

Literature Review: Formulasi Nanovesicle Deformable Untuk Transdermal

Taufik Hidayat*, Rifqi Nabil Athollah, Ilham Alifiar

Program Studi Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada, Tasikmalaya, Indonesia

*Corresponding author: taufikhidayat@universitas-bth.ac.id

Abstract

Background: Transdermal drug delivery had offered several well-recognized advantages, including avoidance of first-pass hepatic metabolism, maintenance of steady plasma drug concentrations, reduction of dosing frequency, and improvement of patient compliance. Despite these benefits, its broader application had been significantly limited by the stratum corneum, which functioned as the primary barrier to drug permeation and restricted the delivery of many therapeutic agents, particularly those with unfavorable physicochemical properties. **Objective:** This literature review aims to comprehensively examine the development of deformable nanovesicle formulations for transdermal drug delivery during the period 2015–2025, with particular emphasis on the formulation, penetration mechanism, effectiveness, and enhancement of the effectiveness of deformable nanovesicles for transdermal delivery over conventional dosage forms. **Methods:** A systematic literature search was conducted using PubMed and Google Scholar databases by applying relevant keywords related to deformable nanovesicles, including transfersomes, ethosomes, transethosomes, and transdermal drug delivery systems. Peer-reviewed research articles published in English within the defined timeframe were critically analyzed and synthesized. **Results:** The reviewed studies demonstrated that deformable nanovesicles possessed high elasticity and deformability, enabling them to penetrate through intercorneocyte pathways of the stratum corneum without causing irreversible disruption of skin integrity. This unique property resulted in enhanced drug permeation, increased skin deposition, and improved bioavailability when compared to conventional vesicular systems. Key formulation parameters, such as lipid composition, type and concentration of edge activators or ethanol, particle size, zeta potential, and drug entrapment efficiency, were identified as critical factors influencing vesicle stability, penetration efficiency, and overall system performance. Numerous studies reported significantly improved therapeutic efficacy of various drugs, including anti-inflammatory, antifungal, antihypertensive, and anticancer agents, when delivered using deformable nanovesicle-based systems. **Conclusion:** Deformable nanovesicles showed strong potential as effective, non-invasive, and versatile transdermal drug delivery systems. However, challenges related to formulation stability, possible skin irritation, production complexity, scalability, and cost highlighted the need for further formulation optimization and in-depth evaluation to facilitate successful clinical translation and commercial application.

Keywords: drug delivery system, nanovesicle deformabel, transdermal.

Abstrak

Latar Belakang: Pemberian obat *transdermal* telah menawarkan beberapa keuntungan yang diakui dengan baik, termasuk menghindari metabolisme hati lintas pertama, mempertahankan konsentrasi obat plasma yang stabil, mengurangi frekuensi pemberian dosis, dan meningkatkan kepatuhan pasien. Terlepas dari manfaat ini, penerapannya yang lebih luas telah sangat dibatasi oleh *stratum korneum*, yang berfungsi sebagai penghalang utama permeasi obat dan membatasi pemberian banyak agen terapeutik, terutama yang memiliki sifat fisikokimia yang tidak menguntungkan. **Tujuan:** Tinjauan literatur ini bertujuan untuk secara komprehensif meneliti perkembangan formulasi *nanovesikel* yang dapat berubah bentuk untuk pemberian obat *transdermal* selama periode 2015–2025, dengan penekanan khusus pada formulasi, mekanisme penetrasi, efektivitas, serta peningkatan efektivitas nanovesikula deformable untuk transdermal dengan sediaan biasa. **Metode:** Pencarian literatur sistematis dilakukan menggunakan basis data PubMed dan Google Scholar dengan menerapkan kata kunci yang relevan terkait dengan nanovesikel yang dapat berubah bentuk, termasuk transfersom, etosom, transetosom, dan sistem pemberian obat transdermal. Artikel penelitian yang ditinjau sejawar yang diterbitkan dalam bahasa Inggris dalam jangka waktu yang ditentukan dianalisis dan disintesis secara kritis. **Hasil:** Studi yang ditinjau menunjukkan bahwa nanovesikel yang dapat berubah bentuk

memiliki elastisitas dan kemampuan berubah bentuk yang tinggi, sehingga memungkinkan mereka untuk menembus jalur interkorneosit stratum korneum tanpa menyebabkan gangguan permanen pada integritas kulit. Sifat unik ini menghasilkan peningkatan permeasi obat, peningkatan deposisi pada kulit, dan peningkatan bioavailabilitas dibandingkan dengan sistem vesikel konvensional. Parameter formulasi utama, seperti komposisi lipid, jenis dan konsentrasi aktivator tepi atau etanol, ukuran partikel, potensial zeta, dan efisiensi pemerangkapan obat, diidentifikasi sebagai faktor kritis yang memengaruhi stabilitas vesikel, efisiensi penetrasi, dan kinerja sistem secara keseluruhan. Banyak penelitian melaporkan peningkatan efektivitas terapeutik yang signifikan dari berbagai obat, termasuk agen antiinflamasi, antijamur, antihipertensi, dan antikanker, ketika diberikan menggunakan sistem berbasis nanovesikel yang dapat berubah bentuk. **Kesimpulan:** Nanovesikel yang dapat berubah bentuk menunjukkan potensi yang kuat sebagai sistem penghantaran obat transdermal yang efektif, non-invasif, dan serbaguna. Namun, tantangan terkait stabilitas formulasi, kemungkinan iritasi kulit, kompleksitas produksi, skalabilitas, dan biaya menyoroti perlunya optimasi formulasi lebih lanjut dan evaluasi mendalam untuk memfasilitasi translasi klinis dan aplikasi komersial yang sukses.

Kata kunci: *drug delivery system, nanovesicle deformable, transdermal*

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Sistem pengiriman obat yang melalui kulit, atau yang dikenal sebagai *Transdermal drug delivery system* (TDDS), memiliki sejumlah kelebihan. Di antara kemampuan tersebut adalah menghindari metabolisme hati pertama, menyediakan pelepasan obat yang teratur, serta meningkatkan kepatuhan pasien. Namun, terdapat tantangan besar yang perlu dihadapi. (Akl, M. A, 2024)

Pengembangan "nanovesicle deformable", yaitu vesikel fosfolipid yang sangat fleksibel seperti *ethosome*, *transethosome*, dan *transfersome*, didorong oleh upaya untuk melewati hambatan oleh stratum korneum sebagai penghalang utama penetrasi obat. Dengan menambah aktivator tepi, seperti surfaktan rantai pendek, modulus elastisitas membran berkurang. Ini memungkinkan vesikel mengecil hingga 5–10 kali diameter awal dan masuk ke pori antarkorneosit tanpa pecah. Studi prapilot menunjukkan bahwa *transfersome* memiliki kemampuan untuk mengangkut molekul hidrofilik berukuran besar, seperti peptida dan asam nukleat, melalui kulit dengan fluks yang lebih besar hingga 2 - 9 kali lipat dibandingkan liposom biasa. (Namrata, 2023)

Selama sepuluh tahun terakhir (2015–2025), banyak publikasi yang berkaitan dengan pembuatan dan evaluasi nanovesikula deformabel. Penekanan utama diberikan pada komponen penting seperti komposisi lipid, rasio edge activator, ukuran partikel, muatan permukaan, metode hidrasi, dan evaluasi in-vitro deformabilitas dan permeasi. Analisis bibliometrik tidak hanya menunjukkan tren penelitian yang terus berkembang dan kemungkinan besar translasi klinik yang signifikan, tetapi juga mengungkap berbagai metodologi, yang membuat perbandingan langsung antar-studi menjadi sulit. (Touitou, E, 2024).

Oleh karena itu, berdasarkan latar belakang tersebut, penulis menyusun literature review untuk memetakan lanskap formulasi nanovesikula deformabel guna penghantaran transdermal, mengidentifikasi determinan keberhasilan, serta celah pengetahuan yang masih terbuka.

Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah :

- Untuk mengetahui apa itu nanovesikula deformable dan penghantaran formula nanovesikula deformable untuk transdermal.
- Untuk mengetahui efektivitas nanovesikula deformable untuk transdermal.
- Untuk mengetahui peningkatan efektivitas nanovesikula deformable untuk transdermal dengan sediaan biasa.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini berupa literatur ilmiah, artikel jurnal, buku referensi, dan dokumen resmi terkait Nanovesicle deformable untuk transdermal.

Alat

Alat yang digunakan mencakup komputer/laptop, perangkat lunak pengelola referensi (misalnya Mendeley), serta akses ke basis data ilmiah.

Metode

Penelusuran Literatur

Pencarian jurnal dilakukan dengan database seperti Google Scholar, PubMed, Science Direct. Penelusuran jurnal nasional menggunakan kata kunci "formula dan evaluasi, nanovesicle transdermal", sedangkan untuk jurnal internasional menggunakan kata kunci "formula and evaluation, nanovesicle deformable, nanovesicle transdermal".

Skrining Literatur

Jurnal penelitian yang telah terkumpul kemudian dilakukan skrining atau penyaringan yang bertujuan untuk memilih jurnal yang sesuai dengan topik yang akan diteliti. Adapun penyeleksian jurnal penelitian ini dilakukan berdasarkan kriteria inklusi dan eklusi yang telah ditetapkan.

Analisis Literatur

Setelah proses skrining dilakukan maka dapat diketahui jumlah jurnal yang memenuhi syarat untuk kemudian dilakukan analisis data. Bahan-bahan informasi serta data dari jurnal penelitian sebelumnya yang telah didapatkan kemudian dibaca, dicatat, dan diolah kembali.

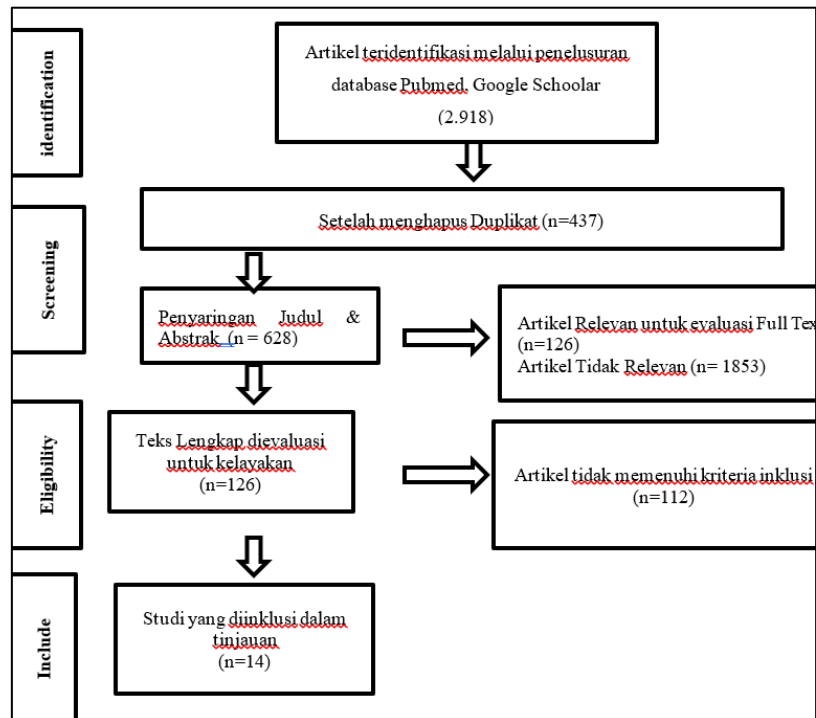
Penyajian Hasil Literatur

Menuliskan hasil ringkasan informasi yang diperoleh melalui analisis literatur untuk dicantumkan dalam laporan hasil penelitian. Hasil analisis disampaikan dalam bentuk tabel yang meliputi nama penulis jurnal, judul jurnal, zat aktif, metode, formula, evaluasi, efektivitas, hasil penelitian jurnal dan tahun terbit jurnal.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan pencarian literatur, hasil penelusuran yang didapatkan lalu seleksi artikel dilakukan mengikuti alur PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), yang terdiri dari 4 tahap:

1. Identifikasi Sebanyak 2.918 artikel teridentifikasi dari hasil pencarian di berbagai database. Hasil pencarian 208 Pubmed, 2.710 Google Scholar.
2. Screening Setelah menghapus 437 artikel duplikat, tersisa 628 artikel yang disaring berdasarkan judul dan abstrak. Sebanyak 1.853 artikel dieliminasi karena tidak relevan.
3. Kelayakan(Eligibility) Sebanyak 126 artikel dibaca secara penuh. Dari jumlah tersebut, 108 artikel dikeluarkan karena tidak memenuhi kriteria inklusi.
4. Inklusi(Included) Sebanyak 14 artikel dimasukkan dalam analisis akhir dan dijadikan dasar pembahasan dalam kajian ini.



Gambar 1. Alur *PRISMA*
Tabel 1 : Metode Pembuatan

No	Metode & Produk Vesikel	Prinsip Dasar	Alur Pelaksanaan / Prosedur Kerja	Alasan Penggunaan & Keunggulan / Referensi
1	Thin-film Hydration (Liposom, Transfersom, Ethosom)	Pembentukan lapisan tipis lipid pada dinding labu dasar bulat melalui penguapan pelarut organik, yang kemudian dihidrasi dengan larutan berair untuk menghasilkan vesikel berstruktur bilayer.	- Melarutkan fosfolipid, surfaktan, dan obat dalam pelarut organik (kloroform + metanol). - Menguapkan pelarut dengan rotary evaporator (tekanan rendah) hingga terbentuk film lipid kering. - Menghidrasi lapisan lipid dengan buffer fosfat/larutan berair sambil diaduk/dirotasi. (Opsional) Sonikasi atau ekstrusi untuk	- Relatif sederhana, terstandarisasi, dan fleksibel untuk berbagai jenis lipid/surfaktan. - Efisiensi penjeratan obat baik (lipofilik & hidrofilik). - Menjaga stabilitas obat sensitif degradasi. - Fleksibel dimodifikasi (misal: penambahan edge activator).

			mengecilkan dan menghomogenkan ukuran vesikel.	
2	Cold Method (Ethosome, Transethosome)	Pencampuran komponen lipid, surfaktan, dan obat dalam medium organik (etanol) pada suhu kamar tanpa pemanasan tinggi untuk menjaga stabilitas zat aktif yang sensitif terhadap panas.	• Melarutkan obat dan fosfolipid dalam larutan etanol pada suhu ruang dengan pengadukan. • Menambahkan edge activator (sodium deoxycholate, Tween 80, atau Span 60). • Menambahkan air deionisasi secara bertahap hingga terbentuk nano vesikel. Menyimpan suspensi dalam wadah tertutup pada suhu rendah.	• Prosedur sangat sederhana dan tidak merusak obat akibat panas. • Ukuran vesikel kecil, distribusi homogen, dan efisiensi penyerapan tinggi. • Etanol & edge activator meningkatkan penetrasi melalui stratum korneum (efektif untuk aplikasi topikal/transdermal).
3	Thin Film Hydration – Sonication Method (Penetrosomes)	Penggabungan teknik thin-film hydration dengan tahap sonikasi menggunakan bath sonicator untuk memecah vesikel multilamellar besar menjadi vesikel unilamellar nanometrik.	• Melakukan prosedur dasar thin-film hydration hingga terbentuk suspensi vesikel awal. • Mensionikasi suspensi vesikel menggunakan bath sonicator selama durasi tertentu. Memecah vesikel multilamellar besar menjadi vesikel unilamellar berukuran nano.	• Vesikel jauh lebih kecil, homogen, dan presisi dibanding tanpa sonikasi. • Teknik relatif sederhana tanpa alat yang sangat kompleks. • Meningkatkan deformabilitas vesikel sehingga penetrasi ke stratum korneum lebih optimal.
4	Supercritical CO ₂ Assisted Process	Memanfaatkan sifat CO ₂ superkritis (di	• Mencampur larutan etanolik	• Proses kontinu, sangat terukur (scalable), dan

	(SuperSomes) (Liposom, Niosom, Transfersom)	atas T & P kritis) sebagai pelarut/ko-pelarut untuk menghasilkan gas-expanded liquid dan mentransformasi campuran menjadi vesikel nanometrik secara kontinu.	(lipid + surfaktan) dengan aliran CO ₂ superkritis dalam static mixer (membentuk gas-expanded liquid). • Mengalirkan campuran ke vessel pembentukan dan mengatomisasi larutan obat berair via nozzle mikro. • Kondisi dijaga presisi pada 100 bar dan 40 °C (pompa high-pressure & PID). Depresurisasi perlahan dan pemisahan etanol + CO ₂ hingga tersisa suspensi vesikel.	mengatasi kelemahan metode tradisional (batch). • Ukuran nanometrik homogen & efisiensi enkapsulasi sangat tinggi (>85%). • Ramah lingkungan (green technology) dan bebas residu pelarut berbahaya.
--	--	--	--	--

1. *Thin-film hydration*

Metode *thin-film hydration* merupakan salah satu teknik klasik yang banyak digunakan dalam pembuatan vesikel nanostruktur seperti liposom, transfersom, maupun ethosom. Prinsip dasar metode ini adalah pembentukan lapisan tipis lipid pada dinding labu dasar bulat melalui penguapan pelarut organik, yang kemudian dihidrasi dengan larutan berair untuk menghasilkan vesikel. Dengan cara ini, komponen lipid dapat tersusun membentuk bilayer yang mampu mengapsulasi obat baik yang bersifat lipofilik maupun hidrofilik (Jamadar et al., 2022).

Alur pelaksanaan metode *thin-film hydration* dimulai dengan melarutkan fosfolipid, surfaktan, dan obat dalam campuran pelarut organik seperti kloroform dan metanol. Campuran ini kemudian diuapkan menggunakan rotary evaporator pada tekanan rendah hingga terbentuk lapisan tipis lipid kering pada dinding labu. Selanjutnya, lapisan lipid tersebut dihidrasi dengan buffer fosfat atau larutan berair lain yang sesuai, sambil dilakukan pengadukan atau rotasi untuk memfasilitasi pembentukan vesikel. Proses ini sering dilanjutkan dengan sonikasi atau ekstrusi untuk mengecilkan ukuran vesikel dan memperoleh distribusi ukuran yang lebih homogen (Bhattacharyya et al 2022).

Alasan penggunaan metode *thin-film hydration* adalah karena teknik ini relatif sederhana, terstandarisasi, dan mampu menghasilkan vesikel dengan efisiensi penjeratan obat yang baik. Selain itu, metode ini fleksibel untuk berbagai jenis lipid dan surfaktan, serta dapat dimodifikasi sesuai kebutuhan formulasi, misalnya dengan penambahan edge activator untuk meningkatkan deformabilitas vesikel. Keunggulan lain adalah kemampuannya menjaga stabilitas obat yang

sensitif terhadap degradasi, sehingga banyak digunakan dalam penelitian pengembangan sistem penghantaran transdermal maupun topikal (Arora et al., 2020).

2. *cold method*

Metode *cold method* merupakan salah satu teknik yang banyak digunakan dalam formulasi vesikel lipid seperti ethosome maupun transethosome. Secara umum, metode ini didefinisikan sebagai proses pencampuran komponen lipid, surfaktan, dan obat dalam medium organik (misalnya etanol) pada suhu kamar tanpa memerlukan pemanasan tinggi. Dengan demikian, metode ini dianggap lebih sederhana dan mampu menjaga stabilitas senyawa aktif yang sensitif terhadap panas (Abdellatif et al., 2023).

Pelaksanaan metode *cold method* dimulai dengan melarutkan obat bersama fosfolipid dalam larutan etanol pada kondisi suhu ruang dengan pengadukan tertentu. Setelah homogen, ditambahkan air deionisasi secara bertahap untuk membentuk vesikel nano. Dalam formulasi transethosome, edge activator seperti sodium deoxycholate, Tween 80, atau Span 60 turut dicampurkan bersama komponen lipid dan obat untuk meningkatkan fleksibilitas vesikel. Suspensi yang terbentuk kemudian disimpan dalam wadah tertutup pada suhu rendah untuk menjaga kestabilan sebelum dilakukan karakterisasi lebih lanjut (Abdellatif et al., 2023).

Penggunaan metode *cold method* adalah karena teknik ini mampu menghasilkan vesikel dengan ukuran kecil, distribusi homogen, serta efisiensi penjerapan obat yang tinggi tanpa merusak struktur kimia obat akibat panas. Selain itu, penggunaan etanol dan edge activator dalam metode ini terbukti meningkatkan penetrasi obat melalui stratum korneum sehingga lebih efektif untuk aplikasi topikal. Dengan demikian, *cold method* menjadi pilihan yang tepat dalam pengembangan transethosomal gel untuk penghantaran obat seperti celecoxib pada terapi kanker kulit (Abdellatif et al., 2023).

3. *Thin Film Hydration–Sonication Method*

Penelitian oleh (Mehanna et al., 2015) menggunakan metode *Film Hydration–Sonication Method*, yang membedakannya dengan metode biasa adalah Untuk mendapatkan vesikel yang lebih kecil dan homogen, suspensi kemudian disonikasi menggunakan bath sonicator selama waktu tertentu. Proses ini menghasilkan vesikel unilamellar dengan ukuran nanometrik yang siap untuk dikarakterisasi lebih lanjut.

Perbedaan utama antara *thin-film hydration* tanpa sonikasi dan yang menggunakan sonikasi terletak pada ukuran dan homogenitas vesikel yang dihasilkan. Tanpa sonikasi, vesikel yang terbentuk cenderung berukuran besar, multilamellar, dan memiliki distribusi ukuran yang lebih lebar. Sebaliknya, dengan tambahan proses sonikasi, vesikel menjadi lebih kecil, homogen, dan lebih sesuai untuk aplikasi transdermal karena penetrasi ke lapisan kulit lebih optimal.

Penggunaan metode *Film Hydration–Sonication* adalah karena teknik ini relatif sederhana, tidak memerlukan peralatan kompleks, serta mampu menghasilkan vesikel dengan karakteristik fisikokimia yang diinginkan. Selain itu, metode ini terbukti efektif dalam meningkatkan deformabilitas vesikel sehingga obat dapat menembus stratum korneum dengan lebih baik. Oleh karena itu, metode ini menjadi pilihan utama dalam pengembangan sistem penghantaran transdermal berbasis nanovesikel seperti penetosomes untuk meningkatkan efektivitas terapi sekaligus mengurangi efek samping sistemik (Mehanna et al., 2015).

4. *Supercritical CO₂ assisted process*

Metode *Supercritical CO₂ assisted process* merupakan teknik inovatif yang digunakan untuk produksi vesikel nanometrik seperti liposom, niosom, dan dalam penelitian ini untuk pertama kalinya diaplikasikan pada transfersomes. Prinsip dasarnya adalah memanfaatkan sifat unik CO₂ dalam kondisi superkritis (di atas titik kritis tekanan dan suhu) yang mampu bertindak sebagai pelarut atau ko-pelarut, sehingga dapat menghasilkan sistem vesikular dengan ukuran terkontrol dan efisiensi enkapsulasi tinggi. Proses ini dikenal dengan nama *SuperSomes*, yang dikembangkan untuk mengatasi keterbatasan metode konvensional seperti thin film hydration,

sonikasi, atau ethanol injection yang cenderung batch, memakan waktu, dan sulit diskalakan (Squittieri et al., 2023).

Metode ini dimulai dengan pencampuran larutan etanolik yang mengandung fosfolipid dan surfaktan, kemudian dikontakkan dengan aliran CO₂ superkritis di dalam static mixer sehingga terbentuk *gas-expanded liquid*. Campuran ini dialirkan ke dalam vessel pembentukan vesikel, di mana larutan berair yang mengandung obat (misalnya asam askorbat) diatomisasi melalui nozzle berdiameter mikro. Setelah proses berlangsung, sistem didespressurisasi perlahan, dan campuran etanol + CO₂ dipisahkan sehingga tersisa suspensi transfersomes yang dapat dikoleksi. Proses ini dikendalikan dengan presisi menggunakan pompa bertekanan tinggi, termokopel, dan pengendali PID untuk menjaga kondisi operasi tetap stabil pada 100 bar dan 40 °C (Squittieri et al., 2023).

Penggunaan metode ini adalah karena SuperSomes mampu mengatasi berbagai keterbatasan teknik tradisional. Metode konvensional sering menghasilkan vesikel dengan ukuran tidak seragam, efisiensi enkapsulasi rendah, serta membutuhkan penggunaan pelarut organik yang berpotensi toksik. Sebaliknya, proses berbasis CO₂ superkritis memungkinkan produksi vesikel secara berlanjut, menghasilkan ukuran nanometrik yang homogen, serta efisiensi enkapsulasi tinggi (lebih dari 85% pada berbagai studi sebelumnya). Selain itu, metode ini ramah lingkungan karena CO₂ mudah dipisahkan dari sistem tanpa meninggalkan residu berbahaya, sehingga lebih aman untuk aplikasi farmasi dan kosmetik.

Tabel 2: Formulasi dan Karakteristik

No.	Formula	Ukuran Partikel nm	Zeta potential (mV)	Entrapment Efficiency (EE%)	Polydispersity Index (PDI)
1.	Resveratrol 200 mg + Sorbitan mono-oleate 6% + Soy phospholipid 75 mg + Sodium cholate 5 mg + Beeswax 4% + Soft paraffin 30% + Liquid paraffin 15% + Aquadest ad 100 ml	128 ± 9.23 nm	-23 mV	56.41 ± 2.45 %	0.132
	Resveratrol 200 mg + Sorbitan mono-oleate 6% + Soy phospholipid 85 mg + Sodium cholate 10 mg + Beeswax 4% + Soft paraffin 30% + Liquid paraffin 15% + Aquadest ad 100 ml	127 ± 6.90 nm	-23 mV	68.29 ± 4.23	0.132
	Resveratrol 200 mg + Sorbitan mono-oleate 6% + Soy phospholipid 95 mg + Sodium cholate 15 mg + Beeswax 4% + Soft paraffin 30% + Liquid paraffin 15% + Aquadest ad 100 ml	117 ± 5.07 nm	-23 mV	60.25 ± 3.12	0.132
2.	Tadalafil 60 mg + Labrafil 15% + Egg phosphatidylcholine 200 mg + Aquadest ad 100 ml	340 ± 11.93 nm	-4,2 mV	56.41 ± 2.45 %	0.41
	Tadalafil 60 mg + Tween 80 15% + Egg phosphatidylcholine 200 mg + Aquadest ad 100 ml	320 ± 20.34 nm	-2,9 mV	98.21 ± 0.52 %	0.30

	Tadalafil 60 mg + Span 80 20% + Egg phosphatidylcholine 200 mg + Aquadest ad 100 ml	320 ± 0.69 nm	-2,6 mV	98.15 ± 0.69 %	0.25
3.	Celecoxib (200 mg, vesikel) + Phospholipone 90G (300 mg) + Sodium deoxycholate 30 mg + Ethanol 30% v/v + HPMC 2.5% w/w (basis gel) + Aquadest ad 100 mL	75.9 ± 11.4	-44.7 ± 1.52	88.8 ± 7.2	0.7
	Celecoxib (200 mg, vesikel) + Phospholipone 90G (300 mg) + Span 60 10 mg + Ethanol 30% v/v + HPMC 2.5% w/w (basis gel) + Aquadest ad 100 mL	143.6 ± 11.8	-20.7 ± 0.58	89.4 ± 1.9	0.7
	Celecoxib (200 mg, vesikel) + Phospholipone 90G (300 mg) + Span 60 20 mg + Ethanol 30% v/v + HPMC 2.5% w/w (basis gel) + Aquadest ad 100 mL	138.5 ± 2.1	-19.3 ± 0.58	87.1 ± 2.0	0.4
4.	Ketoconazole (3 mg/ml) + Soya lecithin (30 mg/ml) + Span 80 (20%) + Etanol 40% v/v + Phosphate buffer pH 6.0 + Aquadest ad 100 mL	623.06	-36 (stabil)	79.92	0.592
	Ketoconazole (3 mg/ml) + Soya lecithin (30 mg/ml) + Span 80 (20%) + Etanol 20% v/v + Phosphate buffer pH 6.0 + Aquadest ad 100 mL	1100	-34 (stabil)	85.75	0.531
	Ketoconazole (3 mg/ml) + Soya lecithin (30 mg/ml) + Span 80 (10%) + Etanol 40% v/v + Phosphate buffer pH 6.0 + Aquadest ad 100 mL	629.33	-36 (stabil)	71.15	0.267
5.	Ascorbic acid (0.5 mg/mL, larutan air) + Phosphatidylcholine (2000 mg) + Span® 80 (500 mg, rasio 80:20) + Etanol (larutan 100 mL) + CO ₂ superkritik (100 bar, 40 °C) + Aquadest ad 100 mL	138 ± 55	-30.4 ± 2.4	96%	0.349
	Ascorbic acid (0.5 mg/mL, larutan air) + Phosphatidylcholine (3000 mg) + Span® 80 (750 mg, rasio 80:20) + Etanol (larutan 100 mL) + CO ₂ superkritik (100 bar, 40 °C) + Aquadest ad 100 mL	164 ± 51	-26.2 ± 2.4	94%	0.351
	Ascorbic acid (0.5 mg/mL, larutan air) + Phosphatidylcholine (2000 mg) + Span® 80 (222 mg, rasio	118 ± 48	-23.9 ± 3.9	92%	0.279

	90:10) + Etanol (larutan 100 mL) + CO ₂ superkritik (100 bar, 40 °C) + Aquadest ad 100 mL				
6.	Ascorbic acid (0.5 mg/mL, larutan air) + Phosphatidylcholine (2000 mg) + Span® 80 (500 mg, rasio 80:20) + Etanol (larutan 100 mL) + CO ₂ superkritik (100 bar, 40 °C) + Aquadest ad 100 mL	138 ± 55	-30.4 ± 2.4	96%	0.604
	Ascorbic acid (0.5 mg/mL, larutan air) + Phosphatidylcholine (3000 mg) + Span® 80 (750 mg, rasio 80:20) + Etanol (larutan 100 mL) + CO ₂ superkritik (100 bar, 40 °C) + Aquadest ad 100 mL	164 ± 51	-26.2 ± 2.4	94%	0.381
	Ascorbic acid (0.5 mg/mL, larutan air) + Phosphatidylcholine (2000 mg) + Span® 80 (222 mg, rasio 90:10) + Etanol (larutan 100 mL) + CO ₂ superkritik (100 bar, 40 °C) + Aquadest ad 100 mL	118 ± 48	-23.9 ± 3.9	92%	0.196
7.	Metformin HCL (600 mg) + Cholesterol (14 mg) + Span 60 (surfactant) + Sodium deoxycholate (14 mg, edge activator) + Methanol:Methylene chloride (1:2, pelarut) + Phosphate citrate buffer pH 4 ad 100 mL	198.64	44.2	94.21	0.422
	Metformin HCL (600 mg) + Cholesterol (14 mg) + Span 40 (surfactant) + Sodium deoxycholate (14 mg, edge activator) + Methanol:Methylene chloride (1:2, pelarut) + Phosphate citrate buffer pH 4 ad 100 mL	274	37.6	93.76	0.414
	Metformin HCL (600 mg) + Cholesterol (14 mg) + Span 60 (surfactant) + Sodium deoxycholate (8 mg, edge activator) + Methanol:Methylene chloride (1:2, pelarut) + Phosphate citrate buffer pH 4 ad 100 mL	237.68	40.9	79.49	0.325
8.	Deflazacort (10 mg) + Lecithin (60 mg) + Cholesterol (30 mg) + Span-60 (20 mg) + Tween-85 (0 mg) + Sodium cholate (0 mg) + Chloroform:Methanol	460.88	-54.51	75.03	0.258

	(1:1, 10 mL) + Phosphate buffer pH 5.5 ad 5 mL				
	Deflazacort (10 mg) + Lecithin (60 mg) + Cholesterol (30 mg) + Span-60 (30 mg) + Tween-85 (15 mg) + Sodium cholate (0 mg) + Chloroform:Methanol (1:1, 10 mL) + Phosphate buffer pH 5.5 ad 5 mL	346.20	-54.03	69.16	0.246
	Deflazacort (10 mg) + Lecithin (60 mg) + Cholesterol (30 mg) + Span-60 (30 mg) + Tween-85 (30 mg) + Sodium cholate (3.93 mg) + Chloroform:Methanol (1:1, 10 mL) + Phosphate buffer pH 5.5 ad 5 mL	219.64	-55.57	74.77	0.229
9.	Atorvastatin (100 mg) + Phospholipid (70 mg) + Surfactant (12.5% v/v) + Etanol (30% v/v) + PBS pH 7.4 ad 5 mL	200	-	63.37 ± 1.83	-
	Atorvastatin (100 mg) + Phospholipid (120 mg) + Surfactant (12.5% v/v) + Etanol (30% v/v) + PBS pH 7.4 ad 5 mL	250	-	81.22 ± 2.06	-
	Atorvastatin (100 mg) + Phospholipid (120 mg) + Surfactant (23.7% v/v) + Etanol (30% v/v) + PBS pH 7.4 ad 5 mL	158.00	-	80.14 ± 1.42	0.363
10.	Rosuvastatin calcium (10 mg) + Cetyl alcohol (20%) + Tween 80 (60%) + Clove oil (20%) + Chloroform:Methanol (2:1, 10 mL) + Distilled water ad 10 mL	168.7	-29.6	62.28	0.193
	Rosuvastatin calcium (10 mg) + Cetyl alcohol (26.66%) + Tween 80 (46.67%) + Clove oil (26.67%) + Chloroform:Methanol (2:1, 10 mL) + Distilled water ad 10 mL	171.1	-32.1	60.28	0.193
	Rosuvastatin calcium (10 mg) + Cetyl alcohol (20%) + Tween 80 (53.47%) + Clove oil (26.53%) + Chloroform:Methanol (2:1, 10 mL) + Distilled water ad 10 mL	150.7	-42.2	63.16	0.129
11.	Hydroquinone (1.5% w/v) + Phospholipon® 90G (750 mg) + Sodium cholate (150 mg) + Chloroform:Methanol (2:1, 10 mL) + PBS pH 5.5 ad 10 mL	204	-18.9	61.67	0.24
	Hydroquinone (1.5% w/v) + Phospholipon® 90G (950 mg) + Sodium cholate (150 mg) +	215	-14.0	70.21	0.25

12.	Chloroform:Methanol (2:1, 10 mL) + PBS pH 5.5 ad 10 mL				
	Hydroquinone (1.5% w/v) + Phospholipon® 90G (850 mg) + Sodium cholate (150 mg) + Chloroform:Methanol (2:1, 10 mL) + PBS pH 5.5 ad 10 mL	210	-15.1	67.61	0.19
	Agomelatine (25 mg) + Oleic acid (50 mg) + Span 60 (50 mg) + Brij® 56 (0 mg) + Cholesterol (50 mg) + Chloroform:Ethanol (3:1, 10 mL) + PBS pH 6.4 ad 5 mL	681.8	-58.8	81.84	-
	Agomelatine (25 mg) + Stearic acid (30 mg) + Span 80 (50 mg) + Brij® 56 (40 mg) + Cholesterol (50 mg) + Chloroform:Ethanol (3:1, 10 mL) + PBS pH 6.4 ad 5 mL	526.9	-57.25	77.37	-
13.	Agomelatine (25 mg) + Oleic acid (10 mg) + Span 80 (49.96 mg) + Brij® 56 (40 mg) + Cholesterol (48.28 mg) + Chloroform:Ethanol (3:1, 10 mL) + PBS pH 6.4 ad 5 mL	332.0	-58.43	75.32	-
	Fenoprofen calcium (50 mg) + Span 60 (200 mg) + Tween 60 (50 mg) + Cosolvent PEG 400 (2.5 mL) + Double-distilled water ad 25 mL	208.8 nm	-29.8 mV	14.02 %	-
	Fenoprofen calcium (50 mg) + Span 60 (200 mg) + Cremophor EL (50 mg) + Cosolvent Transcutol P (2.5 mL) + Double-distilled water ad 25 mL	837.0 nm	-29.8 mV	15.56 %	-
	Fenoprofen calcium (50 mg) + Span 60 (200 mg) + Tween 60 (50 mg) + Cosolvent Transcutol P (2.5 mL) + Double-distilled water ad 25 mL	536.1 nm	-29.8 mV	49.91 %	-
14.	Fluvastatin sodium (10 mg) + Span 80 (200 mg) + Tween 80 (20% w/w) + Phosphate buffer pH 7.4 ad 10 mL	220.53 nm	-	77.13 ± 2.26%	0.35
	Fluvastatin sodium (10 mg) + Span 80 (200 mg) + Tween 80 (20% w/w) + Sonication 5 min + Phosphate buffer pH 7.4 ad 10 mL	170 nm	-	46.77 ± 3.03%	0.33
	Fluvastatin sodium (10 mg) + Span 80 (200 mg) + Brij 35 (20% w/w) + Sonication 5 min + Phosphate buffer pH 7.4 ad 10 mL	167.83 nm	-	43.33 ± 3.06%	0.34

Aktivitas

Aktivitas Antiinflamasi

Aktivitas Inflamasi merupakan respon imun alami tubuh terhadap cedera atau infeksi. Pengobatan antiinflamasi melalui rute transdermal dapat mengurangi efek samping sistemik yang sering terjadi pada penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid oral.

1. Deflazacort (*Transfersome*)

Penelitian oleh (Ali et al., 2021) mengembangkan formulasi ultra-elastic nanovesicles (UENVs) yang dimuat dengan deflazacort (DFZ) untuk sediaan gel transdermal. Tujuan penelitian ini adalah menghindari efek samping gastrointestinal yang sering muncul pada terapi oral DFZ. Formulasi dibuat menggunakan metode thin-film hydration dengan kombinasi Span-60, Tween-85, sodium cholate, lecithin, dan kolesterol sebagai komponen utama vesikel.

Pada uji farmakokinetik, gel DFZ-UENVs menunjukkan bioavailabilitas relatif 137,27% dibandingkan sediaan oral, dengan waktu paruh lebih panjang (7,36 jam vs 2,41 jam). Hal ini menandakan adanya pelepasan obat yang lebih terkontrol dan peningkatan ketersediaan hayati melalui rute transdermal.

Meskipun hasilnya menunjukkan peningkatan signifikan dibandingkan gel DFZ bebas, efektivitas gel DFZ-UENVs masih perlu dibandingkan dengan standar terapi anti-inflamasi lain yang sudah mapan. Namun, penelitian ini menegaskan bahwa sediaan transdermal DFZ-UENVs berpotensi menjadi alternatif non-invasif yang lebih aman dan efektif dibandingkan rute oral.

2. Fenoprofen Kalsium (*Transfersome*)

Penelitian oleh (Farghaly et al., 2017) mengembangkan formulasi elastic nanovesicles (spanlastics) yang dimuat dengan fenoprofen kalsium (FPCa) untuk sediaan gel topikal. Tujuan penelitian ini adalah menghindari efek samping gastrointestinal yang sering muncul pada terapi oral FPCa serta meningkatkan penetrasi obat ke jaringan subkutan. Formulasi dibuat menggunakan metode thin-film hydration dengan kombinasi Span-60 dan Tween-60 sebagai edge activator, serta Transcutol P sebagai kosolven.

Pada uji permeasi kulit, gel FPCa-spanlastics menunjukkan peningkatan penetrasi dan pelepasan obat yang lebih konsisten dibandingkan gel FPCa konvensional. Hasil uji in vivo menggunakan model edema kaki tikus menunjukkan bahwa gel spanlastics memberikan efek anti-inflamasi tiga kali lebih tinggi dibandingkan gel konvensional setelah 24 jam, menandakan adanya pelepasan obat yang lebih terkontrol dan efek terapeutik yang lebih lama.

Meskipun hasilnya menunjukkan peningkatan signifikan dibandingkan gel FPCa bebas, efektivitas gel FPCa-spanlastics masih perlu dibandingkan dengan standar terapi anti-inflamasi lain yang sudah mapan. Namun, penelitian ini menegaskan bahwa sediaan topikal FPCa-spanlastics berpotensi menjadi alternatif non-invasif yang lebih aman dan efektif dibandingkan rute oral.

Aktivitas Antioksidan

Penggunaan *nanovesicle deformable transdermal* untuk antioksidan memberikan keuntungan sistem penghantaran obat inovatif, yang dirancang khusus untuk mengoptimalkan penyerapan antioksidan melalui kulit. Sistem ini terbukti efektif dalam mengatasi hambatan penetrasi kulit dan meningkatkan stabilitas serta bioavailabilitas antioksidan.

1. Resveratrol (*Transfersome*)

Penelitian oleh (Arora et al., 2020) mengevaluasi aktivitas antioksidan dari resveratrol yang dimuat dalam vesikel ultradeformable berbentuk krim untuk aplikasi topikal. Tujuan utama penelitian ini adalah

meningkatkan deposisi resveratrol ke lapisan kulit yang lebih dalam sehingga efek antioksidan dapat lebih optimal.

Hasil uji menunjukkan bahwa krim vesikular resveratrol mampu meningkatkan flux permeasi dan retensi obat di kulit secara signifikan dibandingkan krim konvensional. Tingkat deposisi resveratrol pada dermis mencapai lebih dari 70%, jauh lebih tinggi dibandingkan sediaan biasa yang hanya sekitar 14%. Hal ini menandakan adanya peningkatan kemampuan sistem vesikular dalam mempertahankan obat di lokasi target sehingga efek dermatologis dapat berlangsung lebih lama.

Selain itu, uji aktivitas antioksidan dengan metode DPPH memperlihatkan bahwa resveratrol dalam krim vesikular tetap mempertahankan kemampuan scavenging radikal bebas hingga lebih dari 90%, setara dengan larutan resveratrol murni. Temuan ini menegaskan bahwa proses enkapsulasi tidak menurunkan potensi antioksidan resveratrol.

Secara keseluruhan, penelitian ini menunjukkan bahwa penggunaan vesikel ultradeformable sebagai sistem penghantaran resveratrol mampu meningkatkan aktivitas antioksidan di kulit, memperpanjang retensi, dan berpotensi memberikan manfaat dermatologis yang lebih baik dibandingkan sediaan konvensional.

2. Asam Askorbat (*Transetosom*)

Penelitian oleh (Squittieri et al., 2023) melaporkan produksi transfersom antioksidan menggunakan proses supercritical CO₂ (SuperSomes) untuk aplikasi transdermal. Tujuan penelitian ini adalah meningkatkan kemampuan penetrasi kulit sekaligus mempertahankan aktivitas antioksidan asam askorbat.

Hasil karakterisasi menunjukkan bahwa transfersom yang dihasilkan menandakan vesikel yang stabil dan sesuai untuk penghantaran obat. Uji pelepasan memperlihatkan profil pelepasan asam askorbat yang terkontrol hingga 5 jam, terutama pada jumlah fosfatidilkolin yang lebih tinggi. Hal ini menunjukkan adanya kemampuan sistem untuk memperpanjang ketersediaan obat di lokasi target.

Efisiensi enkapsulasi mencapai 96%, menandakan hampir seluruh asam askorbat berhasil dimasukkan ke dalam vesikel. Lebih penting lagi, uji aktivitas antioksidan dengan metode DPPH menunjukkan kemampuan scavenging radikal bebas mendekati 100%, sehingga vesikel tidak hanya mempertahankan tetapi juga memaksimalkan potensi antioksidan asam askorbat.

Secara keseluruhan, penelitian ini membuktikan bahwa proses SuperSomes mampu menghasilkan transfersomes nanometrik yang stabil, dengan efisiensi enkapsulasi tinggi dan aktivitas antioksidan optimal. Hal ini menunjukkan potensi besar penggunaan transfersomes berbasis supercritical CO₂ sebagai sistem penghantaran transdermal untuk aplikasi farmasi maupun kosmetik, khususnya dalam terapi anti-aging berbasis asam askorbat.

Aktivitas Antikanker

Kanker merupakan penyakit serius akibat pertumbuhan sel tubuh yang abnormal dan tak terkendali, membentuk tumor (jinak atau ganas) yang bisa merusak jaringan normal dan menyebar ke bagian tubuh lain (metastasis) melalui darah atau sistem limfatik. Pengobatan kanker melalui rute transdermal dapat mengurangi efek samping sistemik yang sering terjadi pada penggunaan obat antikanker oral.

1. Celecoxib (*Transethosome*)

Penelitian oleh Abdellatif et al. (2023) mengevaluasi aktivitas antikanker dari celecoxib (CXB) yang dihantarkan melalui sistem transethosomal gel untuk terapi topikal pada kanker kulit. Tujuan utama penelitian ini adalah meningkatkan penetrasi obat ke jaringan tumor sekaligus mengurangi distribusi non-spesifik ke sel normal.

Hasil uji menunjukkan bahwa CXB-transethosomal gel mampu memberikan pelepasan obat yang terkontrol selama 24 jam dengan peningkatan permeasi melalui kulit dibandingkan gel CXB bebas. Uji sitotoksitas memperlihatkan bahwa gel CXB-transethosomal memiliki efek penghambatan pertumbuhan yang kuat pada sel kanker kulit (A431), namun relatif lebih aman terhadap sel kulit normal (BJ1).

Selain itu, analisis ekspresi gen menunjukkan penurunan signifikan pada gen CDKN2A di sel kanker, yang berkaitan dengan progresi tumor. Uji *comet assay* dan fragmentasi DNA juga mengonfirmasi adanya induksi apoptosis pada sel kanker setelah perlakuan dengan gel CXB-transethosomal.

Secara keseluruhan, penelitian ini menegaskan bahwa sistem transethosomal gel CXB tidak hanya meningkatkan penetrasi dan retensi obat di kulit, tetapi juga memperlihatkan aktivitas antikanker yang lebih selektif. Temuan ini menunjukkan potensi besar CXB-transethosomal gel sebagai agen kemoterapi topikal yang efektif dan lebih aman dibandingkan sediaan konvensional.

2. Rosuvastatin kalsium (*Transfersome*)

Penelitian oleh Elsayed et al. (2020) menekankan aktivitas antikanker dan peningkatan bioavailabilitas dari rosuvastatin (ROS) yang diantarkan melalui sistem nanovesikel elastis berbasis gel transdermal. Tujuan utama penelitian ini adalah mengatasi rendahnya ketersediaan hayati oral ROS sekaligus meminimalkan efek samping sistemik.

Hasil uji menunjukkan bahwa gel nanovesikel elastis mampu meningkatkan permeasi transdermal ROS lebih dari empat kali lipat dibandingkan sediaan gel obat bebas. Uji sitotoksitas pada sel kanker payudara (MCF-7) dan serviks (HeLa) memperlihatkan peningkatan efek antiproliferasi yang signifikan, dengan potensi sitotoksik mendekati efektivitas doxorubicin sebagai kontrol positif.

Selain itu, uji bioavailabilitas *in vivo* pada kelinci menunjukkan peningkatan konsentrasi plasma ROS lebih dari dua kali lipat dibandingkan gel obat bebas, dengan waktu paruh dan retensi obat yang lebih panjang. Hal ini menandakan pelepasan obat yang lebih terkontrol serta peningkatan konsentrasi terapeutik di lokasi target.

Secara keseluruhan, penelitian ini menegaskan bahwa sistem nanovesikel elastis berbasis gel transdermal tidak hanya meningkatkan ketersediaan hayati ROS, tetapi juga memperkuat aktivitas antikanker. Temuan ini menunjukkan potensi besar ROS-nanovesikel sebagai alternatif terapi transdermal yang lebih efektif dan aman dibandingkan rute oral konvensional.

Aktivitas Diabetes

Penggunaan *Nanovesicle deformable transdermal* untuk efek antidiabetes memberikan alternatif yang menarik karena dapat memberikan efek terapi yang stabil dan menghindari metabolisme *first-pass effect*.

1. Metformin hidroklorida (*Bilosome*)

Penelitian oleh Salem et al. (2022) menekankan aktivitas transdermal dari metformin HCl yang dimuat dalam sistem bilosom. Tujuan utama penelitian ini adalah mengurangi efek samping gastrointestinal yang sering muncul pada terapi oral metformin dengan menyediakan rute penghantaran alternatif melalui kulit.

Hasil uji menunjukkan bahwa bilosom metformin mampu meningkatkan permeasi obat secara signifikan dibandingkan larutan metformin bebas. Flux permeasi mencapai lebih dari 330 ng/cm²/jam, jauh lebih tinggi dibandingkan kontrol (154 ng/cm²/jam). Profil pelepasan obat juga menunjukkan pola biphasic: pelepasan cepat pada awal diikuti pelepasan lambat yang terkontrol hingga 24 jam, menandakan adanya kemampuan sistem untuk mempertahankan konsentrasi terapeutik lebih lama.

Selain itu, uji deformabilitas memperlihatkan nilai indeks elastisitas yang tinggi, menandakan vesikel mampu menembus pori kulit dengan fleksibilitas yang baik tanpa mengalami kerusakan. Analisis FTIR

dan TEM mengonfirmasi bahwa bilosom mempertahankan struktur stabil dan tidak mengalami interaksi kimia yang merusak antara komponen dan obat.

Secara keseluruhan, penelitian ini menegaskan bahwa bilosom metformin HCl memberikan peningkatan signifikan dalam permeasi transdermal, pelepasan obat yang lebih terkontrol, serta stabilitas vesikel yang baik. Temuan ini menunjukkan potensi besar bilosom sebagai sistem penghantaran transdermal metformin yang lebih aman dan efektif dibandingkan rute oral konvensional.

Aktivitas Herpes

reaktivasi virus herpes simpleks (HSV) yang tertidur di dalam tubuh, menyebabkan gejala muncul seperti lepuh berisi cairan, nyeri, gatal, dan kesemutan pada mulut atau area genital, serta dapat memicu gejala sistemik seperti demam dan lemas. Penggunaan *nanovesicle* untuk herpes memberikan alternatif yang nyaman terutama untuk pasien anak atau pasien yang tidak dapat minum obat oral.

1. Famciclovir (*Transfersom*)

Penelitian oleh Bhattacharyya et al. (2024) menekankan aktivitas terapeutik dari famciclovir yang diantarkan melalui sistem transferosomal gel untuk aplikasi transdermal. Tujuan utama penelitian ini adalah meningkatkan penetrasi obat ke lapisan kulit yang lebih dalam sekaligus mengurangi efek samping yang sering muncul pada pemberian oral.

Hasil uji menunjukkan bahwa transferosomal gel mampu meningkatkan permeasi famciclovir hingga 2,8 kali lipat dibandingkan gel obat bebas. Profil pelepasan obat juga lebih terkontrol dan berkelanjutan, sehingga konsentrasi terapeutik dapat dipertahankan lebih lama di lokasi target.

Analisis deposisi kulit memperlihatkan peningkatan signifikan akumulasi obat pada lapisan epidermis dan dermis, menandakan efektivitas sistem dalam mengantarkan famciclovir ke jaringan yang relevan. Uji histopatologi mengonfirmasi penetrasi vesikel hingga ke lapisan kulit yang lebih dalam tanpa menimbulkan iritasi atau sensitisasi.

Secara keseluruhan, penelitian ini menegaskan bahwa transferosomal gel famciclovir tidak hanya meningkatkan penetrasi dan retensi obat, tetapi juga memberikan efek terapeutik yang lebih baik dengan profil keamanan yang baik. Temuan ini menunjukkan potensi besar sistem transferosomal sebagai alternatif transdermal yang lebih efektif dan nyaman dibandingkan rute oral konvensional. (Bhattacharyya et al., 2024).

Aktivitas Antifungal

kemampuan untuk membunuh *fungisida* atau menghambat pertumbuhannya biasanya dengan cara merusak dinding sel, membran sel, atau mengganggu sintesis protein jamur, sehingga mencegah infeksi dan penyakit. Penggunaan *nanovesicle* transdermal untuk antifungal memberikan alternatif pengobatan yang dapat meningkatkan kepatuhan pasien dan menghindari efek samping.

1. Ketokonazole (*Transethosome*)

Penelitian oleh Nayak et al. (2020) menekankan aktivitas antifungal dari ketokonazol yang diantarkan melalui sistem transethosome. Tujuan utama penelitian ini adalah meningkatkan penetrasi obat melewati stratum korneum sehingga efek antifungal dapat lebih optimal.

Hasil uji *in vitro* menunjukkan bahwa transethosome ketokonazol mampu meningkatkan difusi obat dibandingkan liposom konvensional maupun larutan obat bebas. Uji *ex vivo* pada kulit tikus memperlihatkan peningkatan penetrasi dan retensi obat di jaringan kulit, menandakan efektivitas sistem dalam melewati hambatan kulit.

Selain itu, uji aktivitas antifungal terhadap *Candida albicans* menunjukkan zona hambat yang lebih luas (3,1 cm) dibandingkan liposom konvensional (1,4 cm) maupun sediaan komersial. Uji *in vivo* pada tikus Wistar albino yang diinduksi infeksi kulit memperlihatkan penurunan gejala klinis lebih cepat, dengan

skor infeksi yang lebih rendah serta jumlah koloni jamur yang berkurang signifikan setelah terapi dengan transethosome ketokonazol.

Secara keseluruhan, penelitian ini menegaskan bahwa transethosome ketokonazol tidak hanya meningkatkan penetrasi dan retensi obat di kulit, tetapi juga memperlihatkan aktivitas antifungal yang lebih kuat dibandingkan liposom konvensional maupun sediaan komersial. Temuan ini menunjukkan potensi besar transethosome sebagai sistem penghantaran transdermal untuk terapi infeksi jamur kulit.

Aktivitas Disfungsi Ereksi

ketidakmampuan untuk mencapai atau mempertahankan ereksi yang cukup untuk hubungan seksual, yang bisa disebabkan oleh masalah aliran darah, saraf, hormon, atau psikologis (stres, kecemasan). Penggunaan *nanovesicle* untuk disfungsi ereksi sangat ideal karena menghindari pemberian oral dan langsung mencapai target yang diinginkan secara cepat.

1. Tadalafil (*Penetrosome*)

Penelitian oleh (Mehanna et al., 2014) mengembangkan sistem penghantaran transdermal tadalafil menggunakan nanovesikel yang disebut penetrosomes (penetration enhancer-containing nanoliposomes). Formulasi ini dibuat dengan metode film hydration-sonication, menggunakan fosfatidilkolin dari telur sebagai komponen bilayer utama, serta berbagai penetration enhancer seperti Labrasol, Labrafil, Transcutol, Tween 80, Span 80, dan menthol. Konsentrasi tadalafil yang digunakan adalah 60 mg% w/v, yaitu konsentrasi jenuh untuk memastikan aktivitas termodinamik yang seragam.

Karakterisasi dilakukan melalui analisis morfologi (mikroskop optik dan TEM), ukuran partikel, distribusi ukuran (Span Index), zeta potential, efisiensi penjerapan, serta deformabilitas vesikel. Hasil penelitian menunjukkan bahwa penetrosomes berbentuk sferis, unilamellar, dengan ukuran nanometrik (280–360 nm) dan distribusi ukuran sempit. Efisiensi penjerapan tadalafil sangat tinggi, berkisar 95,89–98,54%, lebih tinggi dibanding liposom konvensional (96,12%). Formulasi dengan Labrafil, Span 80, dan menthol menunjukkan efisiensi penjerapan paling tinggi.

Uji deformabilitas memperlihatkan bahwa penetrosomes memiliki elastisitas lebih baik dibanding liposom konvensional. Formulasi berbasis Labrasol menunjukkan deformabilitas tertinggi, sekitar 9,5 kali lebih besar dibanding liposom rigid. Hal ini menunjukkan bahwa penetrosomes mampu melewati pori kulit lebih efektif tanpa mengalami kerusakan struktur.

Penetrosomes merupakan sistem penghantaran transdermal inovatif untuk tadalafil, dengan keunggulan berupa ukuran kecil, efisiensi penjerapan tinggi, serta deformabilitas vesikel yang memungkinkan penetrasi lebih baik melalui stratum korneum. Dengan demikian, sistem ini berpotensi memberikan efek terapi yang lebih terkontrol dan mengurangi efek samping sistemik dibandingkan pemberian oral tadalafil.

Perbandingan Formula dan Evaluasi

Berdasarkan review terhadap 14 artikel yang telah dianalisis, terdapat beberapa pola umum dalam formulasi *Nanovesicle deformable transdermal*:

a. Edge activator atau *surfactant* yang Paling Sering Digunakan

Span 80 atau tween 80 merupakan *surfactant* yang paling banyak digunakan (10 dari 14 formulasi). Kombinasi Span dan Tween memberikan karakteristik mekanik yang optimal, dengan Span meningkatkan fluiditas, Vesikel lebih elastis, serta mudah menembus kulit, sementara Tween menjaga stabilitas vesikel, Menjaga ukuran partikel, dan meningkatkan permeasi obat (Ibrahim et al, 2020)

b. Metode Penelitian

Penelitian *nanovesicle deformable transdermal* sering menggunakan metode *thin-film hydration* karena sederhana, murah, dan efektif menghasilkan vesikel dengan sifat ideal. Prosesnya melibatkan

pelarutan fosfolipid dan surfaktan dalam pelarut organik, penguapan hingga terbentuk film tipis, lalu hidrasi dengan air atau buffer sehingga terbentuk vesikel multilamellar yang diperkecil dengan sonikasi atau ekstrusi. Teknik ini memastikan distribusi komponen homogen, efisiensi penyerapan obat tinggi (baik lipofilik maupun hidrofilik), serta menghasilkan ukuran partikel nanometrik dengan deformabilitas tinggi. Keunggulan tersebut membuat vesikel mampu menembus stratum korneum secara efektif, sekaligus menjadikan metode ini lebih praktis dan reproducible dibanding teknik lain yang lebih kompleks. polar. (Abdallah et al., 2024)

Evaluasi Sediaan Nanovesicle

Meskipun tidak semua artikel mencantumkan data evaluasi secara lengkap, beberapa parameter evaluasi yang umum dilakukan meliputi:

a. Evaluasi Fisik

Parameter seperti ukuran partikel, zeta potential, efisiensi penyerapan obat merupakan evaluasi dasar yang penting untuk memastikan kualitas sediaan. Keseluruhan parameter ini memastikan nanovesicle yang dikembangkan memiliki sifat stabil, elastis, homogen, dan efektif sebagai sistem penghantaran transdermal.

b. Uji Efektivitas In Vivo

Semua penelitian melakukan uji efektivitas menggunakan hewan uji (tikus atau mencit) untuk membuktikan aktivitas farmakologis dari nanovesicle yang dikembangkan. Hasil uji in vivo menunjukkan bahwa nanovesicle deformable transdermal dapat memberikan efek terapi yang signifikan dan sebanding dengan obat konvensional.

KESIMPULAN

1. Nanovesikel Deformabel adalah Sistem Penghantaran yang Sangat Efisien: Berbagai jenis nanovesikel deformabel, termasuk transfersom, etosom, transetosome, invasom, dan penetrosom, secara konsisten menunjukkan kemampuan unggul dalam menghantarkan obat melalui stratum korneum. Fleksibilitas intrinsik mereka, yang dimungkinkan oleh "edge activators", memungkinkan vesikel-vesikel ini untuk menembus penghalang kulit yang ketat, bahkan untuk molekul obat dengan berat molekul tinggi atau kelarutan yang menantang.
2. Studi-studi yang ditinjau secara meyakinkan menunjukkan bahwa formulasi nanovesikel deformabel secara substansial meningkatkan penetrasi kulit dan bioavailabilitas obat. Peningkatan ini berkorelasi langsung dengan peningkatan efikasi terapeutik, seperti yang terlihat pada efek anti-inflamasi deflazacort dan atorvastatin, aktivitas antikanker celecoxib, serta potensi anti-penuaan resveratrol.
3. Nanovesikel deformabel menawarkan keuntungan signifikan seperti rute pemberian non-invasif, pengurangan efek samping sistemik, dan peningkatan kepatuhan pasien.



DAFTAR PUSTAKA

- Akl, M. A., Eldeen, M. A., & Kassem, A. M. (2024). "Beyond Skin Deep: Phospholipid-Based Nanovesicles as Game-Changers in Transdermal Drug Delivery". *AAPS PharmSciTech*, 25(6), 184.
- Ascenso, A., Raposo, S., Batista, C., Cardoso, P., Mendes, T., Praça, F. G., Bentley, M. V., & Simões, S. (2015). "Development, characterization, and skin delivery studies of related ultradeformable vesicles: transfersomes, ethosomes", and transethosomes. *International journal of nanomedicine*, 10, 5837–5851. <https://doi.org/10.2147/IJN.S86186>
- Brennan, Sue E.1; Munn, Zachary2. PRISMA 2020: a reporting guideline for the next generation of systematic reviews. *JB I Evidence Synthesis* 19(5):p 906-908, May 2021. | DOI: 10.11124/JBIES-21-00112.
- Garg, V., Singh, H., Bimbrawh, S., Singh, S. K., Gulati, M., Vaidya, Y., & Kaur, P. (2017). "Ethosomes and Transfersomes: Principles, Perspectives and Practices. *Current drug delivery*", 14(5), 613–633. <https://doi.org/10.2174/1567201813666160520114436>
- Gupta, R., & Kumar, A. (2021). "Transfersomes: The Ultra-Deformable Carrier System for Non-Invasive Delivery of Drug. *Current drug delivery*", 18(4), 408–420.
- Jeong, W.Y., Kwon, M., Choi, H.E. et al. (2021). "Recent advances in transdermal drug delivery systems: a review". *Biomater Res* 25, 24.
- Kim, B. Cho, H.-E. Moon, S.H. Ahn, H.-J. Bae, S. Cho, H.-D. An, S (2020). "Transdermal delivery systems in cosmetics. *Biomed. Dermatol.*", 4, 1-12
- Namrata Matharoo, Hana Mohd, Bozena Michniak-Kohn. 2023, "Transferosomes as a transdermal drug delivery system: Dermal kinetics and recent developments ".*J Patient Saf.*, 18(8):e1181-e1188.
- Natsheh H, Touitou E. "Phospholipid Vesicles for Dermal/Transdermal and Nasal Administration of Active Molecules: The Effect of Surfactants and Alcohols on the Fluidity of Their Lipid Bilayers and Penetration Enhancement Properties". *Molecules*. 2020 Jun 27;25(13):2959. doi: 10.3390/molecules25132959. PMID: 32605117; PMCID: PMC7412180.
- Opatha, S.A.T., Titapiwatanakun, V., & Chutoprapat, R. (2020, September 23). "Transfersomes. In *Encyclopedia*". <https://encyclopedia.pub/entry/2142>
- Santosh Lohakare, N., Gulabrao Bhamare, D. V., Dadaji Chavan, N., Dnyaneshwar Shelar, S., Dattatray Mahajan, H., & Devidas Amrutkar, D. R. (2024). "Ethosome: An Innovative Perspective of Drug Delivery. *Pharmaceutical nanotechnology*", 10.2174/0122117385303596240513053014. Advance online publication.
- Seenivasan, R., Halagali, P., Nayak, D., & Tippavajhala, V. K. (2025). "Transethosomes: A Comprehensive Review of Ultra-Deformable Vesicular Systems for Enhanced Transdermal Drug Delivery". *AAPS PharmSciTech*, 26(1), 41.
- Touitou, E., & Natsheh, H. (2024). "The Evolution of Emerging Nanovesicle Technologies for Enhanced Delivery of Molecules into and across the Skin. *Pharmaceutics*", 16(2), 267.
- Vinod, K. R., Kumar, M. S., Anbazhagan, S., Sandhya, S., Saikumar, P., Rohit, R. T., & Banji, D. (2020). "Critical issues related to transfersomes - novel vesicular system. *Acta scientiarum polonorum. Technologia alimentaria*", 11(1), 67–82.