

## BAB 1 PENDAHULUAN

Penghantaran obat untuk sirkulasi umum melalui kulit merupakan alternatif yang lebih diinginkan daripada pemberian secara oral. Pasien sering lupa untuk meminum obatnya, dan sebagian besar merasa lelah untuk menelan pil-pil terutama jika harus meminumnya beberapa kali dalam sehari. Terlebih lagi, penghantaran secara transdermal tidak melalui jalur gastrointestinal sehingga tidak akan menimbulkan iritasi gastrointestinal dan menghindari efek lintas pertama oleh liver (Scheindlin, 2004).

Propranolol HCl adalah obat penyakit adrenoseptor  $\beta$ , sangat berguna untuk menurunkan tekanan darah pada hipertensi ringan sampai sedang. Propranolol HCl mengantagonis catecholamine baik pada adrenoseptor  $\beta_1$  maupun  $\beta_2$ . Propranolol HCl menghambat stimulasi produksi renin oleh catecholamine yang terjadi melalui reseptor  $\beta_1$ . Penyakit  $\beta$  diduga juga bekerja pada adrenoseptor  $\beta$  prasinaps perifer untuk menurunkan aktivitas saraf vasokonstriktor simpatis. Dosis efektif propranolol HCl oral lebih besar daripada dosis intravena, sebagai akibat inaktivasi lintas pertama hepar. Waktu paruh propranolol HCl adalah 3-6 jam sehingga pemberian dosis memerlukan frekuensi yang cukup tinggi (Katzung, 2001).

Pada penghantaran secara per oral bioavailabilitas dari propranolol HCl hanya  $12,3 \pm 5,9\%$  karena mengalami efek lintas pertama oleh hepar, sedangkan pada penghantaran secara transdermal bioavailabilitasnya meningkat hingga mencapai  $74,8 \pm 10,1\%$  oleh sebab itu dipilih penghantaran obat secara transdermal karena bioavailabilitasnya lebih tinggi (Corbo, Liu dan Chien, 1989).

Penghantaran obat secara transdermal dibuat dalam bentuk *patch*. Dimana *patch* terdiri dari berbagai komponen, namun komponen yang paling penting dari *patch* adalah matriks yang berfungsi untuk mengontrol pelepasan obat yang biasanya dikombinasikan dengan *plastizicer* yang berfungsi untuk mengatur viskositas dari *patch* (Williams, 2003).

Hidroksi Propil Metil Selulose digunakan sebagai matriks karena dapat meningkatkan bioavailabilitas bahan obat dan mencapai konsentrasi dalam plasma lebih baik jika diberikan secara transdermal dibandingkan dengan pemberian secara per oral (Verma dan Iyer, 2000). Hidroksi Propil Metil Selulose dipilih sebagai matriks karena pada penelitian sebelumnya oleh Manna dkk (2007) yang membandingkan hidroksipropilmetilselulose dengan metilselulose, didapatkan hasil bahwa hidroksipropilmetilselulose lebih baik daripada metilselulose dilihat dari kemampuan mengembang, *moisture content* dan *moisture uptake*. Menurut penelitian oleh Retno (2004) didapatkan hasil bahwa Hidroksi Propil Metil Selulose dapat meningkatkan hidrofili kristal obat dan jika digunakan sebagai matriks dapat meningkatkan profil disolusi bahan obat karena matriks yang larut air dapat meningkatkan pelepasan obat.

Patel *et al* (2009) telah melakukan percobaan dengan menggunakan bahan aktif scopolamine metal bromide dengan menggunakan HPMC dengan rentang konsentrasi antara 10% - 35% dan pada semua rentang konsentrasi tersebut memberikan hasil yang baik.

Jamakandi *et al* (2009) telah melakukan percobaan tentang sediaan transdermal tipe matriks dengan menggunakan bahan aktif Nicorandil yang berfungsi sebagai antihipertensi. Nicorandil akan diuji penghantaran obatnya dengan menggunakan matriks HPMC dengan tipe yang berbeda yaitu K4M, 6 cps dan 15 cps. dari hasil percobaan diketahui bahwa ketiga

tipe HPMC tersebut memberikan hasil yang sama baik karena *film* yang dihasilkan tipis, halus, fleksibel dan transparan.

Pendekatan lain yang dapat digunakan agar kulit dapat lebih permeabel adalah dengan melarutkan atau mendispersikan obat dalam pelarut untuk menurunkan fungsi pertahanan stratum korneum (Moolgard, 1993). Propilen glikol sebagai kosolven dapat meningkatkan penetrasi bahan obat (Arellano, Santoyo dan Ygartua, 1999). Propilen glikol sebagai matriks dapat meningkatkan penghantaran bahan obat (Dorkoosh dkk, 2004). Pada penelitian yang dilakukan oleh Avari dan Mundada (2009) didapatkan hasil bahwa propilen glikol sebagai *plasticizer* dapat meningkatkan koefisien permeabilitas dari bahan obat. Menurut penelitian oleh Pandit dkk (2009) didapatkan hasil bahwa propilen glikol dapat memberikan lapisan film yang sangat fleksibel oleh sebab itu dipilih propilen glikol sebagai *plasticizer*.

Pandit *et al* (2009) telah melakukan percobaan dengan menggunakan propilen glikol sebagai *plasticizer* dengan rentang konsentrasi antara 20% - 40% dan didapatkan hasil bahwa kadar propilen glikol sebanyak 20% memberikan penghantaran obat yang lebih sedikit dibandingkan dengan propilen glikol pada konsentrasi 30% dan 40%. Propilen glikol pada konsentrasi 30% memberikan hasil penghantaran obat yang paling baik, namun tidak ada perbedaan yang terlalu berarti dengan propilen glikol pada kadar 40%.

Untuk memperoleh konsentrasi hidroksipropilmetilselulose dan propilen glikol yang optimal dapat digunakan teknik optimasi desain faktorial. Desain faktorial adalah metode desain pemilihan formula dengan penentuan secara simultan efek beberapa faktor dan interaksinya.

Berdasarkan penelitian sebelumnya oleh Patel (2009), kadar propranolol HCl yang akan digunakan dalam sediaan transdermal adalah 40

mg / 9,8 cm<sup>2</sup>. Kadar tunak dalam plasma yang menghasilkan efek farmakologi adalah 6 – 711 µg/ml. Kadar propranolol HCl yang digunakan memenuhi syarat karena masih masuk dalam rentang kadar yang dapat menghasilkan efek. Hal tersebut dapat dilihat dari hasil data perhitungan berikut ini dimana  $A = 7,068 \times 10^6 \mu\text{m}^2$ ;  $C_0 = 4,08 \mu\text{g}/\mu\text{m}^2$ ;  $Cl = 0,462 \times 10^3 \text{ ml}/\text{kg}\cdot\text{jam}$ ;  $\text{Log } k_p = -2,5$ ;  $k_p = 2,68 \mu\text{m}/\text{jam}$ ;  $C_{p.ss} = 238,97 \mu\text{g}/\text{ml}$ .

Dari data perhitungan di atas dapat dilihat bahwa  $C_{p.ss}$  (kadar obat dalam plasma) adalah  $C_{p.ss} = 238,97 \mu\text{g}/\text{ml}$ , masih masuk dalam rentang kadar tunak yang dapat menghasilkan efek.

Rumusan masalah penelitian ini adalah :

1. Bagaimana pengaruh hidroksipropilmetilselulose, propilen glikol dan interaksinya terhadap pelepasan dan penetrasi propranolol HCl dalam sediaan *patch* topikal
2. Bagaimana komposisi hidroksipropilmetilselulose sebagai matriks dan propilen glikol sebagai *plastizicer* yang memberikan pelepasan dan penetrasi optimum propranolol HCl.

Tujuan penelitian ini adalah :

1. Untuk mengetahui pengaruh hidroksipropilmetilselulose, propilen glikol dan interaksinya terhadap pelepasan dan penetrasi propranolol HCl dalam sediaan *patch* topikal
2. Untuk mengetahui komposisi hidroksipropilmetilselulose sebagai matriks dan propilen glikol sebagai *plastizicer* yang memberikan pelepasan dan penetrasi optimum propranolol HCl.

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah :

1. Hidroksipropilmetilselulose dan propilen glikol maupun interaksinya memiliki pengaruh terhadap pelepasan dan penetrasi propranolol HCl dalam sediaan *patch* topikal

2. Berdasarkan persamaan polinomial yang diperoleh untuk masing-masing parameter secara teoritis dapat ditentukan suatu kondisi uji optimum.

