

BAB 1

PENDAHULUAN

Hipertensi adalah suatu keadaan dimana tekanan darah yang dalam keadaan istirahat melebihi nilai normal, nilai normal tiap orang berbeda – beda disini terdapat variasi yang amat besar umumnya diambil sebagai batas atas yang normal pada orang dewasa 140 mgHg sistolik dan kurang dari 100 mgHg diastolik. Pada usia lanjut sering ditemukan tekanan sistolik maupun diastolik yang lebih tinggi tanpa keluhan maupun kelainan pada penderita (Kibler *et al*, 2008).

Hipertensi dapat disebabkan oleh banyak faktor seperti : ketegangan pikiran, perubahan aktivitas susunan saraf simpatik mulai hipotalamus sampai ke ujung saraf adrenergik, perubahan tonus susunan saraf parasimpatik, penurunan kepekaan pada respon jantung, perubahan dalam sekresi hormon tiroid hipofisis dan adrenal, perubahan sekresi renin dari ginjal. Pada umumnya obat hipertensi dapat menurunkan tekanan *adrenoseptor* β darah berdasarkan tempat kerjanya yaitu : sentral (klonidin), *baroreseptor* (Veratrum), ganglion otonom, saraf adrenergik, otot polos pembuluh darah, penghambat *adrenoseptor* β , sistem renin angiotensin (penghambat *adrenoseptor* α), antagonis aldosteron (Setiawati & Gan, 2007).

Absorpsi obat dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain harga koefisien partisi obat ($\log K_{o/w}$) antara 3-6 (Priprem *et al*, 2008), struktur molekul obat, konsentrasi obat pada tempat absorpsi, luas area absorpsi, kondisi pH lingkungan dan juga pH pembawa, suhu kulit. Bahan obat yang dapat dibuat sebagai sediaan dengan tujuan penggunaan transdermal adalah bahan obat dengan dosis pemberian yang kecil yaitu (4-12 $\mu\text{g/ml}$) (Guy & Hadgraft, 1996), bersifat non ionik, tidak toksik, mempunyai ukuran

molekul yang kecil (< 500 Dalton), dan tidak menyebabkan iritasi kulit pada pemakaian topikal (Garala *et al*, 2009; Ansel, 1990).

Propranolol merupakan salah satu obat yang digunakan sebagai anti hipertensi yang bekerja dengan menghambat *adrenoseptor* β . Pemberian propranolol secara intra vena dapat menurunkan denyut jantung dan kekuatan kontraksi, sehingga menurunkan curah jantung dan sedikit menurunkan tekanan darah pada orang normal (Bullock *et al*, 2007). Propranolol HCl secara oral dapat diabsorpsi dengan baik di saluran cerna (90%), namun bioavailabilitasnya rendah (15 – 23%) karena mengalami metabolisme lintas pertama di hati (Rao, 2003), mempunyai nilai $\log P = 2,75$ (Smith & Reynard, 1992), mempunyai waktu paruh 3-4 jam dan kadar tunak dalam plasma yang menghasilkan efek farmakologi adalah 6-711 $\mu\text{g/ml}$ (Winek *et al*, 2001).

Untuk meningkatkan bioavailabilitas dan mempertahankan kadar obat dalam darah dengan jangka waktu yang lebih panjang, oleh karena itu propranolol HCl di buat dalam sediaan *patch* transdermal, dimana telah dilakukan pada penelitian sebelumnya oleh Rao *et al* (2003) mengenai perbandingan penghantaran propranolol HCl secara peroral dan transdermal pada kelinci, dimana parameter terukur menunjukkan AUC_0 untuk transdermal adalah 1433,2-1850,5 $\mu\text{g/ml jam}$. Angka ini 5-6 kali lebih tinggi dibandingkan pemberian peroral yaitu 320,9 $\mu\text{g/ml jam}$. Parameter lain adalah MRT (*Mean Residence Time*) untuk peroral sebesar 2,82 jam sedangkan untuk trasdermal sebesar 16,1 jam. Parameter C_{max} transdermal sebesar 62,7-77,0 mg/ml (Rao *et al*, 2003).

Sediaan *patch* transdermal memiliki kelebihan bila dibandingkan dengan sediaan propranolol di pasaran misalnya i.v, *pacth* lebih mudah digunakan tanpa tenaga ahli dan alat khusus untuk menggunakannya, lebih mudah dibawa dan tanpa takut pecah, dan jika di dibandingkan dengan

sediaan tablet, *patch* transdermal punya kelebihan antara lain, menghindari *first pass effect* oleh hati yang dapat menurunkan bioavailabilitasnya, mengurangi efek toksik lebih mudah dan praktis penggunaannya karena hanya di tempel dengan dosis yang relatif lebih rendah dari sediaan oral, mengurangi kegagalan terapi akibat ketidakpatuhan penderita dalam mengkonsumsi obat (Lecithia *et al*, 2007).

Pengantaran obat secara transdermal dipengaruhi oleh beberapa bahan yang sangat menentukan penetrasi obat yaitu pemilihan matriks, *enhancer* serta metode yang digunakan semuanya dipilih berdasarkan kemampuan untuk mengatasi hambatan intrinsik dari stratum korneum dan mampu meningkatkan permeasi bahan aktif. Untuk menjamin obat agar obat dapat berpenetrasi kedalam kulit dengan kadar yang cukup maka sediaan dengan tujuan penggunaan transdermal perlu ditambahkan *enhancer*. *Enhancer* merupakan bahan tambahan yang digunakan untuk meningkatkan kadar obat yang berpenetrasi melewati *stratum corneum*. *Enhancer* memiliki beberapa syarat yaitu: tidak toksik, inert, tidak mengiritasi kulit, tidak menimbulkan alergi, harus stabil secara fisika-kimia (Chang *et al*, 2008). Ada beberapa macam *enhancer* yang dapat digunakan misalnya golongan terpen (menthol, safrole, carvone dll), golongan *essential oils* (geranium, eucalyptus, peppermint dll). Pada penelitian ini menggunakan menthol sebagai *enhancer*, menthol merupakan suatu senyawa turunan alkohol atau termasuk golongan terpen yang mampu meningkatkan permeasi propranolol dalam melewati *stratum corneum*, dimana terpen berukuran kecil lebih potensial dari pada terpen ukuran besar. Terpen mempunyai kemampuan melarutkan stratum korneum dan saat menguap menyebabkan peningkatan kadar obat yang terabsorpsi, sehingga penetrasi meningkat (Setty *et al*, 2010).

Pada penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Olivella *et al*, (2007) menyatakan bahwa penambahan methol sebagai *enhancer* menunjukkan perbedaan yang signifikan dalam meningkatkan waktu permeasi yang lebih lama yaitu 17x lebih lama dibandingkan dengan *enhancer* yang lain hanya 9x pada konsentrasi yang sama.

Pada penelitian terdahulu menyatakan bahwa penggunaan propilen glikol sebagai *plasticizer* dalam sediaan *patch* transdermal pada konsentrasi 10 % dengan bahan obat, propranolol HCl menghasilkan fleksibilitas *patch* yang bagus (Amnuait *et al*, 2004).

Pada penelitian sebelumnya yang telah dilakukan oleh Bagyalakshmi *et al*,(2007) menyatakan bahwa CMC Na merupakan polimer yang memberikan pelepasan bahan obat paling bagus diantara polimer yang lainnya. Penggunaan CMC Na dapat membentuk sediaan *patch* yang baik pada konsentrasi 1% - 6% (Alanazi, 2007), sehingga pada penelitian ini ingin melakukan optimasi CMC Na sebagai matriks dan menthol sebagai *enhancer* pada pelepasan dan penetrasi Propranolol HCl pada sediaan *patch* Transdermal.

Adapun rumusan masalah dari penelitian ini adalah bagaimana pengaruh konsentrasi CMC Na dan menthol terhadap mutu fisik pada sediaan *patch* transdermal dan penetrasi propranolol HCl dan serta konsentrasi CMC Na dan menthol berapakah yang memberikan pelepasan dan penetrasi Propranolol HCl yang optimum.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh CMC Na dan menthol terhadap pelepasan dan penetrasi propranolol HCl pada sediaan *patch* transdermal selain itu juga untuk mendapatkan konsentrasi CMC Na dan menthol yang optimum pada mutu fisik dan pelepasan propranolol HCl serta untuk mengetahui seberapa besar efek penambahan *enhancer* (menthol) secara *in vitro*.

Hipotesis dari penelitian ini adalah CMC Na dan menthol mempengaruhi penetrasi propranolol HCl pada sediaan *patch* transdermal serta penggunaan CMC Na dan menthol pada berbagai konsentrasi mempengaruhi penetrasi propranolol HCl pada sediaan *patch* transdermal dan berdasarkan hasil yang diperoleh untuk masing-masing parameter secara teoritis dapat ditentukan suatu uji kondisi optimum. Hasil penelitian ini diharapkan dapat diperoleh data ilmiah mengenai pengaruh CMC Na sebagai matriks dan menthol *enhancer* terhadap penetrasi propranolol HCl pada sediaan *patch* transdermal sehingga dapat dipergunakan untuk pengembangan formula sediaan *patch* propranolol yang efektif dan efisien.