ARTIKEL

PENGARUH PENGGUNAAN *ENHANCER* TERHADAP KEMAMPUAN PENETRASI OBAT PADA SEDIAAN *PATCH* TRANSDERMAL

THE EFFECT OF *ENHANCER* USE ON THE CAPABILITY OF DRUG PENETRATION IN TRANSDERMAL *PATCH*

Ayu Dini Nurrohmah[1], Mufidatun Nafiah[1], Siti Fatmawati Fatimah[2]*

[1]Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta, Indonesia
[2]Departemen Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan
*Corresponding author. Email: siti.fatimah@pharm.uad.ac.id

ABSTRACT

The advantages of transdermal patch preparations include being able to regulate the amount of drug release, avoiding the first pass effect, and drug degradation by enzymes. In the formulation of transdermal preparations, enhancers are used which function as increasing drug permeability. This narrative article aims to determine the effect of enhancing concentration distance and obtain an effective and efficient enhancing concentration for transdermal patch preparations. The review method was done by searching articles through the Google Scholar database, using the keywords "Concentration variations, enhancers, transdermal patches, and drug penetration". Inclusion criteria were articles discussing patch preparations, containing one or a combination of enhancers, providing information on drug penetration tests, publications within the last 10 years, and using Indonesian or English. Exclusion criteria were articles with information that did not provide complete information, articles that did not carry out penetration tests, and articles that used a variety of materials other than enhancers. The results of the article search obtained 9 articles that met the inclusion criteria. Based on the review article, the use of effective enhancers to increase the penetration of active ingredients in transdermal patch preparations is Propylene glycol (15-50%), Oleic acid (≥5%), and PEG 400 (1.5%). The use of the optimal combination of enhancements is reviewed from lowest to highest, namely PG+Oleic acid (10:3) < PG+ 10% Oleyl alcohol (96%) < PG+PEG 400 (15ml:25ml).

***Keywords**: Concentration variations; Drug penetration; Enhancers: Transdermal patches*

ABSTRAK

Keuntungan sediaan *patch* transdermal diantaranya adalah dapat mengatur jumlah pelepasan obat, terhindar dari first pass effect, degradasi obat oleh enzim. Dalam formulasi sediaan transdermal digunakan *enhancer* yang berfungsi sebagai peningkat permeabilitas obat. Tujuan *narrative article* ini adalah mengidentifikasi mengetahui pengaruh rentang konsentrasi *enhancer* dan mendapatkan konsentrasi *enhancer* yang efektif dan efisien untuk sediaan *patch* transdermal. Metode review dilakukan dengan pencarian artikel melalui database *Google Scholar*, dengan menggunakan kata kunci "Variasi konsentrasi, *Enhancer*, *Patch* transdermal, dan Penetrasi obat". Kriteria inklusi adalah artikel membahas tentang sediaan *patch*, yang mengandung satu ataupun kombinasi *enhancer*, memberi informasi terhadap uji penetrasi obat, jangka waktu publikasi 10 tahun terakhir, dan menggunakan bahasa Indonesia ataupun bahasa Inggris. Kriteria eksklusi adalah artikel dengan informasi yang tidak memberikan informasi lengkap, artikel yang tidak melakukan uji penetrasi, dan artikel dengan menggunakan variasi bahan lain selain *enhancer*. Hasil pencarian artikel didapatkan sebanyak 9 artikel yang memenuhi kriteria inklusi. Berdasarkan review artikel, penggunaan *enhancer* yang efektif untuk peningkatan penetrasi bahan aktif pada sediaan *patch* transdermal yaitu Propilen glikol (15-50%), Asam oleat (≥5%), dan PEG 400 (1.5%). Penggunaan kombinasi *enhancer* yang optimal ditinjau dari yang terendah hingga tertinggi yaitu PG+Asam oleat (10:3) < PG+ 10% Alkohol oleil (96%) < PG+PEG 400 (15ml:25ml).

Kata kunci: *Enhancer*; *Patch* transdermal; Penetrasi obat; Variasi konsentrasi

PENDAHULUAN

Drug Delivery System (DDS) dapat didefinisikan sebagai penggambaran suatu obat untuk sampai ke tempat target yang dituju pada suatu penyakit. Obat yang diformulasikan harus menghasilkan efek terapi serta meningkatkan kemanjuran dan keamanan dengan mengendalikan laju, waktu, dan tempat pelepasannya (Winarti, 2013). Sediaan *patch* transdermal merupakan suatu sistem penghantaran obat yang berbentuk lunak dengan dilengkapi perekat. Sediaan transdermal memiliki keunggulan yaitu dapat diatur jumlah pelepasan obatnya sehingga stabil pada rentang terapetik, durasi penghantaran, dan target penghantaran obat ke jaringan tertentu dapat diatur (Sinala, 2021). Selain itu, sediaan *patch* transdermal dapat meningkatkan bioavailabilitas obat, menghindari *first pass effect*, dan degradasi oleh enzim (Ramadhani, 2017).

Penghantaran obat secara transdermal yaitu penghantaran molekul obat melewati lapisan kulit berupa stratum corneum dengan berdifusi menuju sirkulasi sistemik (Arifin, 2019). Laju penetrasi obat melalui *stratum corneum* dipengaruhi oleh kemampuan obat melewati membran kulit yang bersifat lipofilik. Oleh karena itu, untuk mempercepat laju penetrasi diperlukan zat tambahan berupa peningkat penetrasi (Misnamayanti, 2019).

Enhancer merupakan suatu bahan tambahan yang digunakan pada sediaan *patch* transdermal untuk menentukan penetrasi zat aktif menuju sirkulasi sistemik melalui kulit (Al Sakina, 2018). Mekanisme kerja *enhancer* dibagi menjadi dua kelompok yaitu *enhancer* sebagai kosolven yang dapat meningkatkan koefisien partisi zat aktif sehingga penetrasi meningkat dan *enhancer* sebagai penghidrasi *stratum corneum* (Misnamayanti, 2019).

Berdasar uraian di atas, tujuan narrative artikel ini adalah memperoleh informasi terkait penggunaan penambahan *enhancer* pada sediaan *patch* baik tunggal atau kombinasi dan pengaruh konsentrasi *enhancer* terhadap penetrasi obat.

METODE PENELITIAN

Penelitian menggunakan metode *literature review*. Metode literatur ini dilakukan untuk mencari artikel yang memberi tahu mengenai pengaruh penggunaan *enhancer* dan rentang konsentrasi *enhancer* terhadap kemampuan penetrasi obat pada sediaan *patch* transdermal dengan menerapkan kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria artikel

Kriteria inklusi yang direview adalah artikel terkait sediaan *patch* transdermal yang mengandung satu jenis *enhancer* atau kombinasi *enhancer*, serta membandingkan berbagai jenis *enhancer*, memberi informasi terhadap penetrasi obat, jangka waktu publikasi 10 tahun terakhir (2014-2024), serta menggunakan bahasa Indonesia ataupun bahasa Inggris.

Kriteria eksklusi yang direview adalah artikel yang tidak memberikan informasi lengkap tentang penggunaan *enhancer* pada sediaan *patch*, artikel yang tidak melakukan uji penetrasi obat, dan menggunakan variasi bahan lain pada satu formula selain *enhancer*.

Sumber data

Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan database *Google scholar* dan *Pubmed* yang berkaitan dengan pengaruh jenis dan variasi konsentrasi *enhancer* terhadap kemampuan penetrasi obat

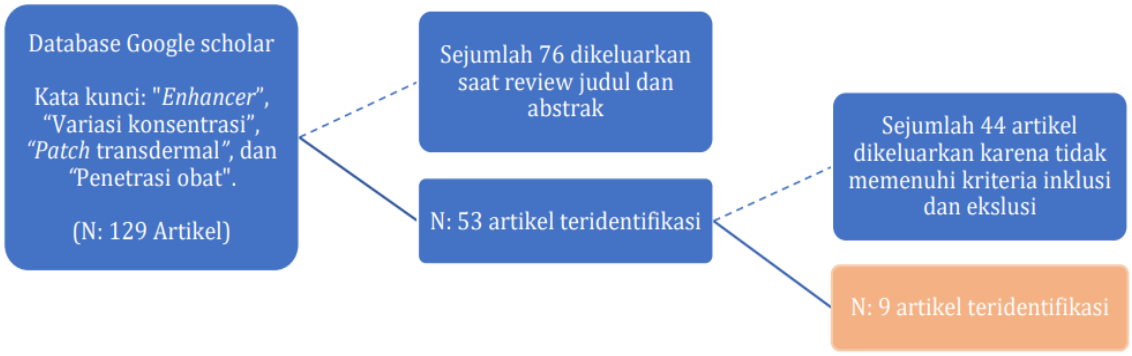
pada sediaan *patch* transdermal. Kata kunci yang digunakan adalah "*Enhancer*", "Variasi konsentrasi", "*Patch* transdermal", dan "Penetrasi obat".

Analisis Data

Hasil pencarian artikel menggunakan database Google scholar didapatkan 129 artikel. Setelah dilakukan review judul dan abstrak didapatkan 53 artikel yang memenuhi kriteria. Selanjutnya diketahui terdapat 9 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi seperti terlampir pada Gambar 1.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil literatur artikel, didapatkan hasil data sebagai berikut:



Gambar 1. Flowchart Pengumpulan Data Penelitian

Tabel I. Pengaruh Penggunaan *Enhancer* Terhadap Sediaan Transdermal

Penulis	Bentuk Sediaan	Jenis *Enhancer*	Konsentrasi	Fluks /Tingkat Penetrasi (µg/cm².jam)	Hasil
Misnamayanti, M. (2019)	*Patch*	Propilen glikol	150mg	710,4167	Peningkatan konsentrasi Propilen glikol dapat meningkatkan laju penetrasi obat. Konsentrasi optimal yaitu formula dengan 250mg Propilen glikol.
			200mg	1.392,45	
			250mg	1.732,081	
Ameliana *et al.*, (2018)	*Patch*	Propilen glikol	50mg	0,6934±0,0613	Penggunaan Propilen glikol sebanyak 150mg dapat meningkatkan laju penetrasi obat.
			100mg	0,8042±0,0487	
			150mg	1,1260±0,0850	
Binarjo & Nugroho (2014)	*Patch*	Propilen Glikol	15%	679,93±534,49	Peningkatan konsentrasi *enhancer* lebih dari 15% pada formula dengan kadar obat yang rendah dapat menurunkan kecepatan laju penetrasi obat.
			20%	153,02±67,92	
Jiang *et al.*, (2019)	*Patch*	Propilen Glikol	98.5%	7.88±0.15	Peningkatan konsentrasi Propilen Glikol dapat meningkatkan laju penetrasi obat secara signifikan. Penggunaan 96% Propilen Glikol memberikan laju penetrasi yang optimal.
			98%	13.2±6.5	
			96%	32.6±7.6	
Nurahmanto, D. (2016)	*Patch*	Propilen glikol	75%	0,0241±0,0093	Asam oleat memberikan laju penetrasi obat lebih baik dibandingkan Propilen glikol dan Isopropil alkohol.
		Isopropil alkohol		0,0326±0,0115	
		Asam oleat		0,0341±0,0144	
Puri *et al.*, (2017)	*Patch*	Asam Oleat	5%	38.26±5.56	Penggunaan asam oleat dapat meningkatkan penetrasi obat dalam sediaan transdermal
Usman *et al.*, (2023)	*Patch*	PEG 400	0.5%	0,617±0,001	Konsentrasi 1.5% dari 100ml menghasilkan kecepatan laju penetrasi yang terbaik. PEG 400 bekerja dengan memasuki membran kulit (SC) dan mengubah kelarutannya.
			1%	0,626±0,000	
			1.5%	0,676±0,003	

Penggunaan *enhancer* dapat meningkatkan laju penetrasi melewati membran kulit. Salah satu bahan

yang dapat digunakan sebagai *enhancer* yaitu propilen glikol. Propilen glikol bekerja dengan meningkatkan kelarutan obat dan melunakan lapisan keratin pada membran kulit (Misnamayanti, 2019). Berdasarkan penelitian Misnamayanti, peningkatan kadar propilen glikol secara signifikan akan meningkatkan laju penetrasi obat. Penggunaan propilen glikol sebesar 150mg mampu memberikan peningkatan laju penetrasi obat dan persen *moisture content* yang memenuhi syarat (Ameliana, 2018). Penggunaan *enhancer* propilen glikol konsentrasi diatas 15% dapat menurunkan laju penetrasi obat pada formula dengan kandungan zat aktif yang kecil (Binarjo, 2014). Peningkatan konsentrasi Propilen Glikol dapat meningkatkan laju penetrasi obat secara optimal (Jiang, 2019).

Penggunaan asam oleat sebagai *enhancer* dapat meningkatkan laju penetrasi obat lebih baik dari Propilen glikol dan Isopropil alkohol. Walaupun berdasarkan hasil pengujian tidak menunjukan perbedaan yang jauh pada nilai fluks tiap formula, tetapi formula dengan penambahan asam oleat dapat meningkatkan jumlah kadar obat lebih besar dari total kadar obat yang terkandung dalam formula (Nurahmanto, 2016). Penggunaan asam oleat dapat meningkatkan penetrasi obat dalam sediaan transdermal (Puri, 2017).

Berdasarkan penelitian lainnya, bahan lain yang dapat digunakan sebagai *enhancer* adalah polietilen glikol (PEG). Penggunaan PEG dengan konsentrasi 1.5% dari 100ml dapat meningkatkan persen *moisture content* dan kecepatan laju penetrasi obat. Mekanisme kerja PEG 400 sebagai *enhancer* yaitu dengan memasuki membran kulit dan mengubah kelarutannya (Usman, 2023). Dilihat dari **Tabel I** dapat disimpulkan bahwa penggunaan *enhancer* memberikan efek yang bervariasi sesuai jenis dan konsentrasi *enhancer* itu sendiri. Oleh karena itu dilakukan kajian lebih lanjut terkait penggunaan *enhancer* secara kombinasi seperti terlampir pada **Tabel II.**

Tabel II. Pengaruh Penggunaan Kombinasi *Enhancer* Terhadap Kemampuan Penetrasi Obat

Penulis	Bentuk Sediaan	Jenis *Enhancer*	Konsentrasi	Fluks /Tingkat Penetrasi (µg/cm².jam)	Hasil
Windriyati *et al*., (2016)	*Patch*	PEG 400 & Propilen glikol	3:5	212,87 ± 0,59	Kombinasi PEG 400 dan Propilen glikol dengan perbandingan 25ml:15ml memberikan laju penetrasi obat yang paling optimal.
			4:4	269,18 ± 3,72	
			5:3	299,51 ± 10,64	
Hashmat *et al*., (2020)	*Patch*	Propilen glikol dan Asam oleat	15:1	122.52±1.28	Penggunaan kombinasi Propilen glikol dan Asam oleat dengan perbandingan 10:3 memberikan laju penetrasi obat yang paling optimal.
			5:5	67.74±1.14	
			15:5	93.56±1.22	
			5:1	101.50±0.78	
			10:5	106.29±0.53	
			5:3	80.28±1.23	
			10:1	117.42±0.75	
			15:3	115.98±1.27	
			10:3	126.51±1.19	
Jiang *et al*., (2019)	*Patch*	Propilen glikol +5% Asam oleat	96%	136 ± 5	Penggunaan kombinasi antara Propilen glikol dan 10% Alkohol oleil memberikan laju penetrasi obat yang paling optimal dibandingkan kombinasi lainnya.
		Propilen glikol +5% Alkohol oleil		211 ± 11	
		Propilen glikol +10% Alkohol oleil		214 ± 2	
		Propilen glikol +5% Asam laurat		59.9 ± 3.6	

Penggunaan *enhancer* secara kombinasi terbukti juga dapat meningkatkan laju penetrasi obat

melewati membran kulit secara signifikan. Pada **Tabel I** diketahui bahwa secara umum Propilen glikol sering digunakan sebagai *enhancer* secara tunggal pada sediaan *patch* transdermal dan terbukti efektif meningkatkan laju penetrasi obat. Sehingga banyak peneliti yang melakukan penelitian mengkombinasi Propilen glikol dengan *enhancer* lainnya. Berdasarkan **Tabel II** penggunaan kombinasi PEG 400 dan Propilen glikol (5:3) memberikan laju penetrasi obat yang paling optimal. Diketahui terjadi peningkatan jumlah obat yang berpenetrasi melewati membran seiring dengan peningkatan jumlah PEG 400. Penggunaan PEG 400 akan memberikan keuntungan seperti, menghasilkan *patch* yang elastis dan kuat. Seiring dengan peingkatan konsentrasi PEG 400 yang dipakai akan meningkatkan nilai persen kadar air dan nilai kekuatan regangan (Windriyati, 2016).

Pada penelitian lainnya, penggunaan kombinasi Propilen glikol dan Asam oleat dengan perbandingan (10:3) memberikan laju penetrasi yang optimal. Penggunaan *enhancer* golongan Asam lemak seperti asam oleat dinilai dapat meningkatkan sifat lipofil pada sediaan *patch* sehingga memberikan efek peningkatan permeabilitas pada kulit yang lebih baik (Hashmat, 2020). Penggunaan asam oleat pada kombinasi enhancer berfungsi untuk memperbaiki penetrasi obat ke dalam kulit dan mengurangi efek inkompatibilitas antara asam oleat dan zat aktif. Bahkan pada beberapa kombinasi dapat menghasilkan peningkatan laju penetrasi lebih besar dari penggunaan enhancer secara Tunggal (Rahayu & Mita, 2016). Berbagai jenis golongan Asam lemak seperti Asam oleat, Alkohol oleil, dan Asam laurat. Diketahui bahwa penggunaan kombinasi Propilen glikol dan 10% Alkohol oleil memberikan laju penetrasi obat yang paling optimal dibandingkan kombinasi lainnya (Jiang, 2019).

KESIMPULAN

Berdasarkan uraian diatas dapat disimpulkan bahwa penggunaan *enhancer* secara tunggal dan kombinasi dapat meningkatkan laju penetrasi obat. Diketahui rentang konsentrasi penggunaan *enhancer* secara tunggal yang efektif dan efisien yaitu Propilen glikol (15-50%), Asam oleat (≥5%), PEG 400 (1.5%). Penggunaan kombinasi *enhancer* yang optimal ditinjau pada laju penetrasinya dari yang terendah hingga tertinggi yaitu PG+Asam oleat (10:3) < PG+ 10% Alkohol oleil (96%) < PG+PEG 400 (15ml:25ml).

UCAPAN TERIMAKASIH

Dalam penyusunan artikel ini penulis telah banyak memperoleh petunjuk dan bantuan dari berbagai pihak, maka pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada Tuhan Yang Maha Esa, kepada dosen pembimbing, kepada kedua orang tua penulis, dan kepada rekan-rekan yang sudah membantu proses penyusunan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

Al Sakina, A. N., (2018), "Penambahan Pengaruh Dimetilsulfoksida sebagai Enhancer Terhadap Sifat Fisik dan Difusi Sediaan Gel Natrium Diklofenak Secara In Vitro", *Doctoral Dissertation*, Universitas Muhammadiyah Purwokerto.

Ameliana, L., Dwiputri, H. R., & Nurahmanto, D., (2018), "Pengaruh Propilen Glikol dalam Patch Dispersi Padat Ketoprofen terhadap Karakteristik Fisika Kimia dan Laju Penetrasinya", *Pustaka Kesehatan*, 6 (2): 230-234.

Arifin, A., Sartini & Martianti., (2019), "Evaluasi Karakteristik Fisik dan Uji Permeasi pada Formula Patch Aspirin menggunakan Kombinasi Etil Selulosa dengan Polivinilpirolidon", *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 2 (1): 40-49.

Binarjo, A., & Nugroho, A. K., (2014), "Permeasi Transdermal Losartan In Vitro dari Larutan dengan Variasi Kadar Losartan dan Propilen Glikol", *Jurnal Kimia Valensi*, 4 (1).

Hashmat, D., Shoaib, M. H., Ali, F. R., & Siddiqui, F., (2020), "Lornoxicam Controlled Release Transdermal Gel Patch: Design, Characterization and Optimization Using Co-Solvents as Penetration Enhancers", *Plos one*, 15 (2).

Jiang, Y., Murnane, K. S., Bhattaccharjee, S. A., Blough, B. E., & Banga, A. K., (2019), "Skin Delivery and Irritation Potential of Phenmetrazine as a Candidate Transdermal Formulation For Repurposed Indications", *The AAPS Journal*, 21: 1-9.

Misnamayanti, M., (2019), 'Pengaruh variasi konsentrasi propilen glikol sebagai Enhancer terhadap Sediaan Transdermal Patch ibuprofen in Vitro", *Doctoral dissertation*, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.

Nurahmanto, D., (2016), "Pengaruh Perbedaan Chemical Penetration Enhancer pada Penetrasi Transdermal Patch Prometazin HCL", *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 2 (2): 208-217.

Puri, A., Murnane, K. S., Blough, B. E., & Banga, A. K., (2017), "Effects Of Chemical and Physical Enhancement Techniques on Transdermal Delivery of 3-Fluoroamphetamine Hydrochloride", *International Journal of Pharmaceutics*, 528 (1-2): 452-462.

Rahayu, N., & Mita, S. R. (2016). "Article Review: Efek Penggunaan Tunggal dan Kombinasi Asam Oleat sebagai Peningkat Penetrasi pada Sediaan Transdermal." *Farmaka*, 14: 82-92.

Ramadhani, U. K. S., Djajadisastra, J., & Iskandarsyah, I., (2017), "Pengaruh Polimer Dan Peningkat Penetrasi Terhadap Karakter Penetrasi Matriks Sediaan Patch Transdermal Karvedilol", *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 15 (2): 120-127.

Sinala, S., Ibrahim, I., & Dewi, S. T. R., (2021), 'Formulasi Patch Antipiretik yang Mengandung Ekstrak Cocor Bebek (*Kalanchoe pinnata*)", *Media Farmasi*, 17 (1): 36-42.

Usman, J. T., Aliyah, A., Nur, J. F., Nirmayanti, N., & Dian, A., (2023), "Combinatorial Approach of Polymeric Patches and Solid Microneedles for Improved Transdermal Delivery of Valsartan: A Proof-of-Concept Study", *Biointerface Res. Appl. Chem*, 13: 314.

Windriyati, Y. N., Sholikhah, A., & Muliawati, F., (2016), "Pengembangan Film Transdermal Diltiazem HCL Tipe Matriks dengan Kombinasi Polimer Polivinil Alkohol dan Etil Selulosa serta Peningkat Penetrasi PEG 400", *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik*, 13 (1): 21-26.