

BAB 1

PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan penyakit kardiovaskular yang paling lazim. Prevalensinya bervariasi menurut umur, ras, pendidikan dan banyak variabel lain. Hipertensi arteri yang berkepanjangan dapat merusak pembuluh darah dalam ginjal, jantung dan otak, serta dapat mengakibatkan peningkatan insiden gagal ginjal, penyakit koroner, gagal jantung dan stroke (Katzung, 2001). Sebab-sebab dari kegagalan terapi hipertensi antara lain: 1) Ketidak patuhan penderita yang disebabkan tingginya biaya pengobatan, instruksi penggunaan tidak jelas, efek samping obat, dan frekuensi pemberian obat yang tidak praktis; 2) Karakteristik obatnya sendiri yang disebabkan dosis terlalu rendah, kombinasi pengobatan yang tidak cocok, interaksi dengan obat lain (Setiawati & Bustami, 1995).

Oleh karena itu obat kardiovaskular untuk pencegahan maupun terapi banyak dikembangkan menjadi sediaan transdermal. Sebagai model penghantaran obat, transdermal memiliki beberapa keuntungan dibandingkan dengan model tablet konvensional yaitu: 1) Menghindarkan obat dari efek metabolisme lintas pertama oleh hati dan meningkatkan kepatuhan pasien; 2) Rute transdermal merupakan model yang potensial untuk penghantaran obat yang lipofilik pada sirkulasi sistemik; 3) penghantaran obat dapat diberikan dengan durasi yang lebih lama daripada peroral; 4) lingkungan fisiologis dan kimia relatif tetap; 5) pemberian dosis dapat dihentikan segera bila diperlukan. Sediaan tersebut ideal untuk penyakit hipertensi karena merupakan penyakit kardiovaskular yang kronis dan memerlukan pengobatan dalam jangka waktu lama (Aqil *et al*, 2003 ; Jamakandi *et al*, 2006).

Propranolol HCl adalah β -bloker yang banyak digunakan dalam terapi hipertensi dan kardiovaskular. Propranolol HCl larut dalam lemak, bioavailabilitasnya rendah secara peroral yaitu 25-30% yang disebabkan metabolisme lintas pertama dan eliminasi di hati. Ekskresi propranolol HCl dalam bentuk utuh dalam urine < 1%, waktu paruh eliminasi relatif singkat 2-6 jam, dan memiliki ikatan dengan protein plasma 93%. Karakteristik tersebut menyebabkan frekuensi pemberian dosis yang cukup tinggi. Formula *prolonged release* dapat menurunkan frekuensi pemberian dosis, tetapi bioavailabilitasnya hanya 40-60% dari tablet konvensional. Hal ini disebabkan absorpsi yang lambat dalam lambung dan efek lintas pertama yang ekstensif (Arini Setiawati & Sulistia Gan, 1995 ; Namdeo dan Jaim, 2002). Penelitian sebelumnya mengenai perbandingan penghantaran propranolol HCl secara peroral dan transdermal pada kelinci oleh Rao dkk (2003), dengan menggunakan film *Ethyl cellulose/PVP* 8:2 menunjukkan harga parameter 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 transdermal sebesar 16,1 jam. Parameter C_{\max} peroral sebesar 111,8 ng/ml sedangkan C_{\max} transdermal sebesar 62,7-77,0 ng/ml (Rao dkk, 2003).

Secara umum terdapat dua desain sediaan *patch* yaitu tipe matriks dan tipe reservoir. Pada tipe matriks, bahan obat berada dalam bentuk terlarut atau tersuspensi. Bahan obat mengalami kontak langsung dengan kulit sehingga tidak terdapat membran pembatas kecepatan seperti pada tipe reservoir. Yang menjadi pembatas kecepatan pada penghantaran obat adalah matriks atau rekatan obat pada *backing layer*. Pada tipe reservoir, obat dalam suspensi atau larutan dibatasi oleh membran terhadap permukaan kulit (Kumar & Philip, 2007; Chien, 1992). Komponen sediaan *patch* secara

umum adalah *release linier*, *adhesive*, *backing layer*, dan matriks. Matriks umumnya mengandung campuran polimer dan *plasticizer*. Difusi *permean* melalui polimer matriks dikontrol *cross-linking* polimer dan level hidrasi gel (William, 2003).

Sawar utama masuknya suatu obat ke dalam kulit adalah stratum korneum. Stratum korneum terdiri dari *corneocytes* dan lamela lipid yang memegang peranan pada transport obat. Sifat sawar tersebut menyebabkan transport obat melalui kulit menjadi sangat lambat (Barry, 1983).

Pendekatan untuk membuat kulit lebih permeabel adalah dapat dilakukan dengan melarutkan atau mendispersikan obat dalam pelarut untuk menurunkan fungsi pertahanan dari stratum korneum (Moolgard, 1993). Gliserol (Propane-1,2,3-triol) adalah termasuk golongan alkohol valensi tiga yang dapat digunakan sebagai kosolven (Kibbe, 2000).

Berdasarkan penelitian terdahulu oleh Aqil *et al* (2003) diketahui bahwa Eudragit RL-100 dapat digunakan sebagai film penghantaran metoprolol tartrate dan film tersebut direkomendasikan untuk digunakan sebagai matriks transdermal obat lain, diantaranya adalah propranolol HCl.

Maka pada penelitian ini ingin diketahui tentang pengaruh Eudragit RL-100 dengan penambahan gliserol terhadap pelepasan dan transport transdermal propranolol dalam sediaan patch dengan *skin permeation studies* menggunakan *Franz diffusion cell* dan membran.

Untuk memperoleh konsentrasi Eudragit RL-100 dan *gliserol* yang menghasilkan parameter transport propranolol HCl dengan nilai yang optimum, dapat digunakan teknik optimasi *factorial design*. Faktorial adalah metode desain pemilihan formula dengan penentuan secara simultan efek beberapa faktor dan interaksinya.

Berdasarkan uraian di atas, maka permasalahan yang dihadapi adalah bagaimana pengaruh Eudragit RL-100, gliserol dan interaksinya terhadap

pelepasan dan penetrasi propranolol HCl dalam sediaan *patch* topikal bagaimana komposisi Eudragit RL-100 sebagai matriks dan gliserol sebagai *plastizicer* yang memberikan pelepasan dan penetrasi optimum propranolol HCl.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh Eudragit RL-100, gliserol dan interaksinya terhadap pelepasan dan penetrasi propranolol HCl dalam sediaan *patch* topikal serta untuk mengetahui komposisi Eudragit RL-100 sebagai matriks dan gliserol sebagai *plastizicer* yang memberikan pelepasan dan penetrasi optimum propranolol HCl.

Hipotesis penelitian ini adalah Eudragit RL-100 dan gliserol maupun interaksinya memiliki pengaruh terhadap pelepasan dan penetrasi propranolol HCl dalam sediaan *patch* topikal dan berdasarkan persamaan polinomial yang diperoleh untuk masing-masing parameter secara teoritis dapat ditentukan suatu kondisi uji optimum.

Penelitian ini bermanfaat memberikan informasi dan referensi bagi penelitian selanjutnya dalam bidang formulasi dan farmsetika terutama sediaan transdermal untuk menghasilkan formula dengan komposisi yang memberikan hasil lebih baik untuk menghasilkan efektifitas yang lebih baik.