

BAB 1

PENDAHULUAN

Saat ini, rute transdermal sudah menjadi satu cara yang sangat baik dalam suatu sistem penghantaran obat. Menurut catatan FDA, teknologi transdermal telah di setujui sejak 1981. Lebih dari 35 macam produk *patch* telah mendapat ijin untuk dipasarkan di US. Statistik menunjukkan pemasaran sediaan transdermal mencapai \$ 12,7 miliar US pada tahun 2005 dan diharapkan pada tahun 2015 mencapai \$ 31,5 miliar US (Kumar & Philip, 2007).

Rute transdermal memberikan banyak keuntungan daripada peroral atau intra vena, seperti dapat meningkatkan bioavailabilitas dengan menghindari metabolisme lintas pertama di hati, mereduksi toksisitas sistemik dan meningkatkan kenyamanan pasien (Budhathoki & Thapa, 2005; Aqil *et al.*, 2003). Suatu obat agar dapat diformulasi dalam sediaan transdermal idealnya harus memiliki sifat fisika kimia seperti, waktu paruh eliminasi pendek, berat molekul kecil, dosis rendah, dan kelarutan dalam lemak tinggi (Buthathoki & Thapa, 2005; Tanwar *et al.*, 2007).

Sediaan transdermal idealnya tersedia untuk terapi penyakit kronis karena membutuhkan frekuensi pemberian obat jangka panjang seperti gangguan kardiovaskular (Inal *et al.*, 2008). Salah satu obat kardiovaskular adalah propranolol hidroklorida.

Propranolol HCl merupakan golongan obat antagonis adrenoseptor β atau biasa dikenal dengan golongan β -bloker. Propranolol HCl mempunyai aktifitas antiaritmia, antiangina, juga memiliki efek antihipertensi. Efek samping yang terjadi pada pemberian obat ini adalah gagal jantung pada pasien fungsi miokard, bronkospasme juga hipoglikemi (James & Reynolds, 1982). Pada peroral penggunaan propranolol HCl diabsorbsi di saluran

pencernaan dan mengalami metabolisme lintas pertama di hati oleh CYP2C19 dan 2D6 sehingga bioavailabilitasnya turun menjadi 30%. Selain itu, propranolol HCl memiliki waktu paruh eliminasi relatif pendek, yakni berkisar antara 3-4 jam. 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 (Namdeo & Jain, 2002; Rao *et al.*, 2003). Salah satu alternatif untuk mengatasi permasalahan tersebut adalah pembuatan sediaan transdermal.

Dalam suatu sediaan transdermal *patch* diperlukan suatu matriks untuk mengatur pelepasan obat. Eudragit RL banyak dikembangkan penggunaannya sebagai matriks. Eudragit RL merupakan suatu senyawa polimer yang berpengaruh terhadap pelepasan dan penyerapan obat. Penelitian oleh Ubaidulla *et al* (2007) menggunakan carvedilol yang di formulasi dalam bentuk transdermal *patch* dengan kombinasi matriks Eudragit RL dan Eudragit RS (8:2) secara *in vitro* menunjukkan peningkatan jumlah obat yang terpenetrasi dengan menggunakan membran kulit tikus. Garala *et al* (2008) menjelaskan bahwa kombinasi penggunaan Eudragit RL-100 dan HPMC (8:2) memberikan pelepasan tramadol HCl sebesar 79,65% sedangkan Eudragit RL-100 : HPMC (2:8) memberikan pelepasan sebesar 58,30% .

Penetrasi obat perkutan merupakan perjalanan obat melalui kulit yang meliputi disolusi obat dari pembawanya, disolusi obat yang terlarut dari pembawa ke permukaan kulit dan penetrasi obat melewati lapisan-lapisan kulit, terutama lapisan stratum korneum. Stratum korneum terdiri dari *corneocytes* dan lamela lipid yang memegang peranan dalam proses transport obat. Sifat stratum korneum inilah yang menghambat transport obat melalui kulit (Barry, 1983). Pendekatan lain untuk membuat kulit

menjadi lebih permeabel adalah dengan melarutkan atau mendispersikan obat dalam pelarut untuk menurunkan fungsi pertahanan stratum korneum (Moolgard, 1993). Penggunaan propilen glikol sebagai kosolvent dapat meningkatkan penetrasi bahan obat. Propilen glikol juga dapat berfungsi sebagai *plasticizer* dan *enhancer* dalam suatu sediaan transdermal.

Penelitian terdahulu menyatakan bahwa penggunaan propilen glikol sebagai *plasticizer* pada konsentrasi 40% dengan bahan obat propranolol HCl menghasilkan fleksibilitas film yang bagus (Murthy & Saikishore, 2008). Mehdizadeh *et al* (2006) juga telah membuktikan bahwa penggunaan propilen glikol dengan konsentrasi 10% dapat meningkatkan penetrasi fentanyl dalam sediaan Duro-Tak® 2054.

Uji penetrasi sediaan transdermal sangat erat hubungannya dengan membran. Dalam metode *in vitro* membran yang biasa digunakan adalah membran kulit binatang (membran alami), misalnya: kulit kelinci, kulit tikus, kulit babi, kulit ular, kulit anjing dan kulit monyet. Dalam pemilihan membran alami dipilih berdasarkan kemiripan ciri-ciri dengan kulit manusia, antara lain ketebalan stratum korneum yaitu ketebalan dan jumlah rambut yang dimiliki. Akan tetapi beberapa peneliti menemukan kulit ular, meskipun secara fisiologis maupun kimiawi tidak memiliki kemiripan dengan kulit manusia, tetapi menghasilkan koefisien permeabilitas yang sangat dekat dengan kulit manusia. Sebagai alternatif, relevansi kulit manusia dapat ditentukan melalui pengukuran koefisien permeabilitas. Berdasarkan data koefisien permeabilitas yang divalidasi penuh dan diukur pada kondisi percobaan yang sama, menunjukkan bahwa *hairless mouse* lebih permeabel terhadap air dibandingkan kulit manusia (Vecchia dan Bunge, 2006).

Berdasarkan penelitian terdahulu tersebut, diketahui bahwa propilen glikol dan Eudragit RL-100 dapat meningkatkan penetrasi bahan obat.

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui pengaruh kombinasi matriks Eudragit RL-100 dan *plasticizer* propilen glikol terhadap pelepasan dan transport transdermal propranolol HCl dalam matriks sediaan *patch* dengan membran kulit tikus dengan menggunakan *Franz diffusion cell*. Parameter yang diamati adalah jumlah obat yang dilepaskan dan yang dipenetrasi ke dalam kulit dengan menggunakan teknik optimasi desain faktorial.

Adapun rumusan masalah dari penelitian ini adalah bagaimana pengaruh Eudragit RL-100 dan propilen glikol dan interaksinya terhadap pelepasan dan penetrasi propranolol HCl dalam matriks sediaan *patch* serta bagaimana komposisi Eudragit RL-100 sebagai matriks dan propilen glikol sebagai *plasticizer* yang memberikan pelepasan dan penetrasi optimum propranolol HCl.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh Eudragit RL-100 dan propilen glikol dan interaksinya terhadap pelepasan dan penetrasi propranolol HCl dalam matriks sediaan *patch*. Juga untuk mengetahui komposisi Eudragit RL-100 sebagai matriks dan propilen glikol sebagai *plasticizer* yang memberikan pelepasan dan penetrasi optimum propranolol HCl.

Hipotesis dari penelitian ini adalah bahwa Eudragit RL-100 dan propilen glikol mempengaruhi transport transdermal propranolol HCl dalam matriks sediaan *patch* dan berdasarkan persamaan polinomial yang diperoleh untuk masing-masing parameter secara teoritis dapat ditentukan suatu kondisi uji optimum. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang pengaruh penggunaan Eudragit RL-100 dan propilen glikol sebagai matriks dan *plasticizer* terhadap transport transdermal propranolol HCl dalam matriks sediaan *patch*.