1581–1597. <https://doi.org/10.1166/jbn.2017.2473>
- Hendriati, L., et al. (2021). Optimalisasi sistem penghantaran obat transdermal dalam terapi nyeri kronis: Tinjauan konsep dan inovasi terbaru. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*, 7(2), 112–120.
- Jantarat, C., Sirathanarun, P., Boonmee, S., Meechoosin, W., & Wangpittaya, H. (2018). Effect of piperine on skin permeation of curcumin from a bacterially derived cellulose-composite double-layer membrane for transdermal curcumin delivery. *Scientia Pharmaceutica*, 86(3), 39. <https://doi.org/10.3390/scipharm86030039>
- Kahraman, E., Kaykın, M., Sahin Bektay, H., & Güngör, S. (2019). Recent advances on topical application of ceramides to restore barrier function of skin. *Cosmetics*, 6(4), 52. <https://doi.org/10.3390/cosmetics6040052>

- Leone, M., Mönkäre, J., Bouwstra, J. A., & Kersten, G. (2017). Dissolving microneedle patches for dermal vaccination. *Pharmaceutical Research*, 34(10), 2223–2240. <https://doi.org/10.1007/s11095-017-2223-2>
- Marwah, H., Garg, T., Goyal, A. K., & Rath, G. (2016). Permeation enhancer strategies in transdermal drug delivery. *Drug Delivery*, 23(2), 564–578. <https://doi.org/10.3109/10717544.2014.935532>
- Nurmesa, Adi, & Najihudin, A. (2019). Formulasi dan evaluasi stabilitas fisik patch transdermal alkaloid nikotin daun tembakau (*Nicotiana tabacum* Linn.) dengan variasi polimer dan asam oleat. *Jurnal Penelitian Farmasi Herbal*, 2(1), 1–8.
- Richard, C., Cassel, S., & Blanzat, M. (2021). Vesicular systems for dermal and transdermal drug delivery. *RSC Advances*, 11, 442–451. <https://doi.org/10.1039/D0RA08595F>
- Saleem, M., Deal, B., Nehl, E., Janjic, J. M., & Pollock, J. A. (2019). Nanomedicine-driven neuropathic pain relief in a rat model is associated with macrophage polarity and mast cell activation. *Acta Neuropathologica Communications*, 7(1), 108. <https://doi.org/10.1186/s40478-019-0762-6>
- Sharma, G., Alle, M., Chakraborty, C., & Kim, J. C. (2021). Strategies for transdermal drug delivery against bone disorders: A preclinical and clinical update. *Journal of Controlled Release*, 336, 375–395. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.06.014>
- St Clair-Jones, A., Prignano, F., Goncalves, J., Paul, M., & Sewerin, P. (2020). Understanding and minimising injection-site pain following subcutaneous administration of biologics: A narrative review. *Rheumatology and Therapy*, 7(4), 741–757. <https://doi.org/10.1007/s40744-020-00233-1>
- Suwertayasa, I. M. P., Bodhy, I. G. N. K., & Edy, S. (2013). Uji antipiretik ekstrak etanol daun tembelekan (*Lantana camara* L.) pada tikus putih jantan galur Wistar. *Jurnal Farmasi Ilmiah*, 2(3), 46–52.
- Swaney, M. H., & Kalan, L. R. (2021). Living in your skin: Microbes, molecules, and mechanisms. *Infection and Immunity*, 89(4), e00695–20. <https://doi.org/10.1128/IAI.00695-20>
- Wardani, V. K., & Saryanti, D. (2021). Formulasi transdermal patch ekstrak etanol biji pepaya (*Carica papaya* L.) dengan basis hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *SMED Journal*, 4(1), 34–44. <https://doi.org/10.13057/smj.v4i1.43613>
- Wojciech, L. (2018). Transdermal and topical drug administration in the treatment of pain. *Molecules*, 23(3), 681. <https://doi.org/10.3390/molecules23030681>
- Woo, W.-M. (2019). Skin structure and biology. In C. Xu, X. Wang, & M. Pramanik (Eds.), *Imaging technologies and transdermal delivery in skin disorders* (pp. 1–14). Wiley-VCH. <https://doi.org/10.1002/9783527812737.ch1>
- Yamamoto, S., Karashima, M., Arai, Y., Tohyama, K., & Amano, N. (2017). Prediction of human pharmacokinetic profile after transdermal drug application using excised human skin. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 106(9), 2787–2794. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.04.064>