

## STRATEGI BARU SISTEM PENGHANTARAN OBAT TRANSDERMAL MENGUNAKAN PENINGKAT PENETRASI KIMIA

**Resa Handayani, Angga Prawira Kautsar**

Program Studi Profesi Apoteker Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

Jl. Raya Bandung Sumedang KM 21, Jatinagor, Sumedang 45363

[resahandayani15@gmail.com](mailto:resahandayani15@gmail.com)

### ABSTRAK

Sistem penghantaran obat transdermal menjadi salah satu inovasi penelitian yang paling sukses dalam sistem penghantaran obat sistemik dibandingkan dengan rute oral. Kesuksesan obat transdermal bergantung pada kemampuan obat untuk menembus kulit dalam jumlah yang cukup untuk mencapai efek terapeutik yang diinginkan. Artikel ini membahas artikel penelitian dari internet dengan menggunakan mesin pencari secara *online* seperti Google, *website* jurnal internasional dan nasional, seperti NCBI, *Researchgate*, Portalgaruda dengan kata kunci seperti *penetration enhancer*, *chemical enhancer for transdermal drug transport*. Kriteria inklusi artikel penelitian yang dicari adalah mengandung pokok bahasan tentang peningkat penetrasi kimia dalam obat transdermal, terbit 20 tahun terakhir, jurnal internasional ataupun nasional yang terakreditasi. Hasil penelusuran dari 42 artikel penelitian dan artikel tinjauan diperoleh 37 artikel yang memenuhi kriteria. Hasil studi ini membuktikan bahwa penggunaan peningkat penetrasi kimia dalam sediaan transdermal seperti air, golongan sulfoksida, golongan azon, surfaktan, asam lemak dan ester, oksizolidonin, golongan pirolidon, minyak atsiri, terpen dan siklodekstrin dapat meningkatkan fluks obat dan meningkatkan bioavailabilitas obat dalam darah. Penggunaan peningkat penetrasi kimia dapat diterapkan dalam sistem penghantaran obat transdermal untuk memperbaiki ketersediaan hayati obat dalam sirkulasi darah melalui membran kulit untuk mencapai efek terapeutik yang diinginkan.

**Kata kunci:** Transdermal, peningkat penetrasi kimia, bioavailabilitas, fluks

### ABSTRACT

*Transdermal drug delivery systems become one of the most successful research innovations in systemic drug delivery systems compared with oral routes. The success of transdermal drugs depends on the ability of the drug to penetrate the skin in sufficient quantities to achieve the desired therapeutic effect. This article discusses research articles from the internet by using online search engines such as Google, international and national journals websites, such as NCBI, Researchgate, Portalgaruda with keywords such as penetration enhancer, chemical enhancers for transdermal drug transport. The inclusion criteria of the research articles that are searched discuss about the chemical penetration enhancer in transdermal drugs, published in the last 20 years, accredited international or national journals. The search results from 42 research articles and article reviews are got 37 articles that according the criteria. The results of this literature study have shown that the use of chemical penetration enhancers in transdermal preparations such as water, sulphoxide groups, azone groups, surfactants, fatty acids and esters, oxyzolidonin, pyrrolidone groups, essential oils, terpenes and cyclodextrins can increase drug flux and increase the bioavailability of drugs in the blood. Use of chemical penetration enhancers can be applied in transdermal drug delivery systems to improve the bioavailability of drugs in the blood circulation through the skin membrane to get the desired therapeutic effect.*

**Keywords:** Transdermal, chemical penetration enhancer, bioavailability, flux

## Pendahuluan

Sistem penghantaran transdermal mampu mentransfer obat melalui kulit ke dalam peredaran darah pada kecepatan tetap. Rute transdermal merupakan alternatif dari pengobatan oral dan intravena. Sistem ini juga membantu dalam perawatan rambut rontok, nyeri neuropatik, jerawat, herpes genital, migrain, sakit kepala dan disfungsi seksual (Singh et al., 2014). Kelebihan obat transdermal dibandingkan dengan rute konvensional diantaranya menghindari lingkungan gastrointestinal dimana obat dapat terdegradasi (Singh et al., 2012b), menghindari *first pass effect* di mana molekul obat aktif dapat dikonversi menjadi molekul tidak aktif atau molekul yang menimbulkan efek samping (Singh et al., 2012), menyediakan kadar plasma tunak, mudah digunakan dan non-invasif, hantaran obat dapat dihentikan kapanpun setelah pengangkatan *patch* dari permukaan kulit (Singh et al., 2014), meningkatkan kepatuhan dan mengurangi biaya pengobatan, meningkatkan bioavailabilitas, rute terbaik untuk pasien

pediatri, rute yang cocok untuk pasien yang tidak biasa atau muntah, kemungkinan overdosis lebih kecil dan mudah mendeteksi obat (Durand et al., 2012).

Rute transdermal sekarang menjadi salah satu inovasi penelitian yang paling sukses dalam sistem penghantaran obat dibandingkan dengan pengobatan oral, berdasarkan evaluasi klinis yang berkaitan dengan sistem transdermal atau dermal sekitar 40% produk memiliki efikasi yang bagus. Keberhasilan obat dermatologis yang akan digunakan untuk pengiriman obat sistemik bergantung pada kemampuan obat untuk menembus kulit dalam jumlah yang cukup untuk mencapai efek terapeutik yang diinginkan (Pathan, et al. 2009).

Pada artikel ini, membahas artikel penelitian selama 20 tahun terakhir yang memenuhi kriteria yang membahas tentang penggunaan peningkat penetrasi kimia untuk meningkatkan penetrasi dalam sistem penghantaran obat transdermal.

**Tabel 1.** Klasifikasi Peningkat Penetrasi (Saini, et al., 2014)

| <b>Tipe</b> | <b>Mekanisme Kerja</b>                                                                                                             | <b>Contoh</b>                                                                                 |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kimia       | merusak struktur lipid pada stratum korneum, interaksi dengan protein interselular, memperbaiki partisi obat dalam stratum korneum | Sulfoksida (DMSO), Azon, pirilidon, asam lemak, oksizolidinon, urea, surfaktan, siklodekstrin |
| Fisika      | teknik yang bervariasi untuk meningkatkan penetrasi dengan pemisahan fisik, magnetik dan ultrasonik.                               | Iontophoresis, sonoforesis, fonoforesis, megnetoforesis, elektroporasi, termoforesis.         |
| Biokimia    | memodifikasi zat dengan mengubahnya menjadi bentuk yang sesuai.                                                                    | Sintesis bio-konversi <i>prodrug</i>                                                          |

### Metode

Studi literatur artikel penelitian ini digunakan sumber data primer dari internet dengan menggunakan mesin pencari secara *online* seperti Google, *website* jurnal internasional dan nasional, seperti NCBI, *Researchgate*, Portalgaruda dengan kata kunci *penetration enhancer*, *chemical enhancer for transdermal drug transport*.

Kriteria inklusi artikel penelitian ini adalah mengandung pokok bahasan tentang peningkatan penetrasi kimia dalam obat transdermal, terbit 20 tahun terakhir, jurnal internasional ataupun nasional yang terakreditasi. Dari 42 artikel penelitian dan artikel tinjauan hasil penelusuran, diperoleh 37 artikel dari 20 tahun terakhir yang memenuhi kriteria untuk bahasan artikel ini.

## Hasil

**Tabel 2.** Jenis Peningkat Penetrasi Kimia

| Jenis                                 | Contoh                                                                                    | Referensi                                                             |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Air                                   | Air                                                                                       | Chauhan, 2017                                                         |
| Alkohol, alkohol berlemak, dan glikol | Etanol, heksanol, lauril alkohol                                                          | Mathur, et al., 2010                                                  |
| Golongan Sulfoksida                   | DMSO, DMF                                                                                 | Chauhan, 2017; Trommer and Neubert, 2006; Damayanti dan Tejdo, 2015 . |
| Golongan Azon                         | Azone (laurocapram; 1-dodecylazacycloheptan-2-one), 1-alkyl-or-1-alkenylazacycloalkanones | Pathan, et al.,2009                                                   |
| Golongan Pirolidon                    | <i>N-Metil-2-pirolidon</i> (NMP), <i>2-pirolidon</i> (2P), asam 2-pirolidon-5-karboksilat | Amrit, et al., 2016; Trommer and Neubert, 2006; Vinod, et al., 2010   |
| Derivat Asam lemak dan ester          | asam oleat,                                                                               | Dinda et al., 2006; Touitou, et.al., 2008; Naik, et.al., 2007         |
| Golongan Oksazolidinon                | <i>4-decyloxazolidin-2-one</i>                                                            | Meenakshi, 2014;                                                      |
| Urea                                  | Urea                                                                                      | Singh, et al., 2007                                                   |
| Surfaktan                             | natrium lauril sulfat (SLS), asetiltrimetil amonium bromida, <i>dodecil betaine</i>       | Touitou, et al.,2007; Amrit, et al., 2016                             |
| Siklodekstrin                         | Siklodekstrin                                                                             | Amrit, et al., 2016                                                   |
| Minyak atsiri, Terpen dan Terpenoid   | <i>Limonene</i> , terpen, Minyak esensial dari <i>eucalyptus</i> , <i>chenopodium</i>     | Ahmed, et al., 2015; Aqil, et al., 2007                               |

## Pembahasan

Peningkat penetrasi didefinisikan sebagai zat yang mampu meningkatkan penetrasi obat-obatan ke dalam kulit dan sistem penghantaran obat transdermal merupakan cara yang lebih efektif pemberian obat melalui kulit (Patil, et al., 2014).

## Fungsi peningkat penetrasi kimia pada Penetrasi Sediaan Transdermal

Peningkat penetrasi kimia membantu penetrasi obat melalui lapisan kulit stratum korneum, berinteraksi dengan protein interselular atau memperbaiki partisi obat ke dalam stratum korneum (Garg et al., 2013). Peningkat penetrasi kimia harus memiliki sifat diantaranya harus tidak beracun dan tidak

menimbulkan alergi, memiliki aktivitas kerja yang cepat dan durasi harus dapat diprediksi (Garg et al., 2012), kompatibilitas dengan eksipien dan zat aktif obat dan sifatnya sesuai kerja obat dan kosmetik (Erdal et al., 2014).

### **Mekanisme Kerja Peningkat penetrasi kimia**

Mekanisme kerja peningkat penetrasi kimia dapat dilakukan dengan satu atau lebih dari tiga mekanisme yaitu mengganggu struktur stratum corneum lipid yang sangat teratur, interaksi dengan protein interselular, dan memperbaiki partisi obat, *co-enhancer* atau pelarut ke dalam stratum korneum (Pathan, et al, 2009)

### **Peningkat penetrasi kimia pada penetrasi sediaan transdermal**

Zat kimiawi yang dapat mengurangi penghalang kulit dan dikenal sebagai akselerator atau yang dapat meningkatkan fluks obat. Beberapa jenis penetrasi kimia yang digunakan dalam obat transdermal:

#### **Air**

Air adalah peningkat penetrasi terbaik yang dilaporkan. Kulit terhidrasi menyerap lebih baik molekul obat karena untuk meningkatkan fluks dibutuhkan untuk penetrasi. Mekanisme kerjanya yaitu mengganggu struktur bilayer lipid di lapisan bawah stratum korneum (SC) dan dengan demikian meningkatkan koefisien difusi obat, mengekstrak lipid dari SC,

mengubah sifat pelarut SC dan akibatnya memodifikasi koefisien partisi obat, bekerja pada keratin intraselular. Air akan membuka struktur protein yang rigid dan menyebabkan peningkatan koefisien difusi melalui korneosit (Chauhan, 2017).

### **Alkohol, alkohol berlemak, dan glikol**

Etanol biasanya digunakan dalam banyak formulasi transdermal dan sering digunakan sebagai pilihan pelarut dalam *patch*. Selain itu juga umumnya digunakan sebagai kosolven dengan air untuk memastikan kondisi *sink* selama percobaan permeasi *in vitro*. Dengan air, etanol menembus dengan cepat melalui kulit manusia dengan fluks *steady state* kira-kira 1 mg.cm<sup>2</sup>/jam. Etanol telah digunakan untuk meningkatkan fluks levonorgestrel, estradiol, hidrokortison, dan 5-fluorouracil melalui kulit tikus dan estradiol melalui kulit manusia *in vivo* (Mathur, et al., 2010).

### **Golongan Sulfoksida**

Dimetil sulfoksida (DMSO) adalah salah satu yang paling awal dan paling banyak diteliti sebagai peningkat penetrasi. Ini adalah pelarut aprotik yang kuat mengikat hidrogen dan bukan dengan air. DMSO tidak berwarna, tidak berbau, dan hidroskopik, dan sering digunakan di bidang ilmu farmasi sebagai pelarut universal. DMSO tunggal digunakan untuk pengobatan peradangan sistemik secara topikal. DMSO bekerja dengan cepat sebagai peningkat penetrasi ke kulit dan bisa terasa dalam mulut dalam sedetik.

Meskipun DMSO merupakan sebuah akselerator yang sangat baik, tapi dapat menimbulkan permasalahan. Efek dari peningkatan penetrasi bergantung pada konsentrasi dan umumnya dibutuhkan lebih dari 60% untuk kerja optimal (Chauhan, 2017). Namun, konsentrasi DMSO yang tinggi dapat menyebabkan eritema, rusaknya lapisan stratum korneum, urtikaria, panas dan sensasi terasa terbakar. Karena DMSO memiliki banyak kerugian untuk digunakan sebagai peningkatan penetrasi, peneliti telah melakukan penyelidikan bahan kimia yang serupa sebagai akselerator (Mathur, et al., 2010).

Dimetilasetamida dan dimetilformamida (DMF) adalah pelarut aprotik yang sama kuatnya. Namun, Southwell dan Barry, menunjukkan peningkatan 12 kali lipat terhadap fluks kafein meresap ke kulit manusia yang diobati dengan DMF, sehingga dapat menyebabkan kerusakan membran ireversibel. DMSO juga bisa mengekstrak lipid, membuat lapisan kulit lebih permeabel dengan membentuk saluran berair. Mekanisme kerjanya adalah peningkatan penetrasi sulfoksida banyak digunakan untuk denatur protein dan mengubah konformasi keratin antar sel dari  $\alpha$  heliks menjadi ke  $\beta$  sheet (Trommer and Neubert, 2006). DMSO dapat meningkatkan fluks obat menyebabkan perubahan nilai koefisien partisinya (Shembale et al., 2010). Oleh karena itu,

DMSO dapat digunakan sebagai peningkatan penetrasi kimia untuk meningkatkan penetrasi ke dalam kulit melalui proses difusi.

Pada penelitian Damayanti dan Tejdo (2015) menguji pengaruh DMSO sebagai peningkatan penetrasi kimia transdermal teofilin untuk antiselulit secara *in vitro* dari sediaan gel, menggunakan kulit tikus jantan galur Wistar dengan alat difusi tipe vertikal. Dalam uji ini digunakan empat formula gel masing-masing mengandung 7% teofilin dan mengandung DMS dengan variasi konsentrasi antara 0% – 7%. Kemudian diuji transfer *in vitro* menggunakan sel difusi selama 8 jam dan 5 kali pengulangan untuk tiap formula. Hasil ini kemudian diukur kadarnya dengan spektrofotometer UV-Vis. Hasil percobaan menunjukkan bahwa DMSO memiliki potensi tinggi sebagai peningkatan penetrasi kimia pada transdermal teofilin ke membran kulit tikus tersebut. Peningkatan konsentrasi DMSO, nilai fluks pun semakin tinggi. Formula gel yang mengandung 7% DMSO menunjukkan penetrasi teofilin tertinggi yaitu dari 17,9  $\mu\text{g}$  menjadi 139  $\mu\text{g}$  selama 8 jam.

### **Golongan Azon**

Azon (*1-dodecylazacycloheptan-2-one* atau *laurocapran*) adalah molekul pertama yang dirancang khusus sebagai peningkatan penetrasi kulit. Azon adalah cairan tidak berwarna, tidak berbau dengan titik leleh -7°C dan halus, berminyak. Azon adalah

bahan yang sangat lipofilik dengan log p (oktanol/air) sekitar 6,2 dan larut dalam pelarut organik termasuk alkohol dan propilen glikol. Azon meningkatkan transport kulit dari berbagai macam obat termasuk steroid, antibiotik dan agen antiviral. Azon paling efektif pada konsentrasi rendah antara 0,1-5% tetapi lebih sering antara 1-3%. Partisi Azon untuk mengganggu struktur dalam lipid bilayer sehingga mudah penetrasi ke dalam kulit (Pathan, et al.,2009).

### **Golongan Pirolidon**

Pirolidon dan senyawa terkait telah diteliti sebagai peningkat penetrasi. Seperti banyak peningkat penetrasi lainnya, pirolidin mampu meningkatkan penetrasi obat hidrofilik dan penetrasi zat obat lipofilik. *N-Metil-2-pirolidon* (NMP) dan *2-pirolidon* (2P) serta asam 2-pirolidon-5-karboksilat adalah peningkat penetrasi kimia yang paling banyak digunakan pada kelompok ini. NMP digunakan untuk meningkatkan permeasi kulit estradiol pada mikroskop dengan menggunakan sel difusi Franz yang dimodifikasi bila ditambahkan pada konsentrasi 10% ke formulasi gel berminyak yang terdiri dari *isocetyl stearate* dan *hydrogenated phospholipids*. Saat ini, peran NMP sebagai peningkat penetrasi kimia dari fase berair diteliti dalam sediaan transdermal anestesi lokal lidokaine *free base*, lidokain hidroklorida dan prilokain hidroklorida (Amrit, et al., 2016).

Pirolidon hidrofilik meningkatkan penetrasi melalui jalur polar, sedangkan turunan pirolida lipofilik seperti NMP dapat menembus ke daerah hidrofobik stratum korneum dan mengurangi fungsi *barrier* di daerah ini. Turunan *N-dodesil-2-pirolidon* yang lebih lipofilik telah diuji sebagai peningkat penetrasi kimia penetrasi transdermal dengan menggunakan kulit baru dan menunjukkan secara signifikan terdapat lebih banyak obat hidrokortison yang terserap pada kulit dibandingkan dengan kontrol (Trommer and Neubert, 2006).

Efek NMP dan 2P pada pelepasan dan penetrasi bupranolol transdermal pada kulit telah diuji. Tingkat penetrasi 3 kali lipat lebih tinggi ditunjukkan untuk 2P dan tingkat penetrasi 1,5 kali lipat lebih tinggi pada NMP saat menggunakan pirolidon pada konsentrasi 5% pada gel polimer bupranolol (Vinod, et al., 2010).

### **Derivat Asam lemak dan ester**

Sebagian besar asam lemak dan esternya telah digunakan sebagai peningkat penetrasi kimia penetrasi. Secara umum asam lemak tak jenuh lebih efektif dalam meningkatkan penyerapan obat perkutan daripada asam lemak jenuh. Dilaporkan bahwa terdapat peningkatan 6,5 kali lipat menjadi 17,5 kali lipat dalam tingkat permeabilitas flurbiprofen melalui kulit tikus oleh asam lemak tak jenuh, sementara dengan asam lemak jenuh tidak ada

peningkatan yang signifikan (Dinda et al., 2006).

Asam oleat adalah mono asam lemak tak jenuh dan dilaporkan meningkatkan permeasi obat lipofilik melalui kulit dan mukosa bukal melalui jalur seluler transdermal (Chun-Ying, et.al., 2005). Asam oleat (OA) telah banyak digunakan dalam upaya meningkatkan permeasi transdermal. Senyawa ini bekerja dengan mengelompokkan domain lipid interselular stratum korneum yang sangat padat. Mekanisme lain yang mungkin untuk aksi OA adalah pemisahan fase cairan padat lamelar. Bila dioleskan bersama etanol, OA juga dapat menyebabkan ekstraksi lipid stratum korneum (Touitou, et.al., 2008; Naik, et.al., 2007).

### **Golongan Oksazolidinon**

Oksazolidinon adalah golongan baru dari bahan kimia yang berpotensi digunakan dalam banyak formulasi produk kosmetik dan perawatan. Hal ini disebabkan oksazolidinon dapat melokalisasi pembawa obat di lapisan kulit, yang mengakibatkan permeasi sistemik rendah. Struktural dari peningkat penetrasi kimia penetrasi ini terikat erat dengan lipida *sphingosine* dan *ceramide* yang secara alami ditemukan pada lapisan kulit bagian atas. Oksazolidinon seperti *4-decyloxazolidin-2-one* telah dilaporkan melokalisasi penghantaran banyak bahan aktif seperti asam retinoat dan natrium

diklofenak di lapisan kulit (Meenakshi, 2014).

### **Urea**

Urea dapat meningkatkan permeasi transdermal dengan meningkatkan hidrasi stratum korneum dan dengan pembentukan saluran difusi hidrofilik di dalam *barrier*. Peningkat permeasi urea siklik bersifat *biodegradable* dan molekul beracun yang terdiri dari bagian induk polar dan gugus alkil ester rantai panjang. Akibatnya, mekanisme peningkatan disebabkan adanya aktivitas hidrofilik dan mengganggu lipid (Singh, et al., 2007).

### **Surfaktan**

Surfaktan ditambahkan ke dalam berbagai sediaan terapeutik, kosmetik, dan agrokimia. Biasanya, surfaktan ditambahkan ke dalam formulasi untuk menstabilkan emulsi dan suspensi atau untuk melarutkan bahan aktif lipofilik, sehingga berpotensi melarutkan lipida di dalam stratum korneum. Biasanya terdiri dari rantai lemak alkil atau aril lipofilik, dengan kelompok kepala hidrofilik, surfaktan sering digambarkan dalam bentuk sifat bagian hidrofilik. Surfaktan anionik meliputi natrium lauril sulfat (SLS), surfaktan kationik meliputi asetiltrimetil amonium bromida, surfaktan nonoksinol adalah surfaktan nonionik dan surfaktan zwitterionik termasuk *dodecil betaine*. Surfaktan anionik dan kationik berpotensi merusak kulit manusia. SLS dapat mengakibatkan iritasi yang kuat dan

meningkatkan kehilangan air transepidermal pada sukarelawan manusia secara *in vivo* dan kedua surfaktan anionik dan kationik dapat menyebabkan inflamasi pada stratum korneum dan berinteraksi dengan keratin intraselular. Surfaktan nonionik jauh lebih sedikit menimbulkan kerusakan stratum korneum, tapi kurang optimal sebagai peningkat penetrasi kimia (Touitou, et al.,2007).

Efek penambahan surfaktan pada penetrasi kutaneous rendah. Untuk memudahkan pelepasan zat melalui membran atau ruang interselular harus terbentuk misel sehingga bersifat lebih lipofilik dan mudah untuk menembus membran kulit. Transisi ini bergantung pada konsentrasi surfaktan. Sorpotdar dan Zatz mengamati penyerapan dua surfaktan nonionik, polisorbat 20 dan 60. Peningkatan aliran lidokain diamati untuk kedua surfaktan dengan adanya propilen glikol. Efek peningkatan polisorbat bervariasi berdasarkan konsentrasi propilen glikol menunjukkan sinergisme antara *co-solvents* dan *polysorbate* (Amrit, et al., 2016).

### **Siklodekstrin**

Senyawa ini dapat membentuk kompleks inklusi dengan obat lipofilik dengan peningkatan kelarutannya, terutama pada larutan berair. Namun, siklodekstrin saja kurang efektif sebagai peningkat penetrasi dibandingkan dengan

dikombinasikan dengan asam lemak dan propilen glikol (Amrit, et al., 2016).

### **Minyak atsiri, Terpen dan Terpenoid**

Banyak terpen digunakan sebagai obat-obatan serta zat penyedap dan pewangi. Terpen hidrokarbon kurang kuat, alkohol dan keton yang mengandung terpen bersifat moderat sedangkan oksida dan terpenoid menunjukkan peningkatan terbesar. Terpen yang lebih kecil lebih aktif daripada yang lebih besar. Agen non polar (*limonene*) aktif untuk obat lipofilik dan polar (metanol) untuk obat hidrofilik. Dengan memodifikasi sifat pelarut stratum korneum dapat meningkatkan partisi obat. Mengubah aktivitas termodinamika terpen juga dapat mengubah difusivitas obat melalui membran. Terpen (*1,3,3-Trimethyl-2-oxabicyclo [2.2.2.] - oktan*) ditemukan pada minyak esensial dan senyawa yang hanya terdiri dari atom karbon, hidrogen dan oksigen, namun tidak memiliki cincin aromatik. Minyak esensial dari *eucalyptus*, *chenopodium*, yang telah ditemukan sebagai peningkat penetrasi kimia efektif untuk *5-fluorouracil* dan dapat berpenetrasi ke kulit manusia *in-vivo*. Banyak terpen menyerap ke kulit manusia dengan baik dan sejumlah besar terpen telah ditemukan di epidermis setelah diaplikasikan dengan *patch* tipe matriks. Terpen juga dapat memodifikasi difusivitas obat melalui membran (Ahmed, et al., 2015; Aqil, et al., 2007).

**Tabel 3.** Penggunaan peningkat penetrasi kimia dalam sediaan transdermal

| <b>Nama Obat</b>       | <b>Peningkat penetrasi</b>                                                                            | <b>Peran</b>                                                                                                                      | <b>Referensi</b>       |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Asiklovir              | DMSO                                                                                                  | DMSO meningkatkan permeabilitas kulit pada sediaan gel mengandung carbopol 934P sebagai reservoir.                                | Dey,et al, 2009        |
| Asiklovir              | DMSO                                                                                                  | Meningkatkan konsentrasi DMSO hingga 10% dapat meningkatkan fluks 2,36 lebih besar.                                               | Kumar,et al,2011       |
| Zidovudin              | <i>1,8-cineole, 1-mentol</i>                                                                          | Terpen meningkatkan pernetrasi transdermal dari zidovudine dengan mengubah konformasi lipid stratum korneum.                      | Narishetty, et al,2005 |
| Lorazepam              | Surfaktan(SLS, Tween 80, benzalkonium klorida)                                                        | Benzalkoniumklorida meningkatkan lipofilitas surfaktan kationik sehingga meningkatkan fluks dengan konsentrasi 1%.                | Nokhodchi, et al,2003  |
| Tripolidin             | <i>Polyoxyethylene-2-oleyl ether</i>                                                                  | Bioavailabilitas meningkat 1,55 kali dibandingkan dengan kelompok control                                                         | Shin, et al, 2005      |
| Piroksikam             | <i>Polyoxyethylene-2-oleyl ether</i>                                                                  | Bioavailabilitas meningkat 1,8 kali dibandingkan dengan kelompok control                                                          | Shin, et al, 2000      |
| 5-Fluorouracil (5- FU) | Azone (AZ), <i>lauryl alcohol</i> (LA), dan <i>isopropyl myristate</i> (IPM)                          | IPM, LA, dan AZ meningkatkan bioavailabilitas 5-FU 3,4 dan 24 kali lebih banyak                                                   | Shingh, et al, 2005    |
| Haloperidol            | asam askorbat, Surfaktan ( <i>cetrimide, polysorbate 20</i> ), DMSO, PEG 400,propilen glikol dan urea | Terbentuk misel dan meningkatkan aktivitas termodinamik sehingga meningkatkan kelarutan lipid dan mudah untuk penetrasi ke kulit. | Vaddi, et al.,2001     |
| Doksorubisin           | Monoolein (MO)                                                                                        | Konsentrasi rendah MO (5%) dapat meningkatkan jumlah doksorubisin ke dalam kulit dan meminimalkan efek samping sistemik.          | Herai,et al.,2007      |
| Piroksikam             | $\beta$ -siklodekstrin                                                                                | Membentuk kompleks dengan piroksikam sehingga dapat meningkatkan kelarutan.                                                       | Jug, et al., 2005      |

### Kesimpulan

Peningkat penetrasi kimia tidak memiliki efek terapeutik, namun meningkatkan penetrasi obat melintasi membran kulit. Hasil studi literatur dari 38 artikel penelitian membuktikan bahwa penggunaan peningkat penetrasi kimia

dalam sediaan transdermal seperti air, golongan sulfoksida, golongan azon, surfaktan, asam lemak dan ester, oksizolidonin, golongan pirolidon, minyak atsiri, terpen dan siklodekstrin dapat meningkatkan fluks obat dan meningkatkan bioavailabilitas obat dalam darah.

Penggunaan peningkat penetrasi kimia dapat diterapkan dalam sistem penghantaran obat transdermal transdermal untuk memperbaiki ketersediaan hayati obat dalam darah melalui kulit untuk mencapai efek terapeutik yang diinginkan.

### Ucapan Terimakasih

Ucapan terima kasih kami sampaikan kepada Dekan Fakultas Farmasi dan Kepala Program Studi Profesi Apoteker Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran beserta staf dan dosen pembimbing atas dukungan dan bimbingan terhadap penyelesaian dan publikasi artikel ini.

### Daftar Pustaka

- Ahmed, BMG, and S Sushma. 2015. Chemical permeation enhancement through skin. *Int J Advanced Research*.3(8): 644-651.
- Amrit, Pal Singh, Prakash, Dr. Dev, Nishant Singh Katiyar, Dr. Kamla Pathak, Dr. Devender Pathak and Arti. 2016. Penetration Enhancers: Adjuvants In Transdermal Drug Delivery System. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*.5(5):353-376.
- Aqil, M, A Ahad, Y Sultana, and A Ali. 2007. Status of terpenes as skin penetration enhancers. *Drug Discovery Today*. 12(23/24): 1061-1067.
- Chauhan, Shikha Baghel. 2017. Penetration Enhancement Techniques. *Journal of Applied Pharmacy*.9(2):1-5.
- Chun-Ying, CUI, and Wan-Liang LU. 2005. Sublingual delivery of insulin: Effects of enhancers on the mucosal lipid fluidity and protein conformation, transport, and in vivo hypoglycemic activity. *Biol Pharm Bull*. 28: 2279-2288.
- Damayanti, Resty Annisa dan Tedjo Yuwono. 2015. Dimetilsulfoksid Sebagai Enhancer Transpor Transdermal Teofilin Sediaan Gel. *Majalah Farmaseutik*. 11 (1). 263-267.
- Dey, S, B Mazumder, and JR Patel. 2009. Enhanced percutaneous permeability of acyclovir by DMSO from topical gel formulation. *Int J Pharm Sci Drug Research*.1(1): 13-18.
- Dinda, SC, and R Vijay. 2006. Enhancement of skin permeation of ibuprofen from ointment and gels by sesame oil, sunflower oil and oleic acid. *Indian J Pharm Sci*.69(2):313-316.
- Durand, C, A Alhammad, and KC Willett. 2012. Practical considerations for optimal transdermal drug delivery. *Am J Health Syst Pharm*.69:116-24.
- Erdal, MS, AY Pekoz, B Aksu, and A Araman. 2014. Impacts of chemical enhancers on skin permeation and deposition of terbinafine. *Pharm Dev Technol*.19:565-70.
- Garg, T, O Singh, S Arora, and R Murthy. 2012. Scaffold: a novel carrier for cell and drug delivery. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*. 29:1-63.
- Garg, T, S Singh, and AK Goyal. 2013. Stimuli-sensitive hydrogels: an excellent carrier for drug and cell delivery. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*.30:369-409.
- Herai, H, T Gratieri, J A Thomazine, MVLB Bentley MVLB, and RFV Lopez. 2007. Doxorubicin skin penetration from monoolein-containing propylene glycol formulations. *Int J Pharm*.329: 88-93.
- Jug, M, MB Lacan, A Kwokal, and BC Cizmek. 2005. Influence of cyclodextrin complexation on piroxicam gel formulations. *Acta Pharm*.55: 223-236.
- Kumar, B, SK Jain, and SK Prajapati. 2011. Effect of penetration enhancer dmsol on in-vitro skin permeation of acyclovir transdermal

- microemulsion formulation. *Int J Drug Delivery*.3: 83-94.
- Mathur, Vineet, Yamini Satrawala, and Mithun Singh Rajput. 2010. Physical and chemical penetration enhancers in transdermal drug delivery system. *Asian Journal of Pharmaceutics*.173-183.
- Meenakshi,D,andC Priya.2014. Chemical penetration enhancers: an approach to enhance transdermal drug delivery.*Int J Universal Pharmacy and Bio Sciences*.3(1):95-107.
- Naik, A, LARM Pechtold, Potts RO, and Guy RH. Mechanism of oleic acid-induced skin penetration enhancement in vivo in humans. *J Controlled Releas*.2007. 37: 299-306.
- Narishetty, STK, and R Panchagnua. 2005.Effect of l-menthol and 1,8-cineole on phase behavior and molecular organization of SC lipids and skin permeation of zidovudine. *J Controlled Release*.102: 59-70.
- Nokhodchi, A, J Shokri, A Dashbolaghi, DH Zadeh, T Ghafourian,, and MB Jalali. 2003.The enhancement effect of surfactants on the penetration of lorazepam through rat skin. *Int J Pharm*. 250: 359-369.
- Pathan, Inayat Bashir C and Mallikarjuna, Setty. 2009. Chemical Penetration Enhancers for Transdermal Drug Delivery Systems.*Tropical. Journal of Pharmaceutical Research*.8(2):173-179.
- Patil, UK, and R Saraogi. 2014.Natural products as potential drug permeation enhancer in transdermal drug delivery syste. *Archives Dermato Research*.306(5): 419-426.
- Saini, S, SB Chauhan, and SS Agrawal. 2014.Recent development in penetration enhancers and techniques in transdermal drug delivery system. *J Adv Pharm Edu Res*. 4(1): 31-40.
- Shembale, A.I., Borole D.K., and Lohiya R.T.2010. Useful Permeation Enhancers for Transdermal Drug Delivery: A Review, *Int. J. Pharm. Research & Developments*.
- Shin, SC, and JS Choi.2005.Enhanced efficacy of triprolidine by transdermal application of the EVA matrix system in rabbits and rats. *Euro J Pharm Biopharm*. 61: 14-19.
- Shin, SC, CW Cho, and IJ Oh.2000.Enhanced efficacy by percutaneous absorption of piroxicam from the poloxamer gel in rats. *Int J Pharm*. 193: 213-218.
- Singh, PB, and PK Choudhury. 2007. Penetration enhancers for transdermal drug delivery of systemic agents. *J Pharm Res*.6: 44-50.
- Singh, BN, RB Singh, and J Singh.2005.Effects of ionization and penetration enhancers on the transdermal delivery of 5-fluorouracil through excised human stratum corneum. *Int J Pharm*. 298: 98–107.
- Singh, D, M Pradhan, M Nag, and MR Singh. 2014. Vesicular system: versatile carrier for transdermal delivery of bioactives. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. [Epub ahead of print]. doi: 10.3109/21691401.2014.883401.
- Singh, H, R Sharma, and M Joshi. 2014. Transmucosal delivery of docetaxel by mucoadhesive polymeric nanofibers. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. [Epub ahead of print]. doi: 10.3109/21691401.2014.885442.
- Singh, K, N Arora, and T Garg. 2012. RFID: a trustable security tool in pharmaceutical industry. *Am J Pharm Tech Res*.2:113–27.
- Singh, O, T Garg T, G Rath, and Goyal AK. 2014. Microbicides for the treatment of sexually transmitted hiv infections. *J Pharm*. 1–18.
- Toutiou, E, and BW Barry. 2007.Enhancement in drug delivery. CRC Press Taylor & Francis Group, Suite, 243.
- Toutiou, E, B Godin, Y Karl, S Bujanover, and Y Becker. 2008. Oleic acid, a skin penetration enhancer, affects langerhans cells and corneocytes. *J Controlled Release*. 80:1-7.
- Trommer, H., and Neubert, R.H.H. 2006. Overcoming the Stratum Corneum: The Modulatiom of Skin Penetrarion, *Skin Pharmacology and Phisiology*. 19 : 106 – 121.

Vaddi, HK, LZ Wang, PC Ho and SY Chan. 2001. Effect of some enhancers on the permeation of haloperidol through rat skin in vitro. *Int J Pharm.* 212: 247-255.

Vinod, Sarvani P, Banji D, and Teja B. 2010. Transdermal drug delivery system-over coming challenges of popular drug delivery system. *Int J Pharm World Res.* 3:49–53.