

BAB I

PENDAHULUAN

Propranolol hidroklorida adalah β -blocker yang banyak digunakan dalam pengobatan angina pectoris, aritmia jantung dan hipertensi. Propranolol hidroklorida pada penggunaan peroral mengalami efek lintas pertama hepatic sehingga memiliki bioavailabilitas yang relatif rendah yaitu 15 – 23%. Selain itu propranolol HCl memiliki waktu paruh eliminasi singkat yaitu 3 – 4 jam, sehingga membutuhkan frekuensi pemberian dosis yang cukup tinggi. Formulasi *prolonged release* dapat menurunkan frekuensi pemberian dosis tetapi bioavaibilitas 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).

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 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 trasdermal sebesar 16,1 jam. Parameter C_{max} transdermal sebesar 62,7-77,0 mg/ml (Rao *et al.*,2003).

Rute penghantaran propranolol HCl adalah melalui sediaan transdermal. Transdermal merupakan salah satu cara pemberian obat melalui kulit yang dapat memberikan efek sistemik. Dibandingkan terhadap pemberian obat secara parenteral, cara pemberian transdermal lebih nyaman bagi pasien. Penghalang utama pemberian obat melalui kulit sesuai dengan

fungsinya sebagai pelindung organ dalam tubuh adalah lapisan *stratum corneum* yang mempunyai struktur yang kompak yang sulit ditembus (Sasanti *et al.*, 2004). 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).

Sistem penyampaian obat transdermal (TDDS) menjadikan meningkatnya minat obat melalui kulit baik lokal serta sistemik. Kulit sebagai penyampaian obat mempunyai sejumlah keuntungan yang signifikan terhadap banyak rute administrasi obat, termasuk kemampuan untuk menghindari masalah iritasi lambung, pH, menghindari metabolisme lintas pertama hepatic sehingga meningkatkan bioavailabilitas obat, mengurangi resiko efek samping sistemik oleh konsentrasi plasma dibandingkan untuk terapi oral, memberikan pelepasan berkelanjutan di lokasi aplikasi, cepat penghentian terapi (Kevin *et al.*, 2009).

Untuk mencapai aksinya secara maksimal, obat dalam sediaan harus dapat melalui tahapan penetrasi melalui kulit. Kecepatan penetrasi obat kedalam kulit dapat diamati melalui fluks obat. Fluks obat yang melalui membran dapat dipengaruhi oleh koefisien difusi obat melalui *stratum corneum* dengan cara mengganggu sistem penghalangan dari *stratum corneum*. Untuk meningkatkan fluks obat yang melalui membran kulit dapat digunakan senyawa peningkat penetrasi (Williams, 2003; Barry, 1994).

Senyawa peningkat penetrasi (*enhancer*) lazim digunakan dalam sediaan transdermal dengan tujuan mempermudah transfer obat melalui kulit. Senyawa peningkat penetrasi dapat memodifikasi atau melemahkan susunan lipid interseluler *stratum corneum* sehingga transfer obat melalui kulit dapat ditingkatkan. Peningkat penetrasi (*enhancer*) dapat bekerja

melalui tiga mekanisme, yaitu dengan cara mempengaruhi struktur *stratum corneum*, berinteraksi dengan protein intraseluler dan memperbaiki partisi obat (Swarbrick,1993). Bahan-bahan yang dapat digunakan sebagai peningkat penetrasi (*enhancer*) antara lain air, sulfoksida, dan senyawa jenis azone, pyrrolidones, asam-asam lemak, alkohol dan glikol, surfaktan, urea, minyak atsiri, terpen, dan fosfolipid (Swarbrick dan Boylan, 1995).

Salah satu *enhancer* yang digunakan adalah asam oleat. Mekanisme asam oleat sebagai *enhancer* adalah menurunkan suhu fase transisi dan domain lipid *stratum korneum* dan meningkatkan kebebasan pergerakan atau fluiditas lipid. Teori lain menyebutkan bahwa asam oleat meningkatkan permeabilitas kulit (Sasanti, 2004). Selain itu mekanisme asam oleat dalam meningkatkan penetrasi absorpsi percutan, mengubah fluiditas lipida dalam *stratum korneum* yang dapat meningkatkan permeabilitas lapisan. Dalam salah satu jurnal juga disebutkan bahwa asam oleat dapat digunakan sebagai *enhancer* dikarenakan dapat merusak dan membentuk lubang pada *stratum korneum* (Jiang *et al.*, 2000).

Matriks yang digunakan dalam penelitian ini adalah HPMC. HPMC memiliki karakteristik mudah larut dalam air. HPMC sesuai dengan pH kulit (4,6-6,8). Polimer turunan selulosa yang dapat meningkatkan hidrofilisasi dari kristal obat, mempunyai kemampuan tinggi untuk membentuk larutan padat dengan beberapa macam obat yang kelarutannya rendah dalam air.

HPMC (*Hydroxy Propyl Methyl Cellulose*) dapat digunakan untuk polimer yang merupakan polimer hidrofilik. HPMC menunjukkan lapisan film yang jernih karena kelarutan dari obat yang tinggi dalam polimer (Kandavilli dkk, 2002).

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah meneliti bagaimana pengaruh HPMC sebagai matriks dan asam oleat sebagai *enhancer* terhadap pelepasan dan penetrasi Propranolol HCl pada sediaan patch transdermal. Selain itu mencari konsentrasi HPMC dan asam oleat pada pelepasan dan penetrasi yang optimal dalam sediaan patch transdermal.

Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui pengaruh interaksi HPMC sebagai matriks dan asam oleat sebagai *enhancer* terhadap pelepasan dan penetrasi Propranolol HCl pada sediaan patch transdermal serta untuk mengetahui komposisi matriks dan *enhancer* yang dapat memberikan penetrasi yang optimal dari propranolol HCl.

Hipotesis pada penelitian ini adalah asam oleat sebagai *enhancer* dan HPMC sebagai matriks dapat mempengaruhi pelepasan dan penetrasi Propranolol HCl pada sediaan patch transdermal.

Manfaat dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa Asam oleat dapat digunakan sebagai *enhancer* dan HPMC sebagai matriks dapat mempengaruhi pelepasan dan penetrasi Propranolol HCl pada sediaan patch transdermal.