

BAB 1

PENDAHULUAN

Dalam dekade terakhir, bentuk sediaan transdermal telah diperkenalkan untuk menyediakan pengiriman obat yang dikontrol melalui kulit ke dalam sirkulasi sistemik (Tymes *et al.*, 1990). TDD sistem memiliki banyak keuntungan dibandingkan model penghantaran obat secara konvensional, khususnya untuk menghindari metabolisme lintas pertama di hati dan untuk meningkatkan kepatuhan pasien (Code *et al.*, 1987). Penelitian intensif telah menunjukkan bahwa rute transdermal adalah model potensi pengiriman obat lipofilik dalam sirkulasi sistemik (Schaefer *et al.*, 1982). Formulasi transdermal berbasis matriks telah dikembangkan untuk sejumlah obat-obatan seperti nitrogliserin (Pai *et al.*, 1994).

Permasalahan yang dihadapi dalam terapi obat adalah ketidaknyamanan bagi pasien, khususnya bila frekuensi pemberian yang sering. Oleh karena itu, obat kardiovaskuler untuk pencegahan maupun terapi banyak dikembangkan menjadi sediaan transdermal. Penghantaran obat secara transdermal memiliki beberapa keuntungan dibandingkan penghantaran secara oral: (1) obat tidak mengalami efek lintas pertama, (2) penghantaran obat dapat diberikan dengan durasi lebih lama daripada peroral, (3) lingkungan fisiologis dan kimia relatif tetap, dan (4) pemberian dosis obat dapat dihentikan segera bila diperlukan. Selain itu sediaan transdermal *patch* menyenangkan bagi pemakai, nyaman, tanpa rasa sakit dan menawarkan dosis multi-hari, maka secara umum dapat meningkatkan kepatuhan pasien (Audet *et al.*, 2001). Sediaan obat bentuk *patch* transdermal bila dibandingkan dengan sediaan i.v, lebih mudah digunakan

tanpa tenaga ahli, lebih mudah dibawa, tanpa takut pecah (Lecithia *et al*, 2007).

Sediaan transdermal lebih baik digunakan untuk terapi penyakit kronis, contohnya penyakit hipertensi dan penyakit kardiovaskuler, karena memerlukan pengobatan dalam jangka waktu lama (Hadgraft, 1996 ; Jamakandi *et al.*, 2006).

Absorpsi obat dalam bentuk transdermal 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, pH lingkungan, pH pembawa dan 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 HCl adalah *b-bloker* yang banyak digunakan dalam terapi antiaritmia, antihipertensi, dan angina pectoris. Propranolol HCl merupakan obat yang mengalami efek lintas pertama hepatic oleh CYP2C19 dan 2D6 setelah penggunaan peroral, dengan bioavailabilitas sistemik sekitar 15-23%. Selain itu propranolol HCl memiliki waktu paruh eliminasi relatif singkat yaitu 3-4 jam, sehingga membutuhkan frekuensi pemberian dosis yang cukup tinggi. Formulasi *prolonged release* dapat menurunkan frekuensi pemberian dosis tetapi bioavailabilitas hanya 40-60% dari tablet konvensional. Hal ini disebabkan absorpsi yang lambat dalam lambung dan efek lintas pertama yang ekstensif (Rao *et al.*, 2003; Namdeo dan Jain, 2002). 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).

Salah satu alternatif untuk mengatasi permasalahan tersebut adalah pembuatan sediaan transdermal. Penelitian sebelumnya mengenai perbandingan penghantaran propranolol HCl secara peroral dan transdermal pada kelinci oleh Rao *et al.*, (2003), menunjukkan parameter $AUC_{0-\infty}$ 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 transdermal sebesar 16,1 jam. Parameter C_{max} transdermal sebesar 62,7-77,0 mg/ml (Rao *et al.*,2003).

Kendala yang dihadapi dalam penghantaran transdermal propranolol HCl adalah kelarutan dalam air yang relatif tinggi dalam bentuk terion (Voegelpoel *et al.*, 2004). Senyawa dalam bentuk terion merupakan penetrasi yang buruk untuk menembus sawar stratum korneum (William, 2003). Sawar utama masuknya suatu obat ke dalam kulit adalah stratum korneum. Stratum korneum terdiri dari *corneocytes* dan lamella lipid yang memegang peranan pada transport obat. Sifat sawar tersebut menyebabkan transport obat melalui kulit menjadi sangat lambat (Barry, 1983).

Penentuan kecepatan pelepasan adalah salah satu metode yang paling penting untuk mengontrol pelepasan seluruh sistem penghantaran obat. Penelitian disolusi *patch* sangat penting untuk menjaga konsentrasi obat pada permukaan stratum korneum tetap konsisten dan tetap jauh lebih besar dari konsentrasi obat dalam tubuh, untuk mencapai tingkat konstan permeasi obat (Kumar *et al.*, 2006).

Polimer merupakan matriks yang dapat dipakai sebagai sediaan *patch* transdermal. Pada pengamatan pelepasan ampicillin natrium yang dilakukan secara *in vitro* dengan membran selulosa dalam buffer fosfat pH 7,4 menunjukkan bahwa penggunaan CMC Na berhasil menurunkan pelepasan ampicillin dibandingkan sediaan peroral dan adapun jenis matriks lain yang digunakan adalah HPMC dan EC (Kumar *et al.*, 2006).

Penetrasi obat melalui kulit dapat diperbaiki dengan menggunakan *penetration enhancer* yang berinteraksi dengan protein interseluler dan meningkatkan permeabilitas stratum korneum dengan tujuan untuk mempermudah transfer obat melalui kulit. Bahan- bahan yang dapat digunakan sebagai *enhancer* antara lain air, sulfoksida, senyawa jenis azone, pyrrolidones, asam-asam lemak, alkohol, glikol, surfaktan, urea, minyak atsiri, terpen, dan fosfolipid (Swarbrick dan Boylan, 1995). Bahan yang akan dipakai sebagai *penetration enhancer* kali ini adalah tween 60. Polisorbat 60 atau yang lebih dikenal dengan tween 60 merupakan salah satu surfaktan yang digunakan sebagai zat pengemulsi, surfaktan non ionik, zat penambah kelarutan, zat pembasah dan zat pensuspensi (Rowe *et al.*, 2003). Dalam sediaan film transdermal salbutamol sulfat, tween 60 dapat digunakan untuk meningkatkan permeasi obat melalui kulit *guinea pig* (Tanwar, 2005).

Pada penelitian terdahulu menyatakan bahwa penggunaan propilen glikol sebagai *plasticizer* dalam sediaan *patch* transdermal pada konsentrasi 10 – 50 % dengan bahan obat, propranolol HCl menghasilkan fleksibilitas *patch* yang bagus (Amnuaitik *et al*, 2004).

Adapun rumusan masalah dari penelitian ini adalah bagaimana pengaruh interaksi dari CMC Na sebagai matriks dan Tween 60 sebagai *enhancer* terhadap pelepasan dan penetrasi propranolol HCl dalam sediaan

patch serta komposisi CMC Na dan Tween 60 yang memberikan pelepasan dan penetrasi optimum dari propranolol HCl.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh interaksi CMC Na sebagai matriks dan Tween 60 sebagai *enhancer* terhadap pelepasan dan penetrasi propranolol HCl dalam sediaan *patch* dan juga untuk mengetahui komposisi CMC Na dan Tween 60 yang dapat memberikan pelepasan dan penetrasi optimum dari propranolol HCl.

Hipotesis dari penelitian ini adalah bahwa interaksi antara CMC Na dan Tween 60 dapat mempengaruhi pelepasan dan penetrasi propranolol HCl dalam sediaan *patch* transdermal dan berdasarkan persamaan polinomial yang diperoleh dari masing-masing parameter secara teoritis dapat diperoleh suatu kondisi uji optimum. Sehingga dapat memberikan informasi terhadap transport transdermal dari propranolol HCl dalam sediaan *patch*.