

BAB I

PENDAHULUAN

Pada saat ini, penggunaan obat melalui rute transdermal banyak digunakan dan menjadi salah satu cara yang paling nyaman dan inovatif dalam sistem penghantaran obat ke dalam tubuh. Penghantaran obat transdermal mempunyai beberapa keunggulan daripada bentuk sediaan oral, antara lain: (1) mampu mencegah metabolisme lintas pertama pada obat; 2) Pemberian dosis obat dapat dihentikan sewaktu-waktu; 3) Pengurangan frekuensi dosis obat apabila terjadi keluhan pada pasien; 4) Penghantaran obat dapat diberikan dengan durasi yang lebih lama daripada peroral; 5) Lingkungan fisiologis dan kimia relatif tetap (Hadgraft, 1996). Penghantaran obat dengan sistem transdermal dapat efektif, obat harus mampu untuk berpenetrasi pada barrier kulit dan mampu mencapai targetnya (Williams, 2003; Hadgraft, 1996).

Hipertensi didefinisikan sebagai tekanan darah diastolik yang lebih besar dari 90 mmHg disertai dengan kenaikan tekanan darah sistolik (140 mm Hg). Hipertensi disebabkan oleh peningkatan tonus otot polos vaskular perifer, yang menyebabkan peningkatan resistensi arteriola dan menurunnya kapasitas sistem pembuluh vena. Salah satu obat yang digunakan untuk antihipertensi adalah obat-obat β - bloker (Katzung, 2001).

Propranolol adalah obat golongan β - bloker non selektif yang digunakan dalam klinik bersifat antagonis kompetitif. Penyekat β non selektif bekerja pada reseptor β_1 dan β_2 . Semua obat golongan β bloker menurunkan tekanan darah pada hipertensi, tetapi obat ini tidak menimbulkan hipotensi postural karena adrenoseptor α masih berfungsi. Propranolol mempunyai waktu paruh eliminasi singkat yaitu 4 – 6 jam,

sehingga membutuhkan frekuensi pemberian dosis yang cukup tinggi. Penelitian sebelumnya oleh Chien (1989) mengenai perbandingan antara nilai bioavailabilitas sistemik sediaan oral dan transdermal yang dilakukan pada kelinci, menunjukkan nilai bioavailabilitas dari sediaan transdermal lebih tinggi yaitu: $74,8 \pm 10,1\%$, sedangkan untuk sediaan oral adalah $12,3 \pm 5,9\%$ Propranolol yang dibuat secara oral untuk antihipertensi memberikan efek samping antara lain gangguan metabolisme lipid, insomnia, halusinasi, dan penghentian obat secara mendadak dapat menimbulkan *rebound* hipertensi, akibat dari regulasi naiknya reseptor β . Dilihat dari nilai bioavailabilitasnya yang lebih baik dan besarnya efek samping yang besar dari sediaan oral, maka pemilihan sediaan dipilih bentuk transdermal (Katzung, 2001). Menurut penelitian terdahulu oleh Murthy *et al* (2007) telah melakukan penelitian dengan menggunakan bahan aktif propranolol HCl dengan menggunakan cellulose acetat dan ethyl cellulose sebagai matriks untuk mengontrol pelepasan transdermal dan propilen glikol dengan konsentrasi 40% menunjukkan bahwa sediaan transdermal dapat meningkatkan bioavailabilitas obat

Komponen dari sediaan matriks *patch* secara umum adalah *release liner*, *adhesive*, *backing layer* dan *matriks*. *Liner* adalah bagian dari matriks *patch* yang harus dilepaskan terlebih dahulu sebelum digunakan sehingga *patch* dapat ditempelkan pada kulit. *Adhesive* mempunyai fungsi untuk membasahkan kulit dimana *patch* ditempelkan. *Backing layer* bagian dari *patch* digunakan agar tidak ada bagian yang hilang dari *patch* dan tidak ada bahan lain yang tidak diinginkan masuk ke dalam *patch*. Matriks mempunyai fungsi untuk mengontrol pelepasan obat yang biasanya dikombinasikan dengan *plastizicer* yang berfungsi untuk mengatur viskositas dari *patch*. Matriks umumnya mengandung campuran polimer

dan *plasticizer*. Difusi permanen melalui polimer matriks dikontrol *cross-linking* polimer dan level hidrasi gel (Williams, 2003).

Hidroksipropilmetilselulosa merupakan polimer hidrofil turunan selulosa yang dapat meningkatkan hidrofilitas kristal obat dan apabila digunakan sebagai matriks mempunyai profil disolusi dari bahan obat yang terdispersi untuk pembawa larut air, sebab matriks atau pembawa yang larut air akan menghasilkan pelepasan bahan obat yang cepat (Retno, 2004).

Hidroksipropilmetilselulosa dipilih sebagai matriks sediaan transdermal karena dapat meningkatkan bioavailabilitas dan mencapai konsentrasi dalam plasma yang lebih baik dibandingkan bila dibuat menjadi sediaan bentuk oral (Verma dan Iyer, 2000). Percobaan untuk sediaan *patch* telah banyak dilakukan oleh peneliti terdahulu. 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. Ubaidulla *et al* (2007) menggunakan bahan aktif carvedilol, ethyl cellulose dan Eudragit yang dibuat sediaan *patch* transdermal dapat mengontrol hipertensi yang telah dicoba pada kulit tikus.

Menurut penelitian oleh Mundada (2009) yang membandingkan antara polietilenglikol 400 pada kadar 5% - 15% dan propilenglikol didapatkan hasil penelitian bahwa polietilenglikol 400 pada kadar 15 % yang digunakan sebagai *plasticizer* dapat meningkatkan koefisien permeabilitas dari bahan obat karena terlarutnya α -keratin dalam stratum korneum daripada bila menggunakan propilenglikol (Mundada dkk, 2009).

Kadar obat yang digunakan dalam penelitian adalah 40 mg /9,8 cm², sedangkan kadar obat dalam darah adalah 6 – 711 μ g/ml. Kadar propranolol yang digunakan memenuhi syarat karena masih masuk dalam rentang kadar

yang dapat menghasilkan efek. Hal tersebut dapat dilihat dari hasil perhitungan berikut ini dimana $A = 7,068 \times 10^6 \mu\text{m}^2$; $C_0 = 4,08 \mu\text{g}/\mu\text{m}^2$; $Cl = 0,462 \times 10^3 \text{ ml/kg.jam}$; $\text{Log } k_p = -2,5$; $k_p = 2,68 \mu\text{m/jam}$; $Cp.ss = 238,97 \mu\text{g/ml}$.

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

Untuk memperoleh konsentrasi PEG 400 dan HPMC yang menghasilkan parameter transpor pelepasan dan penetrasi propranolol sebagai bahan aktif dengan nilai yang optimum, dapat digunakan teknik optimasi *factorial design*. *Factorial design* adalah metode desain formula dengan penentuan secara simultan efek beberapa faktor dan interaksinya.

Rumusan Masalah dari penelitian ini adalah:

1. Bagaimana pengaruh HPMC, PEG 400 dan interaksinya terhadap pelepasan dan penetrasi propranolol dalam sediaan *patch* transdermal?
2. Bagaimana komposisi HPMC sebagai matriks dan PEG 400 sebagai peningkat pelepasan yang memberikan pelepasan dan penetrasi optimum propranolol?

Penelitian yang dibuat bertujuan untuk:

1. Untuk mengetahui pengaruh HPMC, PEG 400 dan interaksinya terhadap pelepasan dan penetrasi propranolol dalam sediaan *patch* transdermal.

2. Untuk mengetahui komposisi HPMC sebagai matriks dan PEG 400 sebagai peningkat pelepasan yang memberikan pelepasan dan penetrasi optimum propranolol

Hipotesis dari rumusan masalah di atas yaitu:

1. HPMC dan PEG 400 memberikan pengaruh dan ada interaksi terhadap pelepasan dan penetrasi propranolol dalam sediaan *patch* transdermal.
2. Komposisi HPMC sebagai matriks dan PEG 400 dapat melepaskan dan memberikan efek penetrasi yang optimum terhadap propranolol.

Manfaat dari penelitian yang dilakukan adalah:

Dengan mengetahui komposisi HPMC sebagai matriks dan PEG 400 sebagai peningkat pelepasan diharapkan dapat memberikan informasi tentang efek pelepasan dan penetrasi yang diberikan terhadap propranolol sebagai bahan aktif.

