

BAB 1

PENDAHULUAN

Propranolol HCl merupakan golongan β -blocker yang banyak digunakan untuk pengobatan angina pectoris, aritmia jantung dan hipertensi. Propranolol HCl mengalami metabolisme lintas pertama di hati oleh CYP2C19 dan 2D6 pada pemakaian oral, sehingga bioavailabilitasnya rendah antara 15 - 23 %. Eksresi propranolol HCl dalam bentuk utuh dalam urin < 1% , dengan waktu paruh yang relatif pendek, berkisar antara 3 - 4 jam (Namdeo & Jain, 2002 ; Rao *et al.*, 2003).

Rute transdermal merupakan rute alternatif yang dapat memperbaiki sifat-sifat yang tidak diinginkan pada rute oral, seperti propranolol HCl yang mengalami metabolisme lintas pertama di hati. Penghantaran obat melalui rute transdermal ini telah banyak menarik perhatian para peneliti karena memiliki banyak keuntungan biomedis. Namun sifat *barier* yang sangat kuat dari kulit merupakan tantangan terbesar yang harus di atasi agar molekul obat dapat masuk ke sirkulasi sistemik melalui rute ini. Berbagai formulasi pendekatan telah dilakukan, salah satunya adalah dengan penggunaan *enhancer* (Amnuait *et al.*, 2004 ; Tiwary *et al.*, 2007).

Propranolol HCl memiliki bioavailabilitas yang rendah, waktu paruh pendek, log P (oktanol/buffer pH 7,4) adalah 1,2., kadar tunak dalam plasma 6,0-711 $\mu\text{g/ml}$, titik leleh 163 °C – 166 °C, pH dalam air 5,0 – 6,0, sehingga propranolol HCl dapat digunakan sebagai obat yang dapat melalui rute transdermal (Guy, 1989; Lund, 1994).

Pada penelitian sebelumnya oleh Yennywati (2010), yang menggunakan matriks HPMC, dihasilkan kadar tunak propranolol HCl 6,18 $\mu\text{g/ml}$, dimana hasil tersebut masih terlalu kecil walaupun masih masuk

pada rentang kadar tunak Propranolol yaitu 6,0 - 711 µg/ml (Winek *et al*, 2001), sehingga pada penelitian ini digunakan suatu *enhancer* untuk meningkatkan penetrasi obat, sehingga dicapai kadar tunak yang dikehendaki untuk memberikan efek.

Kulit merupakan salah satu lokasi aplikasi penting untuk efek sistemik dan efek lokal, namun bagaimanapun dalam kulit terdapat lapisan stratum korneum yang merupakan penghalang utama untuk penetrasi obat. Peningkatan penetrasi merupakan suatu pengembangan yang menantang yang akan meningkatkan banyaknya obat yang tersedia untuk penghantaran transdermal (Pathan & Setty, 2009).

Stratum korneum merupakan lapisan terluar kulit manusia yang merupakan penghalang, dimana kebanyakan obat-obat topikal yang diberikan tidak memiliki kemampuan untuk menembus stratum korneum tersebut. Maka untuk itu, diperlukan suatu manipulasi penghalang untuk memperbaiki profil penetrasi. Untuk meningkatkan penetrasi kulit, dapat digunakan secara kimia, secara fisika, atau kombinasi dari keduanya (Neubert, H., 2006). Ada dua rute umum untuk obat dapat menembus stratum korneum, yaitu rute transepidermal dan rute transappendik. Rute transepidermal terbagi dalam rute intraseluler dan interseluler (Swarbrick & Boylan, 1997). Pada kulit normal, jalur penetrasi umumnya melalui dermis (transepidermal). Rute transappendik merupakan rute yang melalui folikel rambut maupun kelenjar keringat (Murtiastuti, 2008).

Pada sediaan transdermal di butuhkan suatu polimer sebagai matriks yang dapat mencapai penetrasi obat ke sirkulasi sistemik. Pada penelitian ini digunakan suatu turunan selulosa yaitu hidrokisipropil metil selulose (HPMC). Berdasarkan penelitian sebelumnya, HPMC memiliki kemampuan menyerap kelembapan yang tinggi, dimana penyerapan air dari polimer memiliki peranan penting pada tahap awal pelepasan obat dari sediaan. Film

yang memiliki serapan kelembapan yang tinggi, dapat memberikan pelepasan obat yang tinggi pula. Selain itu pemilihan HPMC sebagai matriks pada sediaan transdermal adalah karena sifatnya yang tidak toksik dan tidak mengiritasi (Rowe *et al*, 2006 ; Limpongsa & Umprayn, 2008).

Absorpsi perkutan melibatkan perjalanan molekul obat dari permukaan kulit ke stratum korneum di bawah pengaruh gradien konsentrasi, selanjutnya difusi melalui stratum korneum yang mendasari epidermis, dermis dan sirkulasi darah. Kulit berperan sebagai penghalang pasif terhadap molekul penetran, oleh karena itu digunakan suatu *enhancer* yang merupakan zat yang memfasilitasi penyerapan penetran melalui kulit secara sementara dengan cara mengurangi permeabilitas kulit. Idealnya, suatu *enhancer* tidak memiliki aktivitas farmakologi, harus bersifat nontoksik, tidak menyebabkan iritasi, tidak menyebabkan alergi, bekerja cepat, tidak berbau, tidak berasa, tidak berwarna. Selain itu, *enhancer* seharusnya tidak menyebabkan hilangnya cairan tubuh, elektrolit dan bahan endogen lainnya. Tidak ada *enhancer* yang memiliki semua sifat yang ideal, oleh karena itu beberapa ilmuwan melakukan penelitian dengan menggunakan berbagai *enhancer* terhadap permeasi transdermal guna membantu dalam pemilihan suatu *enhancer* untuk penggunaan transdermal (Sinha & Kaur, 2000 ; Williams, 2003).

Salah satu *enhancer* yang di gunakan dalam sediaan transdermal adalah menthol, dimana menthol merupakan golongan terpen. Berdasarkan penelitian sebelumnya oleh Olivella (2007), yang melakukan penelitian dengan menggunakan perbandingan *enhancer* menthol dan dymethylformamide (DMF), menunjukkan hasil bahwa menthol meningkatkan permeasi quersetin 9 kali lebih tinggi dari DMF, dan 17 kali lebih tinggi dari kontrol. Secara umum, suatu *enhancer* bekerja dengan cara

mengganggu struktur dari stratum korneum, berinteraksi dengan protein intraseluler dan perbaikan partisi dari obat (Thakur *et al*, 2006).

Pelepasan dan penyebaran dari propranolol HCl dalam matriks sediaan *patch* transdermal di uji menggunakan suatu alat difusi yaitu *Franz diffusion cells* dengan menggunakan suatu membran selulose untuk pelepasan dan membran kulit tikus yang sudah dibersihkan bulunya untuk penetrasi propranolol HCl (Amnuaitik *et al*, 2004).

Untuk memperoleh konsentrasi dari HPMC dan menthol yang menghasilkan parameter transport propranolol HCl yang optimum, dapat digunakan suatu metode optimasi *Factorial design* dengan menggunakan dua faktor dan dua level yang di replikasi 3 kali.

Adapun rumusan masalah dari penelitian ini adalah bagaimana pengaruh HPMC sebagai matriks dan Menthol sebagai *enhancer* terhadap penetrasi propranolol HCl dalam sediaan *patch* transdermal dan pada konsentrasi berapa HPMC sebagai matriks dan menthol sebagai *enhancer* dapat memberikan penetrasi yang optimum propranolol HCl dalam sediaan *patch* transdermal.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh HPMC sebagai matriks dan menthol sebagai *enhancer* terhadap pelepasan dan penetrasi propranolol HCl dalam sediaan *patch* transdermal, dan untuk mengetahui pada konsentrasi berapa HPMC sebagai matriks dan menthol sebagai *enhancer* yang memberikan pelepasan dan penetrasi propranolol HCl yang optimum dalam sediaan *patch* transdermal.

Hipotesis dari penelitian ini adalah bahwa HPMC dan menthol mempengaruhi penetrasi propranolol HCl pada sediaan *patch* transdermal. Dari hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan dan informasi tentang penghantaran obat transdermal propranolol HCl dalam matriks *patch* dengan *enhancer* menthol.