

TERPEN SEBAGAI PENINGKAT PENETRASI PADA SEDIAAN TRANSDERMAL

Elizabeth Rosalina Suwalie*, Soraya Ratnawulan Mita
Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran
[*elizabethrosalina23@gmail.com](mailto:elizabethrosalina23@gmail.com)

ABSTRAK

Sediaan transdermal merupakan suatu sediaan yang memungkinkan obat masuk ke dalam kulit dan memiliki efek sistemik. Penetrasi zat aktif sediaan transdermal ke dalam kulit dapat ditingkatkan dengan menambahkan peningkat penetrasi. Terpen merupakan salah satu golongan zat berasal dari alam yang berpotensi tinggi sebagai peningkat penetrasi. Review ini memaparkan penggunaan terpen dan mekanisme terpen sebagai peningkat penetrasi, serta beberapa contoh zat golongan terpen yang berpotensi menjadi peningkat penetrasi.

Kata Kunci: Peningkat Penetrasi, Transdermal, Terpene, Kulit

PENDAHULUAN

Sediaan transdermal merupakan salah satu alternatif rute pemberian yang sudah banyak mengalami perkembangan. Berbagai obat dalam sediaan transdermal banyak beredar dipasaran diantaranya sediaan gel, krim, *patch* dan bentuk lainnya. Sediaan *patch* transdermal seperti klonidin, fentanil, lidokain, nikotin, nitrogliserin, skopolamin, estradiol, testoteron, dan oksibutinin peredarannya di Amerika Serikat hingga mencapai 3 milyar USD ^[1]. Penggunaan transdermal dapat mencegah first pass effect di hati, mengurangi efek samping dari obat daripada sediaan oral ^[2,3]. Sediaan transdermal merupakan suatu sediaan yang mampu menghantarkan obat

masuk ke dalam tubuh melalui kulit untuk memberikan efek sistemik ^[4].

Kulit merupakan target masuknya obat dari sediaan transdermal. Kulit merupakan barrier penghalang yang terdiri dari berbagai lapisan. Lapisan paling luar dari kulit, yaitu stratum korneum, terdiri dari keratin dan dikelilingi oleh lapisan lipid interseluler sehingga sulit untuk ditembus ^[5]. Agar zat aktif dari sediaan transdermal dapat masuk ke dalam kulit dan mencapai target kerjanya dengan maksimal, maka penetrasi zat aktif melalui kulit perlu ditingkatkan.

PENINGKAT PENETRASI

Salah satu cara meningkatkan penetrasi obat melalui kulit yang umum

digunakan adalah dengan menambahkan zat peningkat penetrasi pada sediaan transdermal ^[6]. Peningkat penetrasi bekerja meningkatkan permeasi zat aktif pada sediaan transdermal dengan beberapa mekanisme diantaranya :

1. Meningkatkan kelarutan atau fluiditas dari stratum korneum sehingga dapat menurunkan fungsi kulit sebagai barrier penghalang.
2. Meningkatkan aktivitas termodinamik dari obat dan kulit.
3. Mempengaruhi koefisien partisi dari obat sehingga meningkatkan pelepasan obat pada kulit.
4. Mengganggu korneosit pada kulit dengan berinteraksi dengan filamen keratin ^[7,8].

Peningkat penetrasi yang ideal dalam sediaan transdermal harus memiliki beberapa sifat, diantaranya :

1. Tidak beracun dan tidak menyebabkan iritasi.
2. Tidak memberikan efek farmakologis bagi tubuh.
3. Bekerja pada kulit secara reversibel.

4. Kompatibel dan stabil dengan banyak zat aktif.
5. Dapat diterima baik oleh kulit. ^[9,10]

Beberapa zat dapat digunakan sebagai peningkat penetrasi diantaranya air, hidrokarbon, alkohol, asam lemak dan ester, amida, urea, sulfoksida, dan terpen dan terpenoid^[6].

TERPEN DAN TERPENOID

Terpen dan terpenoid merupakan komponen dari minyak atsiri yang banyak terdapat pada bunga, buah, dan daun dari tumbuhan. Terpen dan terpenoid memiliki struktur dasar berupa isoprena (C_5H_8), dimana penggolongan terpen didasarkan pada jumlah isoprena yang terkandung dalam senyawa, diantaranya monoterpen (C_{10}), sesquiterpen (C_{15}), diterpen (C_{20}) dan triterpen (C_{30}). Penggunaan terpen pada bidang farmasi banyak digunakan sebagai parfum, zat pengaroma ^[11]. Selain itu, ditemukan bahwa terpen juga berpotensi digunakan sebagai peningkat penetrasi pada sediaan transdermal ^[12].

TERPEN SEBAGAI PENINGKAT PENETRASI

Penggunaan terpen sebagai peningkat penetrasi pada sediaan transdermal memiliki beberapa kelebihan diantaranya:

1. Kemampuan peningkatan permeasi yang tinggi dengan konsentrasi yang rendah.
2. Memberikan efek yang reversibel pada stratum korneum kulit.
3. Tidak beracun dengan potensi iritasi yang rendah ^[13,14,15,16].

Secara umum, terpen bekerja sebagai peningkat penetrasi dengan meningkatkan koefisien partisi obat pada jaringan kulit dan meningkatkan proses difusi obat melalui membran^[6]. Selain itu, terpen juga bekerja dengan mengganggu jaringan lipid secara reversibel sehingga penetrasi obat ditingkatkan ^[17].

Aktivitas terpen sebagai peningkat penetrasi bergantung pada sifat fisikokimia dari terpen ^[18]. Terpen dengan nilai log P yang lebih besar lebih efektif meningkatkan penetrasi zat aktif dibandingkan dengan terpen yang memiliki nilai log P yang lebih

rendah. Terpen dalam bentuk cairan dapat membentuk ikatan hidrogen yang lebih banyak dengan lipid interseluler stratum korneum sehingga memberikan efek permeasi yang lebih baik daripada terpen dalam bentuk padatan. Triterpen dan tetraterpen memberikan efek peningkatan permeasi yang buruk jika dibandingkan dengan terpen yang lainnya, sedangkan penambahan gugus fungsional seperti ester dan aldehid meningkatkan efektifitas peningkatan permeasi ^[19]. Beberapa studi menyatakan bahwa terpen yang mengandung gugus polar oksigen lebih poten digunakan untuk meningkatkan permeasi obat yang bersifat hidrofilik daripada yang bersifat lipofilik^[20]. Berdasarkan beberapa studi permeasi dengan menggunakan sel difusi dan kulit hewan ditemukan bahwa golongan terpen seperti 1,8-sineol, menthol dan limonene yang lebih efektif memberikan penetrasi ^[21,22].

1,8 - sineol

Beberapa studi menemukan bahwa 1,8-sineol dapat memberikan efek peningkatan permeasi yang cukup baik

dibandingkan beberapa senyawa terpen lainnya. Sineol pada konsentrasi 5 - 10 % meningkatkan permeasi dari zidovudin lebih baik daripada menthol, menthon, pulgeon, terpeniol, dan karvon ^[23]. Sineol juga dapat meningkatkan penetrasi dari 5-fluorouracil dengan penambahan kosolven propilenglikol ^[24].

Penambahan etanol dan sineol dalam sediaan transdermal mampu meningkatkan penetrasi dari Thyrotropin Releasing Hormone (TRH) pada epidermis manusia ^[25]. Mekanisme sineol dalam meningkatkan permeasi zat aktif diduga dengan interkalasi sineol ke dalam kulit dan membentuk ikatan hidrogen dengan protein sehingga mengubah secara reversibel struktur lipid protein ^[26].

L - menthol

Menthol merupakan senyawa monoterpen secara umum lebih efektif sebagai peningkat penetrasi karena ukuran molekulnya yang kecil, salah satunya menthol ^[17]. Mekanisme menthol sebagai peningkat penetrasi yaitu dengan mengganggu struktur lipid dari *stratum corneum*, meningkatkan kemampuan difusi

obat atau dengan meningkatkan koefisien partisi obat. Menthol juga dapat bekerja meningkatkan konduktivitas elektrik dari jaringan sehingga terbentuk pori – pori yang polar dari *stratum corneum* ^[27].

Penggunaan menthol sebagai peningkat penetrasi dengan konsentrasi 3% dapat meningkatkan persen permeasi dari ketoprofen pada sediaan gel transdermal dengan pengujian pada membran selofan terhidrasi^[28]. Kombinasi menthol 5% dengan pelarut etanol menunjukkan peningkatan persen permeasi lebih baik pada zat aktif tetrakain pada sediaan transdermal jika dibandingkan dengan penggunaan menthol secara tunggal ^[29].

α -limonen

Beberapa penelitian menunjukkan penggunaan limonen cukup efektif untuk meningkatkan permeasi beberapa zat aktif. Penggunaan terpen sebesar 5 % mampu meningkatkan permeasi dari asam tiaprofenat dalam sediaan gel transdermal ^[30]. Selain itu, limonen juga memberikan efek permeasi yang paling tinggi dibandingkan dengan golongan terpen

lainnya pada sediaan patch yang mengandung lamotrigine ^[31]. Limonene juga memberikan peningkatan permeasi yang cukup baik pada sediaan patch ketoprofen ^[32]. Mekanisme limonene sebagai peningkat penetrasi diduga dengan bekerja mendisrupsi lipid pada stratum korneum pada kulit sehingga meningkatkan flux penetrasi zat aktif ^[30].

SIMPULAN

Golongan terpen berpotensi sebagai peningkat penetrasi yang efektif dimana memberikan peningkatan permeasi yang tinggi dengan konsentrasi yang rendah, memberikan efek yang reversibel pada kulit, dan resiko iritasi yang rendah. Terpen dapat digunakan sebagai peningkat penetrasi secara luas baik untuk obat golongan hidrofilik maupun hidrofobik. Pemilihan terpen yang digunakan dapat didasarkan pada sifat fisikokimia, log P, dan gugus fungsional dari terpen itu sendiri.

DAFTAR PUSTAKA

1. Prausnitz, M.R., Mitragotri, S. and Langer, R., 2004. Current status and future potential of transdermal drug

delivery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 3(2), pp.115-124.

2. Goodman, M.P., 2012. Are all estrogens created equal? A review of oral vs. transdermal therapy. *Journal of Women's Health*, 21(2), pp.161-169.
3. Langford, R., McKenna, F., Ratcliffe, S., Vojtassák, J. and Richarz, U., 2006. Transdermal fentanyl for improvement of pain and functioning in osteoarthritis: A randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*, 54(6), pp.1829-1837.
4. Pathan, I.B. and Setty, C.M., 2009. Chemical penetration enhancers for transdermal drug delivery systems. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 8(2).
5. Walters, K.A. 2004. *Dermatological and Transdermal Formulation*. Marcel Dekker. New York. 18, 25-26, 33, 103-105, 210, 337-338.
6. Williams, A. C., & Barry, B. W. 2012. Penetration enhancers.

- Advanced drug delivery reviews*, 64, 128-137.
7. Pandey, A., Mittal, A., Chauhan, N., & Alam, S. 2014. Role of Surfactants as Penetration Enhancer in Transdermal Drug Delivery System. *J Mol Pharm Org Process Res*, 2(113), 2.
 8. Gupta, P.N., Mishra, V., Rawat, A., Dubey, P., Mahor, S., Jain, S., Chatterji, D.P. and Vyas, S.P., 2005. Non-invasive vaccine delivery in transfersomes, niosomes and liposomes: a comparative study. *International journal of pharmaceutics*, 293(1), pp.73-82.
 9. Ramteke, K. H., Dhole, S. N., & Patil, S. V. 2012. Transdermal drug delivery system: a review. *Journal of Advanced Scientific Research*, 3(1), 22-35.
 10. Ahmed, B.M.G. and Sushma, S., 2015. Chemical Permeation Enhancement Through Skin. *International Journal*, 3(8), pp.644-651.
 11. Thakur, R.A., Wang, Y. and Michniak, B.B., 2006. Essential oils and terpenes. *Percutaneous Penetration Enhancers*, CRC Press, Boca Raton, pp.159-173.
 12. Okabe, H., Suzuki, E., Saitoh, T., Takayama, K. and Nagai, T., 1994. Development of novel transdermal system containing d-limonene and ethanol as absorption enhancers. *Journal of controlled release*, 32(3), pp.243-247.
 13. P.A. Cornwell and B.W. Barry. 1994. Sesquiterpene components of volatile oils as skin penetration enhancers for the hydrophilic permeant 5-fluorouracil. *J. Pharm. Pharmacol.*, 46, 261–269.
 14. M.A. Yamane, A.C. Williams and B.W. Barry. 1995. Effects of terpenes and oleic acid as skin penetration enhancers towards 5-fluorouracil as assessed with time; permeation, partitioning and differential scanning calorimetry. *Int. J. Pharm.*, 116, 237–251.

15. Y.S.R. Krishnaiah, P. Bhaskar and V. Satyanarayana. 2004. Formulation and evaluation of limonene-based membrane-moderated transdermal therapeutic system of nimodipine. *Drug Deliv.*, 11, 1–9.
16. Patil, U.K. and Saraogi, R., 2014. Natural products as potential drug permeation enhancer in transdermal drug delivery system. *Archives of dermatological research*, 306(5), pp.419-426.
17. Lim, P. F. C., Liu, X. Y., & Chan, S. Y. 2009. A review on terpenes as skin penetration enhancers in transdermal drug delivery. *Journal of Essential Oil Research*, 21(5), 423-428.
18. Aqil M, Ahad A, Sultana Y, Ali A. 2007. Status of terpenes as skin permeation enhancers. *Drug Discov Today* 12:1061–1067
19. Kang L, Yap CW, Lim PFC, Chen YZ, Ho PC, Chan YW, Wong GP, Chan SY. 2007. Formulation development of transdermal dosage form: quantitative structure activity relationship model for predicting activity of terpenes that enhance drug penetration through human skin. *J Control Release* 120:211–219
20. Kunta JR, Goskonda VR, Brotherton HO, Khan MA, Reddy IK. 1997. Effect of menthol and related terpenes on the percutaneous absorption of propranolol across excised hairless mouse skin. *J Pharm Sci* 86:1369–1373
21. Jain R, Aqil M, Ahad A, Ali S, Khar RK. 2008. Basil oil is a promising skin permeation enhancer for transdermal delivery of labetalol hydrochloride. *Drug Dev Ind Pharm* 34:384–389
22. Williams AC, Barry BW. 1991. The enhancement index concept applied to terpene penetration enhancer for human skin and model lipophilic (oestradiol) and hydrophilic (5 fluorouracil) drugs. *Int J Pharm* 74:157–168

23. Narishetty, S.T.K. and Panchagnula, R., 2004. Transdermal delivery of zidovudine: effect of terpenes and their mechanism of action. *Journal of Controlled Release*, 95(3), pp.367-379.
24. Yamane, M.A., Williams, A.C. and Barry, B.W., 1995. Terpene Penetration Enhancers in Propylene Glycol/water Co-solvent Systems: Effectiveness and Mechanism of Action. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 47(12A), pp.978-989.
25. Magnusson, B.M., Runn, P., Karlsson, K. and Koskinen, L.O., 1997. Terpenes and ethanol enhance the transdermal permeation of the tripeptide thyrotropin releasing hormone in human epidermis. *International journal of pharmaceuticals*, 157(1), pp.113-121.
26. dos Anjos, J.L.V., de Sousa Neto, D. and Alonso, A., 2007. Effects of ethanol/1-menthol on the dynamics and partitioning of spin-labeled lipids in the stratum corneum. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 67(2), pp.406-412.
27. Kamatou, G. P., Vermaak, I., Viljoen, A. M., & Lawrence, B. M. 2013. Menthol: a simple monoterpene with remarkable biological properties. *Phytochemistry*, 96, 15-25.
28. Rajesh, N., Siddaramaiah, G. D., & Somashekar, C. N. 2010. Formulation and evaluation of biopolymer based transdermal drug delivery. *Int J Pharm Pharm Sci*, 2(2), 142-147.
29. Fang, C., Liu, Y., Ye, X., Rong, Z.X., Feng, X.M., Jiang, C.B. and Chen, H.Z., 2008. Synergistically enhanced transdermal permeation and topical analgesia of tetracaine gel containing menthol and ethanol in experimental and clinical studies. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 68(3), pp.735-740.

30. Okyar, A., Nuriyev, M., Yildiz, A., Pala-Kara, Z., Ozturk, N. and Kaptan, E., 2010. The effect of terpenes on percutaneous absorption of tiaprofenic acid gel. *Archives of pharmacal research*, 33(11), pp.1781-1788.
31. Lakshmi, P.K., Mounika, K. and Saroja, C.H., 2014. Transdermal permeation enhancement of lamotrigine using terpenes. *Journal of Pharmaceutical Care & Health Systems*, 2014.
32. Ngawhirunpat, T., Thipwichai, S., Opanasopit, P., Rojanarata, T. and Panomsuk, S., 2012. Development and evaluation of ketoprofen acrylic transdermal patches. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 11(4), pp.553-560.