

Review article

Faktor Penentu Permeasi Transdermal: Tinjauan Berdasarkan Hukum Fick I

Annas Binarjo

Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta

Abstract

Transdermal drug delivery may be an alternative to overcome the problems of oral administration, such as fluctuations drug concentration in the blood. Only several drugs have a good transdermal permeation ability, thus some efforts are needed to improve it. Transdermal permeation follows pasive diffusion mechanism. Therefore, Fick Law I must be considered in improving transdermal permeation of the drug. This review aims to determine the factors associated with the transdermal permeation based on Fick's law I. Chemical compounds to enhance transdermal permeation (Chemical penetration enhancers) can be used to increase the diffusion coefficient (D), the partition coefficient (k), the rate of drug in the donor compartment (Cd), membrane thickness (h), and extensive contact of drug with the skin (S).

Keywords : Permeasi, Transdermal, Fick, Penetration Enhancer

Abstrak

Pengantaran obat transdermal dapat menjadi alternatif untuk mengatasi permasalahan pengantaran oral, termasuk permasalahan fluktuasi kadar obat dalam darah. Tidak semua obat mempunyai kemampuan permeasi transdermal yang baik, sehingga perlu dilakukan upaya untuk memperbaikinya. Permeasi transdermal mengikuti mekanisme difusi pasif, sehingga dalam menentukan upaya perbaikan permeasi perlu memperhatikan parameter-parameter dalam hukum Fick I. Review ini bertujuan untuk mengaitkan faktor yang menentukan permeasi transdermal dengan hukum Fick I, sehingga dapat diketahui parameter dalam hukum Fick I yang sering dijadikan target perbaikan permeasi transdermal. Senyawa kimia untuk meningkatkan permeasi transdermal (Chemical penetration enhancer) dapat digunakan untuk meningkatkan koefisien difusi (D), koefisien partisi (k), kadar obat dalam kompartemen donor (Cd), tebal membrane (h), dan luas kontak sediaan obat dengan permukaan kulit (S).

Kata Kunci: Permeasi, Transdermal, Fick, Penetration Enhancer

Corresponding author: annasbinarjo@yahoo.co.id

Pendahuluan

Pada penghantaran obat, kestabilan kadar obat dalam darah adalah hal yang sangat diharapkan. Untuk mendapatkan kondisi tersebut, penghantaran secara infusi intravena adalah pilihan terbaik (Shargel & Yu, 1985). Tetapi kenyamanan pasien juga menjadi pertimbangan, sehingga penghantaran obat secara transdermal dapat dijadikan salah satu alternatifnya. Hal ini karena penghantaran secara transdermal mampu menghasilkan kadar obat dalam darah yang mempunyai fase plateau panjang (Chong & Fung, 1989). Penghantaran transdermal juga mempunyai beberapa keuntungan yaitu: (a) lebih nyaman karena dilakukan tanpa merusak jaringan (non invasif); (b) sesuai untuk obat yang mudah terdegradasi dalam saluran gastrointestinal dan atau obat yang bersifat iritan terhadap gastrointestinal; (c) sesuai untuk obat yang mengalami metabolisme lintas pertama yang intens; (d) mudah bagi pasien untuk menggunakan sendiri; (e) dapat dirancang untuk frekuensi penggunaan satu kali sehari atau lebih jarang lagi; (f) dapat menghantarkan obat dengan kinetika orde ke nol sehingga fluktuasi kadar obat dalam darah dapat diminimalisir (Nugroho, 2005).

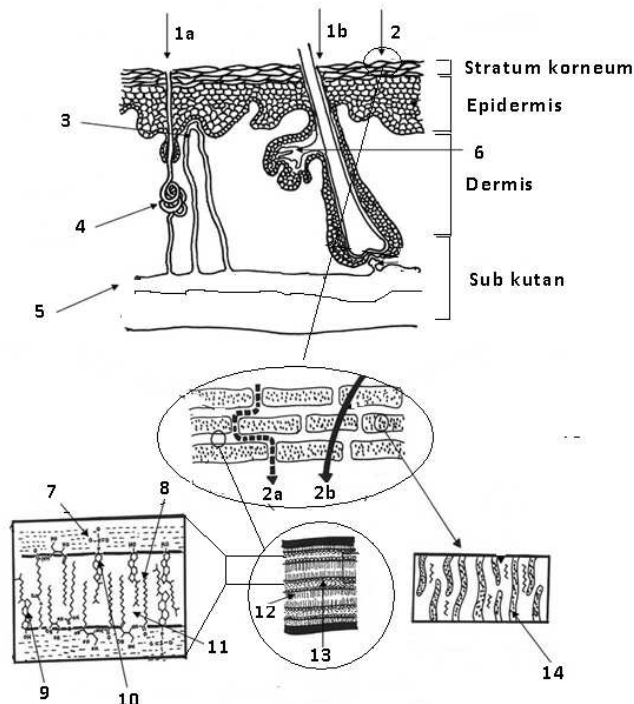
Problema dalam penghantaran secara transdermal adalah sempurnanya kulit sebagai penghalang (skin barrier). Hal ini mendorong dilakukannya penelitian untuk meningkatkan permeabilitas senyawa obat menembusi kulit. Upaya yang sudah dilakukan antara lain dengan melakukan variasi pembawa (formulasi), penggunaan penetration enhancer kimia maupun fisika, pemilihan bentuk obat (asam-basa bebas atau garam), dan pembentukan

prodrug. Setiap upaya yang dilakukan mestinya dikaitkan dengan faktor-faktor yang mempengaruhi permeasi transdermal. Permeasi transdermal merupakan suatu proses penghantaran, maka semua upaya tersebut mesti ada kaitannya dengan Hukum Fick I tentang difusi. Artikel ini bertujuan untuk memandangi faktor-faktor yang menentukan kecepatan permeasi transdermal berdasarkan Hukum Fick I.

Rute Absorpsi Transdermal

Pada penggunaan sediaan transdermal, obat dilepaskan dari formulasi sediaan obat (kompartemen donor) dan kemudian menembus kulit masuk ke jaringan bawah kulit yang dimengandung pembuluh kapiler (kompartemen reseptor). Kulit berfungsi sebagai pelindung isi tubuh manusia dan menghalang masuknya organisme dan senyawa kimia berbahaya dengan mudah, termasuk obat. Walaupun kulit berfungsi sebagai penghalang, namun obat masih bisa menembusi kulit melalui beberapa rute seperti yang ditunjukkan oleh Gambar 1.

Gambar 1 menunjukkan bahwa jalur masuknya obat menembus kulit ada dua yaitu transapendageal di mana obat menembus kulit melewati kelenjar keringat dan folikel rambut, dan rute transepitelial, yaitu obat menembus stratum korneum, baik melewati celah antar sel stratum korneum (rute interseluler/paraseluler) maupun menembus sel stratum korneum (rute transseluler/intraseluler) (Benson, 2005). Rute transepidermal adalah rute utama karena sebagian besar permukaan kulit tidak mempunyai folikel rambut dan pori-pori keringat. Sebagai gambaran



Gambar 1. Anatomi kulit dan rute absorpsi transdermal, dimodifikasi dari Benson (2005)

Keterangan: Absorpsi dapat melewati dua rute yaitu rute transapendagial (1a. melewati pori keringat dan 1b. melewati folikel rambut) dan rute transepitelial (2a. interseleuler dan 2b. transeleuler/intraseleuler). Pada rute interseleuler obat melewati celah antar sel yang tersusun atas daerah berair (7 dan 13) dan daerah lipid (11 dan 12). Daerah lipid kaya akan kolesterol (9), kolesterol sulfat (10), dan ceremid (8). Pada rute transeleuler obat menembus sel yang kaya akan keratin (14). Di bagian dermis terdapat pembuluh darah kapiler (3) yang merupakan cabang dari arteri yang terdapat di lapisan sub kutan (5), kelenjar keringat (4), dan kelenjar sebacea (6).

luas area folikel rambut adalah 1/1000 dari luas total (Flynn, 1995).

Proses terakhir perkembangan stratum korneum menghasilkan kondisi di mana bagian interseleuler tersusun dari lamella lipid dan bagian intraseleuler tersusun dari matriks protein (Walters, 2007). Oleh karena itu dapat dibuat simplifikasi bahwa rute penghantaran senyawa lipofil adalah interseleuler, sedangkan rute penghantaran senyawa hidrofil adalah transeleuler (intraseleuler) (Benson, 2005).

Kuantifikasi Penghantaran Difusi Pasif: Hukum Fick I

Seperti telah dikemukakan di depan bahwa rute utama penghantaran transdermal rute penetrasi. Di antara dua rute penetrasi maka rute interseleuler adalah yang lebih dominan (Benson, 2005). Hal ini karena celah antar sel stratum korneum, yang komponen utamanya adalah lipid lamella, lebih fluid dibandingkan sel stratum korneum yang berisi keratin yang keras (Walters, 2007). Obat yang diberi-

kan secara transdermal harus dapat terdispersi dalam lipid lamella untuk kemudian berdifusi ke epidermis, dermis, dan darah. Persamaan yang menggambarkan proses difusi pasif ini dapat diturunkan dari Hukum Fick I.

Jumlah obat, M (gram), yang terhan-tar menembus membran, tiap satu satuan luas S (cm²), tiap satu satuan waktu t (de-tik) disebut dengan fluks, J (gram cm⁻² detik⁻¹) (Martin, Bustamante & Chun, 1993).

(1)

Besarnya fluks berbanding lurus dengan gradien konsentrasi dC/dx

(2)

D adalah koefisien difusi obat dalam membran (cm² detik⁻¹), x adalah jarak dalam membran yang mempunyai gradien konsentrasi dC (g cm⁻³). Tanda negatif karena difusi berjalan dari konsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah, sehingga harga fluks selalu positif.

Jika persamaan 1 digabung dengan persamaan 2 akan kita dapatkan:

(3)

Gambaran penghantaran antar kompartemen yang dipisahkan oleh membran ditunjukkan oleh Gambar 2. Mula-mula obat berpindah dari kompartemen donor tetapi belum muncul dalam kompartemen reseptor. Obat mulai muncul di kompartemen reseptor pada waktu tertentu yang

disebut lag time. Kecepatan munculnya obat di reseptor pada waktu – waktu awal masih lambat, dan meningkat dari waktu ke waktu hingga didapatkan kecepatan yang konstan. Kondisi kecepatan yang konstan ini disebut kondisi tunak (steady state condition) (Martin, Bustamante & Chun, 1993).

Jika gradien konsentrasi adalah C₂ – C₁, maka dx adalah tebal membran, h (cm), dan persamaan 3 menjadi persama-an 4 (Martin, Bustamante & Chun, 1993).

(4)

Nilai C₁ dan C₂ tidak dapat diukur, tetapi dapat digantikan dengan C_d (kon-sentrasi dikompartemen donor) dikalikan koefisien partisi, K, untuk C₁, dan C_r(konsentrasi di kompartemen reseptor) dikalikan K untuk C₂, sehingga persama-an 4 menjadi persamaan 5.

((C_d – C_r)/h

(5)

Pada kondisi sink C_r < 0,1C_d, sehingga C_r diabaikan terhadap C_d, dengan meng-ganti DK/h dengan permeabilitas, P (cm/detik), maka persamaan 5 menjadi persama-an 6.

(6)

Penataan ulang persamaan 6, kemud-ian mengintegrasikannya dari t=tlag hingga t=t dengan mengasumsikan C_d konstan sepanjang percobaan, akan dida-

patkan persamaan 7.

$$dM = PSCd dt \quad (7)$$

Integrasi persamaan 7 dari M_0 ke M dan dari t_{lag} ke t menghasilkan persamaan linear yang ditunjukkan di persamaan 8.

$$M = PSCd (t - t_{lag}) \quad (8)$$

Persamaan 8 adalah persamaan linear dengan absis t , ordinat M , kemiringan $PSCd$, dan intersep $PSCd t_{lag}$. Kurva linear ini ditunjukkan dalam Gambar 3. Dari persamaan ini kita dapat menghitung Fluks (J) berdasarkan kemiringan dibagi luas bidang absorpsi, mendapatkan P dari J/Cd , dan mendapatkan t_{lag} yaitu intersep terhadap sumbu waktu.

Jika asumsi Cd konstan tidak diterima maka kita dapat melihat penurunan Cd dengan persamaan 9 yang membutuhkan data volume kompartemen donor (V_d) (Martin, Bustamante & Chun, 1993).

(9)

Penataan ulang persamaan 9, kemudian mengintegrasikannya dari $t=0$ hingga $t=t$ akan didapatkan persamaan 10. Permeabilitas dapat dihitung berdasarkan kemiringan dikali V_d , dibagi luas area absorpsi (Martin, Bustamante & Chun, 1993).

(10)

Kekurangan penggunaan persamaan 10 ini adalah kesulitan dalam pengukuran kadar kompartemen donor (C_d). Kadar donor ini dapat dihitung dari jumlah obat

yang terhantar dengan mengasumsikan berkurangnya obat di kompartemen donor semua berpindah di kompartemen reseptor, artinya jumlah obat dalam membran diabaikan. Persamaan yang dipakai adalah persamaan 11.

(11)

dengan $C_d(n)$ adalah kadar obat pada waktu ke- n , $C_d(0)$ adalah kadar obat mula-mula, M_n adalah jumlah obat yang telah terhantar pada waktu ke- n .

Setelah nilai permeabilitas dan lag time diperoleh, tebal membran (h) dapat dihitung dengan persamaan 12(7).

$$t_{lag} = h/6P \quad (12)$$

Kemudian koefisien difusi (D) dapat dihitung dengan persamaan 13.

$$t_{lag} = h^2/6D \quad (13)$$

dan koefisien partisi (K) dihitung dengan persamaan 14.

$$P = DK/h \quad (14)$$

Faktor-faktor yang Berpengaruh Terhadap Absorpsi Transdermal

Selama proses penghantaran transdermal mengikuti hukum Fick I, maka faktor-faktor yang berpengaruh terhadap kecepatan penghantaran dapat diklasifikasikan menjadi 3, yaitu faktor obatnya (sifat fisiko kimia zat aktif), faktor pasien (kondisi fisiologis dan patologis kulit), dan faktor pabrik (formulasi sediaan transdermal). Beberapa faktor formulasi

berpengaruh secara individu (langsung) terhadap kecepatan penghantaran, misalnya kadar obat dalam formula (Martin, Bustamante & Chun, 1993). Sedangkan faktor formulasi yang lain misalnya pembawa bentuk sediaan berpengaruh terhadap koefisien partisi obat. Penetration enhancer dalam sediaan dapat merubah koefisien difusi dan atau koefisien partisi (Patani & Chien, 1988).

Faktor Sifat Fisiko Kimia Zat Aktif (permean atau difusan)

Berat Molekul

Di dalam persamaan Fick I, koefisien difusi, D , adalah faktor utama yang dipengaruhi oleh sifat fisiko kimia obat yaitu jari-jari molekul (r), sesuai dengan persamaan Stoke-Einstein (9):

$$D = \frac{RT}{6\pi\eta rN} \quad (15).$$

dengan R adalah konstanta gas ideal, η adalah viscositas membran, N adalah Bilangan Avogadro. Jari-jari molekul erat kaitannya dengan berat molekul senyawa obat. Pada persamaan di atas senyawa obat dianggap berbentuk sferis. Semakin besar berat molekul obat semakin kecil koefisien difusi sehingga kecepatan penghantaran semakin kecil. Pengaruh ukuran molekul ini sebenarnya kurang bermakna dibandingkan koefisien partisi pada rentang permean ideal untuk penghantaran transdermal, baik berat molekulnya (100 – 500 Dalton) maupun koefisien partisinya ($\log p$ 1 – 3), diluar rentang tersebut pengaruh berat molekul terhadap permeabilitas sangat bermakna (William, 2003). Sebagai contoh pada $\log p$ di atas 4, prodrug ibuprofen yaitu 2,4, isobutil fenil etil propionat (BM 234,33, $\log p$ 4,35) mem-

punyai permeabilitas yang lebih baik daripada prodrug ibuprofen lainnya, yaitu 2,4, isobutil fenil butil propionat (BM 250,38, $\log p$ 5,26) (Ghosh, Preethi, Mishra & Paracha, 2010).

Koefisien Partisi

Obat yang menempuh rute intraseluler harus menembus keratinosit stratum korneum dan untuk mencapai keratinosit sel stratum korneum berikutnya obat harus melewati bagian lipid lamela. Karena rute ini mengharuskan obat harus melewati dua fase yang berganti-ganti (yaitu hidrofilik pada keratinosit dan lipofilik pada lipid lamella), maka rute ini menjadi rute yang sedikit ditembusi obat. Pada rute interseleuler obat harus menembus lipid lamella. Kemampuan obat untuk menembus rute ini sangat dipengaruhi oleh sifat fisiko-kimia lainnya yaitu koefisien partisi, k , antara membran dan medium (Walters, 2007).

Satu seri antiemetik, yaitu alizaprid, bromoprid, cleboprid, domperidon, metoclopramid, metopimazin, dan scopolamin, dicari koefisien permeabilitasnya (P atau K_p). Kurva hubungan antara koefisien permeabilitas dengan \log koefisien partisi menunjukkan bentuk parabola dengan puncak pada $\log k = 2 - 3$ (Calpena, Blanes, Moreno, Obach & Domenech, 1994). Demikian juga untuk satu seri antiinflamasi non steroid turunan salisilat (Benson, 2005). Kurva ini mengindikasikan bahwa ada koefisien partisi optimum yang memberikan kecepatan penghantaran yang maksimum. Hal ini dapat dimaklumi karena pada penghantaran transdermal obat harus menembus bagian lipofil (stratum korneum dan epidermis) dan lapisan yang relatif hidrofil (dermis). Katz dan Poulsen (1971) menyata-

kan bahwa nilai log koefisien partisi optimum tersebut adalah 1-3.

Tingkat ionisasi menentukan fraksi obat dalam bentuk ion dan molekul. Semakin besar ionisasi akan menaikkan fraksi ion. Ion mempunyai koefisien partisipasinya yang lebih rendah dari pada molekulnya. Tingkat ionisasi tergantung dari sifat obat (asam-basa dan pKa) dan sifat medium (pH dan polaritas). Obat asam lemah akan terionisasi pada pH yang lebih tinggi, dan sebaliknya untuk obat basa lemah (Martin, Bustamante, & Chun, 1993). Ion ini akan terabsorpsi melalui kulit lewat jalur transapendageal, yaitu melewati pori-pori keringat (Guy & Hadgraft, 1992) karena pori-pori keringat bersifat hidrofil.

Titik Leleh

Faktor kimia lain yang berpengaruh terhadap permeabilitas menembus kulit adalah titik leleh dari senyawa. Calpena dkk (1994) menunjukkan hubungan antara titik leleh dan log permeabilitas satu seri antiemetik yang membentuk kurva linear dengan kemiringan, slope, sebesar -0,004. Harga negatif mengindikasikan bahwa semakin besar titik leleh akan menyebabkan penurunan permeabilitas.

Titik leleh menentukan kelarutan senyawa dalam bentuk tidak terion (kelarutan intrinsik), suatu bentuk yang bersifat lebih lipofil daripada bentuk ionnya. Pengaruh titik leleh terhadap kelarutan ditunjukkan dalam persamaan Hildebrand-Scot untuk kelarutan pada kondisi ideal yang dilanjutkan dengan persamaan Hildebrand-Scadcard persamaan 16 untuk kondisi non ideal dimana solut dan solven mempunyai parameter kelarutan yang berbeda (Martin, Bustamante, &

Chun, 1993).

$$\text{Log } x_{2i} = \frac{\Delta H_f(T_o - T)}{2,303RT_o} + \frac{V_2\Phi_{12}}{2,303RT} + (\delta_1 - \delta_2)^2 \dots \dots \dots (16)$$

Dalam persamaan tersebut ditunjukkan bahwa kenaikan titik leleh akan menurunkan kelarutan. Penurunan kelarutan akan menurunkan kecepatan larutnya obat dalam cairan permukaan kulit sesuai dengan persamaan Noyes-Whithney (Martin, Bustamante, & Chun, 1993). Sesuai dengan persamaan Fick I, penurunan konsentrasi akan menurunkan laju difusi.

Faktor Fisiologi Kulit

Faktor fisiologi kulit dalam Hukum Fick I ditunjukkan oleh, pertama koefisien difusi obat dalam kulit, D, yaitu pada harga viskositas kulit, kedua koefisien partisi, K, keduanya (D dan K) selain dipengaruhi oleh kulit juga dipengaruhi faktor fisikokimia obat, dan ketiga tebal kulit h, yang merupakan faktor individu dari kulit (Martin, Bustamante, & Chun, 1993).

Ketebalan kulit bervariasi tergantung lokasi kulit. Variasi terjadi baik pada stratum korneum maupun epidermis. Sebagai contoh kulit lengan bawah bagian belakang mempunyai ketebalan stratum korneum 18,3 (4,9) µm, pada bagian pundak 11,0 (2,2) µm, sedangkan bagian pantat 14,9 (3,4) µm. Untuk tiga posisi tersebut epidermis mempunyai ketebalan berturut-turut 56,6 (11,5) µm, 70 (13,6) µm, dan 81,5 (15,7) µm. Data tersebut adalah hasil rata-rata (SD) dari 71 responden (Sandby-Møller, Poulsen & Wulf, 2003). Ketebalan tersebut akan mempengaruhi

pemilihan tempat aplikasi penghantaran transdermal. Penghalang utama penghantaran transdermal adalah bagian stratum korneum. Maka bagian yang mempunyai stratum korneum yang tipis akan menguntungkan sebagai tempat aplikasi. Lengan bawah yang secara keseluruhan mempunyai ketebalan yang paling kecil ternyata mempunyai stratum korneum yang tebal, sehingga aplikasi transdermal dibagian ini bukan pilihan.

Faktor Formulasi Bentuk Sediaan

Faktor formulasi utama yang berpengaruh terhadap kecepatan tranpor transdermal adalah konsentrasi obat dalam pembawa. Maibach dan Fedmann (Maibach & Feldmann, 1996) menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi testosteron, hidrokortison, dan asam benzoat dari 4 µg/ml ke 2000 µg/ml akan meningkatkan kecepatan absorpsinya. Wester dan Maibach (1999) menyatakan bahwa semakin besar konsentrasi obat dalam pembawa sediaan transdermal akan menurunkan efisiensi absorpsi transdermal, walaupun kecepatan dan jumlah obat yang terhantar selalu meningkat dengan peningkatan konsentrasi. Penelitian – penelitian berikutnya juga menunjukkan hal yang sama (Wester & Maibach, 1999). Hal ini sesuai dengan hukum Fick I, bahwa gaya dorong penghantaran difusi pasif adalah gradien konsentrasi, tetapi menurut persamaan Fick I peningkatan yang terjadi linear.

Faktor formulasi berikutnya yang berpengaruh terhadap kecepatan absorpsi transdermal adalah sifat pembawa (vehicle). Pemilihan sifat pembawa (hidrofilik atau hidrofobik) akan menentukan besarnya koefisien partisi. Pembawa dalam

formulasi yang baik harus dapat menjaga homogenitas formula, tetapi juga harus dapat melepaskan obat untuk menembus membran. Puri dan Shanghavi (1992) melaporkan bahwa piroksikam dan ibuprofen mengalami permeasi kulit yang lebih cepat jika diformulasi dalam bentuk gel dari pada cream maupun ointment. Dapat disimpulkan bahwa senyawa dengan kelarutan dalam air yang kecil (lipofilik), akan mengalami permeasi melewati kulit yang lebih cepat jika diformulasi dengan pembawa gel hidrofilik dari pada cream atau basis ointment.

Özgüney dkk (2006) melaporkan bahwa permeabilitas *in vitro* natrium diklofenak dari sediaan mikroemulsi 1,1 kali lebih tinggi dari pada sediaan gel hidrofilik. Pengujian *in vivo* menunjukkan bahwa tingkat inflamasi telapak kaki tikus setelah diinjeksi dengan karagen dan diobati dengan sediaan gel, 1,2 kali lebih tinggi dari pada sediaan mikroemulsi. Kedua perbedaan ini secara statistik bermakna pada taraf kepercayaan 95%. Lebih jauh Shakeel dkk (2008) menyimpulkan dari hasil uji permeabilitas transdermal celecoxib, bahwa formulasi nanoemulsi dapat mengekstraksi stratum korneum, sehingga permeasi celecoxib lebih baik daripada formulasi gel nanoemulsi.

Pemilihan bentuk bahan aktif (bentuk garam atau asam-basa bebas) juga berpengaruh terhadap permeasi transdermal. Prinsipnya sama dengan pemilihan pembawa, yaitu obat harus dapat meninggalkan pembawa untuk selanjutnya terpartisi ke dalam stratum korneum. Parikh dan Ghosh (2005) meneliti profil absorpsi transdermal fluoksetin dan fluoksetin HCl, hasilnya menunjukkan bahwa bentuk basa bebas memberikan permeabili-

tas yang lebih besar, seperti ditunjukkan Gambar 4. Hal ini karena fluoksetin basa bebas lebih mudah larut dalam lipid lamella stratum korneum dari pada ion fluoksetin.

Pengaturan pH sediaan juga berpengaruh terhadap kecepatan permeasi obat. Hal ini karena pH menentukan ionisasi obat. Penghantaran transdermal secara pasif menginginkan ionisasi yang kecil untuk mendapatkan absorpsi yang lebih baik. Sebaliknya jika penghantaran transdermal menggunakan penetration enhancer fisika misalnya iontoforesis, agar obat dapat didorong oleh arus listrik (electrorepulsion/gaya tolak listrik) maka obat harus terion (menjadi anion atau kation). Buspiron HCl, suatu basa lemah yang digaramkan, akan mengalami permeasi yang lebih baik jika kompartemen donor diatur pada pH 4,2 dan 6, dari pada pH 8, dengan penetration enhancer iontoforesis (Al Khalili, Meidan & Michniak, 2003). Iontoforesis rotigotin juga dipengaruhi oleh pH kompartemen donor (Nugroho, Li, Danhof, & Bouwstra, 2004).

Beberapa bentuk sediaan konvensional yang sering digunakan untuk sediaan transdermal adalah emulsi, suspensi, gel, dan krim. Bentuk sediaan baru yaitu proniosome, yang dibuat dengan beberapa surfaktan, juga sudah mulai dikembangkan. Proniosom gel potasium losartan dengan bahan proniosome surfaktan-surfaktan non ionik seperti Span 20, Span 40, Span 60, Span 80, Tween 20, Tween 40, dan Tween 80 dan gelling agent HPMC berhasil dibuat. Uji bioavailabilitas in vivo dilakukan terhadap salah satu formula, dan hasilnya formula tersebut mempunyai bioavailabilitas 1,93 kali lebih besar dari pada sediaan kapsul (Thakur

et al, 2009). Bentuk sediaan baru lainnya adalah sistem misel yang membawa obat yang dapat mengurangi resistensi fungsi pertahanan dari stratum korneum. Misel beberapa senyawa berikut mempunyai kemampuan sebagai enhancer: mirj, urea siklik tak jenuh, monoterpen siklik, sineol, lesithin, kalsium thioglikolat, siklopeptida (Saraf & Singh, 2006).

Formula sediaan transdermal sering menggunakan penetration enhancer yang dapat mempengaruhi koefisien partisi obat dengan mengubah polaritas membran, maupun menurunkan viskositas membran dengan cara merusak ataupun berinterkalasi dengan membran (Remon, 2007). Pemilihan penetration enhancer untuk memperbaiki permeasi transdermal hendaknya didasarkan pada sifat fisiko kimia obat untuk mengetahui parameter (besaran) yang bermasalah pada permeasinya menembus membran kulit.

Penetration enhancer pada Sediaan Transdermal

Tidak semua obat dapat diberikan secara transdermal. Beberapa persyaratan harus dipenuhi agar obat dapat dihantarkan secara transdermal dan menghasilkan respon farmakologis yang dikehendaki. Obat yang ideal untuk dihantarkan secara transdermal mempunyai sifat fisiko-kimia sebagai berikut: kelarutan dalam air lebih dari 1 mg/ml, mempunyai koefisien partisi lipid air antara 10 dan 1000, berat molekulnya kurang dari 500 dalton, titik leleh kurang dari 200, larutan jenuh dalam air memiliki pH 5 – 9. Secara farmakoterapi, obat tersebut mempunyai dosis di bawah 10 mg per hari (Dhamecha, Rathi, Saifee, Lahoti, & Dehghan, 2009).

Karena keterbatasan senyawa yang dapat diberikan secara transdermal, maka dilakukan usaha-usaha untuk memperbaiki penghantaran menembus kulit. Beberapa metode fisika dikembangkan untuk memperbaiki permeabilitas obat menembus kulit seperti iontoforesis (penggunaan arus lemah), sonoforesis (penggunaan energi ultrasonik), dan elektroporasi (Saraf & Singh, 2006). Selain itu penggunaan *penetration enhancer* kimia juga banyak dilakukan.

Penetration enhancer kimia diklasifikasikan menjadi 3 macam:

Solven

Air sebagai *penetration enhancer* bekerja melalui proses hidrasi. Pirolidon asam karboksilat yang dikombinasi dengan asam lemak bebas dan urea mampu berfungsi sebagai humektan yang dapat meningkatkan kemampuan stratum korneum mengikat air, sehingga menjadi lebih permeabel. Beberapa obat ditingkatkan permeabilitasnya karena adanya hidrasi misalnya kafein, kortikosteroid, ester asam salisilat, ibuprofen, dan beberapa alkohol rantai medium. Tidak semua senyawa meningkat permeabilitasnya dalam kulit yang mengalami hidrasi. Permeabilitas etanol dan metanol tidak berubah karena hidrasi, dan permeabilitas propranolol justru turun karena adanya hidrasi (Patani & Chien, 1988). Hidrasi akan menurunkan lipofilisitas kulit, terutama stratum korneum, yang berakibat meningkatnya kelarutan obat dalam kulit, akibatnya koefisien partisi (k) obat meningkat. Selain itu hidrasi akan menurunkan viscositas stratum korneum. Sesuai dengan persamaan Stoke-Einstein (persamaan 15), koefisien difusi berbanding terbalik dengan viscositas membran, sehingga penu-

runan viscositas membran akan meningkatkan koefisien difusi.

Beberapa alkohol rantai pendek juga mampu meningkatkan permeabilitas kulit, misalnya metanol dan etanol. Estradiol dan nitroglycerin meningkat permeabilitasnya karena adanya metanol atau etanol. Mekanisme yang terjadi adalah karena pengembangan (*swelling*) dan ekstraksi stratum korneum. Tetapi senyawa ini terabsorpsi melalui kulit. Pencampuran alkohol dengan senyawa hirofobik akan meningkatkan kemampuannya sebagai *penetration enhancer*, misalnya n-heksana, n-dodekane, dan n-heksadekane. Permeabilitas steroid semakin besar dengan *penetration enhancer* campuran isopropil alkohol dan isobutil alkohol (Patani & Chien, 1988).

Beberapa senyawa dapat ditingkatkan permeabilitasnya oleh alkohol rantai panjang. Panjangnya rantai tergantung dari jenis obatnya, misalnya estradiol, membutuhkan alkohol dengan jumlah karbon 10 untuk menghasilkan permeabilitas optimal. Nikotinamida dan indometasin memiliki permeabilitas yang optimum dengan *penetration enhancer* oktanol. Kombinasi alkohol rantai panjang dan *penetration enhancer* lain telah terbukti meningkatkan permeabilitas beberapa senyawa obat, misalnya alkohol dengan jumlah karbon 10 – 26 dicampur dengan amida sebagai *penetration enhancer* sediaan transdermal benzodiazepin (Patani & Chien, 1988).

Beberapa polialkohol dapat berfungsi sebagai *penetration enhancer*. Propilen glikol dan gliserol adalah yang sering dipakai. Propilen glikol meningkatkan permeabilitas dari 5-fluorourasil, ketoprofen, dan metroidazol (Patani & Chien,

1988). Propilen glikol dan polietilen glikol meningkatkan permeasi fentanil sebesar masing-masing 1,61 dan 1,18 kali dibandingkan kontrol (Mehdiyadheh, Ghahremani, Rouini & Toliyat, 2006). Polialkohol bekerja sebagai penetration enhancer karena kemampuannya sebagai kosolven, sehingga kita dapat meningkatkan konsentrasi obat dalam kompartemen donor (Cd) yang akan dihantarkan. Selain itu polialkohol juga dapat bergabung dengan stratum korneum sehingga meningkatkan parameter kelarutannya (Benson, 2005). Peristiwa ini meningkatkan koefisien partisi (Kp) obat ke membran kulit. Beberapa obat menurun permeabilitasnya karena propilen glikol, misalnya estradiol dan oxaprozin, dan guanabens. Hal ini terjadi karena peningkatan kelarutan dalam medium donor selalu berakibat penurunan koefisien partisi obat antara membran dan medium donor (Benson, 2005).

Dimetil sulfoksida (DMSO) banyak digunakan sebagai penetration enhancer. Beberapa senyawa yang diperbaiki permeabilitasnya adalah steroid dan salisilat. Keuntungan DMSO sebagai penetration enhancer adalah dapat bercampur dengan air dan cairan organik. Mekanisme sebagai penetration enhancer diperantarai karena kemampuannya melarutkan beberapa komponen kulit dan delaminasi lapisan tanduk yang berakibat penurunan tebal membrane (h), dan denaturasi protein. Mekanisme lain yang diusulkan adalah perubahan ikatan air dan hilangnya struktur polimer dalam korneosit. Keterbatasan DMSO sebagai penetration enhancer adalah karena delaminasi lapisan tanduk yang bersifat irreversibel. Selain itu karena kadar yang dikehendaki sebagai penetration enhancer sangat tinggi

(lebih dari 60%) sehingga efek toksik dan iritannya lebih banyak (Patani & Chien, 1988).

Azone[®] dengan kadar 1%-5% mampu sebagai penetration enhancer. Kemampuannya sebagai penetration enhancer diperantarai karena kemampuannya menurunkan viskositas lipid yang berakibat peningkatan koefisien difusi (D). Selain itu Azone[®] juga dapat meningkatkan kapasitas kulit dalam menahan air (Sugibayashi, Nakayama, Seki, Hosoya & Morituoto, 1992). Penggunaannya Azone[®] sering dikombinasi dengan kosolven seperti propilen glikol, tetapi kombinasi tersebut tidak selalu menguntungkan (Patani & Chien, 1988).

Surfaktan

Kemampuan surfaktan sebagai penetration enhancer tergantung dari tipe surfaktannya. Secara umum surfaktan kationik (misalnya setil trimetil ammonium bromid) lebih merusak dan menyebabkan peningkatan fluks penghantaran yang lebih besar daripada surfaktan anionik (seperti natrium lauril sulfat). Surfaktan anionik menimbulkan kerusakan dan peningkatan fluks yang lebih besar dibandingkan surfaktan non ionic seperti Brij 36T. Beberapa surfaktan yang dilaporkan mempunyai kemampuan sebagai penetration enhancer adalah natrium lauril sulfat, natrium dioktil-sulfosuksinat, sorbitan monopalmitat, polaksamer, polioxi-8-stearat, polixi-etilena-o-oleil-eter, alkil sulfoxid rantai panjang, lauril eter, Brij 36T, setil trimetil ammonium bromid, dan natrium oleat (Saraf & Singh, 2006). Surfaktan dapat menurunkan tegangan permukaan kulit sehingga mudah terbasahi oleh sediaan obat. Sifatnya sebagai pembasah (wetting

agent) ini meningkatkan luas kontak sediaan dengan permukaan kulit (S)

Asam lemak dapat dikelompokkan sebagai surfaktan dengan HLB sangat rendah. Kombinasi dengan kosolven, misalnya propilen glikol, sudah banyak dipatenkan sebagai penetration enhancer. Beberapa contoh asam lemak ataupun esterya adalah asam oleat, metil dan etil ester dari asam laurat, dan isopropil ester dari asam miristat (Patani & Chien, 1988). Jika sediaan tidak dapat bercampur dengan asam lemak karena masalah kepolarannya maka asam lemak dapat diberikan sebagai praperlakuan.

Lain-lain

Beberapa penetration enhancer yang bukan merupakan kelompok di atas adalah asam amino, minyak atsiri, dan urea. Asam amino bekerja sebagai penetration enhancer dengan mengendurkan lapisan keratin. Levonorgestrel dicoba diperbaiki permeasinya oleh 12 macam asam amino pada berbagai pH. Penetration enhancer L-isoleusin pada pH 6 memberikan permeasi yang paling besar (Patani & Chien, 1988). Pengenduran lapisan keratin berarti penurunan viskositasnya yang berakibat peningkatan koefisien difusi (D).

Minyak atsiri dipercaya dapat merusak struktur lipid dari stratum korneum sehingga meningkatkan permeabilitasnya. Minyak atsiri tersusun dari unit-unit isopren. Kemampuan terpineol dan asetil terpineol sebagai penetration enhancer permeasi prednisolon lebih baik dari pada DMSO dan Azone[®]. Sebagai penetration enhancer bahan ini cukup aman, tetapi tidak semua obat dapat diperbaiki permeabilitasnya, misalnya α -pinen tidak memberikan efek terhadap permeabili-

tas haloperidol (Patani & Chien, 1988). Beberapa senyawa terpenoid telah dicoba kemampuannya sebagai penetration enhancer penghantaran transdermal senyawa-senyawa katekin. Empat terpenoid menghasilkan rasio peningkatan (enhancement ratio (ER) dalam %) di atas 200 yaitu α -terpineol (ER 375), menthol (372,8), linalool (279,7), dan 1,8-sineol (223,6) (Fang et al, 2007). Rusaknya struktur lipid menyebabkan penurunan viskositasnya yang berakibat peningkatan koefisien difusi (D).

Urea 10% dalam sediaan krim dapat menghidrasi stratum korneum dan memperbaiki permeabilitasnya. Substitusi C12 alkil dan aril pada urea akan menghasilkan penetration enhancer yang mempunyai potensi sama dengan Azone[®] dalam memperbaiki permeabilitas indometasin (Patani & Chien, 1988). Seperti yang diuraikan di depan bahwa hidrasi akan meningkatkan koefisien difusi (D) dan koefisien partisi (Kp) obat-obat yang kurang lipofil.

Penetration enhancer yang ideal mempunyai beberapa persyaratan, yaitu inert secara farmakologis, tidak toksik, memberikan onset yang cepat, dan dapat bercampur (kompatibel) dengan komponen sediaan yang lain (Remon, 2007). Untuk mendekati persyaratan ideal tersebut dikembangkan penetration enhancer baru seperti 1-[2(desilthio)etil] azasikllopentan-2-on (HPE-101), 4-deciloksazolid-2-on (DermacTM SR-38), dan dodesil-N,N-dimetilaminoisopropionat (DDAIP, NexACT 88) (Walters, 2007).

Kesimpulan

Kebanyakan obat mempunyai masalah

untuk terabsorpsi dari permukaan kulit. Di sisi lain pemberian obat secara transdermal memiliki prospek yang baik. Oleh karena itu dilakukan upaya untuk mengatasi barrier kulit tersebut, salah satunya dengan penggunaan penetration enhancer. Pemilihan penetration enhancer untuk memperbaiki permeasi transdermal hendaknya mendasarkan pada sifat fisiko kimia obat untuk mengetahui parameter (besaran) yang bermasalah. *Penetration enhancer* kimia dapat digunakan untuk meningkatkan koefisien difusi (D), koefisien partisi (Kp), kadar obat dalam kompartemen donor (Cd), tebal membrane (h), dan luas kontak sediaan obat dengan permukaan kulit (S).

DAFTAR PUSTAKA

- Al Khalili M, Meidan VM, dan Michniak BB. 2003. Iontophoretic Transdermal Delivery of Buspirone Hydrochloride in Hairless Mouse Skin. *AAPS Pharmaceutical Sciences*, 5 (2) Article 14 hal 1-11.
- Benson HAE. 2005. Transdermal Drug Delivery: Penetration Enhancement Techniques. *Cur. Drug Deliv.*,2 (1)23-33.
- Calpena AC, Blanes C, Moreno J, Obach R, dan Domenech J. 1994. A Comparative in Vitro Study of Transdermal Absorption of Antiemetic. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 83(1) 29 – 33.
- Chong S dan Fung HL. 1989. *Transdermal drug delivery systems: pharmacokinetics, clinical efficacy, and tolerance development*. In: Hadgraft J dan Guy RH, *Transdermal Drug Delivery: Developmental Issues and Research Initiatives*, Marcel Dekker New York, 135.
- Dhamecha DL, Rathi AA, Saifee M, Lahoti SR, dan Dehghan MHG, 2009, Drug Vehicle Based Approaches of Penetration Enhancement, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science*,1(1) 2-46
- Fang JY, Tsai TH, Lin YY, Wong WW, Wang MN, dan Huang JF. 2007. Transdermal Delivery of Tea Catechins and Theophylline Enhanced by Terpenes: a Mechanistic Study. *Biology Pharmaceutical Bulletin*, 30(2) 343 – 349.
- Flynn. 1995. Cutaneous and Transdermal Delivery: Processes and System of Delivery. In Banker GS, & Rhode CT, *Modern Pharmaceutic*. Marcel Dekker, New York. 239-263.
- Ghosh B, Preethi GB, Mishra R dan Parcha V. 2010. Transdermal Delivery of Ibuprofen and Its Prodrugs by Passive Diffusion and Iontophoresis. *International Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*, 2: Suppl 1
- Guy R dan Hadgraft J. 1992. Percutaneous Penetration Enhancement: Physicochemical Consideration and Implication for Prodrug Design. In Sloan KB. *Prodrug Topical and Ocular Drug Delivery*. Merceel Dekker. New York, hal 5- 11
- Hoener B dan Benet LZ. 1995. Factors Influencing Drug Absorption and Drug Availability. In Banker GS dan Rhode C. *Modern Pharmaceutic*, ed 3. Marcel Dekker. New York, 121-153.
- Katz M dan Poulsen BJ. 1971. Absorption of drugs through the skin. In Brodie BB and Gillette J (eds): "Handbook of Experimental Pharmacology, New Series", Vol. 28. Springer-Verlag. New York, 103-174.

- Maibach HI dan Feldmann RJ. 1996. Effect of Applied Concentration on Percutaneous Absorption in Man. *J. Invest. Dermatol*, 52:382
- Martin A, Bustamante P, dan Chun AHC. 1993. *Physical Pharmacy*, ed 4. Lea and Febiger. Philadelphia: 324-327.
- Mehdiyadheh A, GhahremaniMH, Rouini MR, dan Toliyat T. 2006. Effect of Pressure Sensitive Adhesive and Chemical Permeation Enhancer on the Permeability of Fentanyl Through Excised Rat Skin. *Acta Pharmaceutica*. 56: 219 – 229.
- Nugroho AK, Li GL, Danhof M, dan Bouwstra JA. 2004. Transdermal Iontophoresis of Rotigotine Across Human Stratum Corneum in Vitro: Influence of pH and NaCl Concentration. *Pharmaceutical Research*, 21(5) 844-850
- Nugroho AK. 2005. Transdermal Iontophoretic Delivery of Dopamine Agonist: In Vitro-In Vivo Correlation Based on Novel Compartmental Modeling. *Ph.D tesis*. Universiteit Leiden, 9.
- Özgüney IS, Karasulu HY, Kantarc G, Sözer S, Güneri T, dan Ertan G. 2006. Transdermal Delivery of Diclofenac Sodium Through Rat Skin From Various Formulations. *AAPS PharmSciTech*, 7(4):88: E1-E7.
- Parikh DK dan Ghosh TK. 2005. Feasibility of Transdermal Delivery of Fluoxetine. *AAPS PharmSciTech*, 6 (2) Article 22: E144 – E149.
- Patani GA dan Chien YW. 1988. Transdermal Drug Delivery Devices: System Design and Composition, dalam Swarbrick, J., Boylan, J., 1988, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, volume 18. Marcel Dekker, Inc. New York, 319-329.
- Puri RD dan Sanghavi NM. 1992. Evaluation of Topical Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Using Penetration Enhancers. *Indian J. Pharmacol*, 24(4) 227-228
- Remon JP. 2007. Absorption Enhancers. In Swarbrick, J., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, ed 3. Informa Healthcare, 13 – 18.
- Sandby-Møller J, Poulsen T dan Wulf HC. 2003. Epidermal Thickness at Different Body Sites: Relationship to Age, Gender, Pigmentation, Blood Content, Skin Type and Smoking Habits. *Acta Derm Venereol*, 83: 410-413
- Saraf S dan Singh D. 2006. *Accelerants: A Review*.
- Shakeel F, Baboota S, Ahuja A, Ali J, and Shafiq S. 2008. Celecoxib Nanoemulsion: Skin Permeation Mechanism and Bioavailability Assessment. *J. Drug Targeting*. 16(10):733-740.
- Shargel L dan Yu ABC. 1985. *Biopharmaceutics and Applied Pharmacokinetics*, (Fasih dan Siti Sjamsijah, penerj). ed 2. Airlangga University Press, Surabaya, 277-278, 456-457.
- Sugibayashi K, Nakayama S, Seki T, Hosoya KI, dan Moritoto Y. 1992. Mechanism of Skin Penetration-Enhancing Effect of Lauricapram. *Journal Pharmaceutical Sciences*, 81(1) 58 - 64
- Thakur R, Anwer MK, Shams MS, Ali A, Khar RK, Shakeel F, Ehab I, dan Taha EI. 2009. Proniosomal Transdermal Therapeutic System of Losartan Potassium: Development and Pharmacokinetic Evaluation. *Journal of Drug Targeting*, 17(6) 442-449
- Walters KA. 2007. Drug Delivery: Topical and Transdermal Routes. In Swarbrick

- J, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, ed 3. Informa Healthcare, 1311-1325
- Wester RC dan Maibach HI. 1999. Interrelationships in the Dose Respons of *Percutaneous Absorbstion*. In Bronaugh RL dan Maibach HI, *Percutaneous Absorbstion:Drug-Cosmetics-Mechanisme-Methodology*. Marcel Dekker. New York, 297- 313.
- William A. 2003. *Transdermal and Topical Drug Delivery from Theory to Clinical Practice*. Pharmaceutcal Press. London, 37-84