

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Sistem penghantaran obat transdermal atau *transdermal drug delivery system* (TDDS) merupakan rute penghantaran obat melalui kulit secara sistemik yang tidak terjadi penumpukan obat di kulit dan berbeda dengan bentuk sediaan topikal yang lain. Keuntungan rute ini antara lain dapat menghindari kesulitan penyerapan obat di gastrointestinal, menghindari metabolisme lintas pertama oleh hati dan ketidaknyamanan terapi parenteral. Obat yang memiliki waktu paruh pendek dapat diperpanjang pelepasannya melalui reservoir obat dan obat dapat dihentikan secara cepat dengan penghapusan aplikasi dari permukaan kulit (Ansel dkk., 2011).

Film transdermal adalah film perekat obat yang ditempatkan pada kulit untuk memberikan sejumlah dosis melalui kulit dan masuk ke dalam aliran darah (Saroha dkk., 2016). Film transdermal dapat dibuat dengan berbagai macam polimer. Polimer hidrofobik akan memperlambat laju pelepasan obat, sedangkan polimer hidrofilik dapat meningkatkan permeabilitas film, sehingga membantu pelepasan obat dari basisnya (Jinghua dkk., 2001). PVA merupakan polimer hidrofilik yang biasanya dikombinasikan dengan polimer hidrofobik, EC merupakan polimer hidrofobik yang dapat menghambat pelepasan obat. Kombinasi polimer tersebut dapat meningkatkan karakteristik fisik dan profil pelepasan obat menjadi lebih baik.

Pravastatin sodium merupakan antihiperlipidemia golongan statin. Pravastatin sodium mengalami metabolisme lintas pertama, sehingga bioavailabilitas oral pravastatin sodium rendah yaitu sekitar 17% dengan waktu paruh eliminasi berkisar antara 1-1,5 jam. Adanya makanan dalam lambung akan menurunkan bioavailabilitasnya (FDA, 2011).

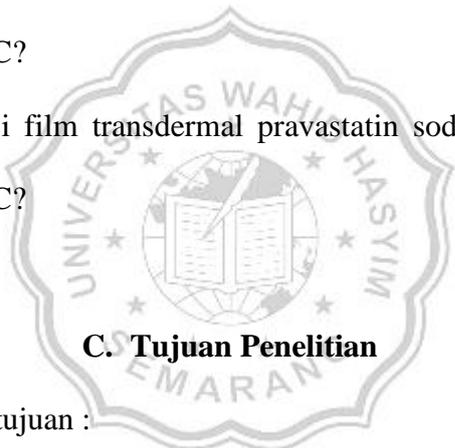
Berbagai upaya untuk meningkatkan bioavailabilitas pravastatin sodium telah dikembangkan antara lain film bukal (Devireddy dkk., 2014; Maurya dkk., 2012; Shidhaye dkk., 2010), film transdermal (Jagdale dkk., 2015; Palepu dkk., 2017) dan film larut cepat (Rajeshwar, 2015). Film transdermal lebih dipilih karena dapat meningkatkan kepatuhan dan kenyamanan serta terapi obat dapat dihentikan cepat dengan menghilangkan film dari permukaan kulit (Saroha dkk., 2016). Film transdermal pravastatin sodium dengan polimer HPMC K15M memberikan profil pelepasan obat *in vitro* lebih baik dibanding menggunakan polimer HPMC 3000 dan HPMC E5 (Palepu dkk., 2017). Film transdermal pravastatin sodium dengan kombinasi polimer HPMC K15M (hidrofilik) dan Eudragit RL100 (hidrofobik) menunjukkan karakteristik fisik baik dan profil pelepasan obat rendah, sedangkan dengan polimer guar gum (hidrofilik) menunjukkan karakteristik fisik jelek dan memiliki profil pelepasan obat lebih baik (Jagdale dkk., 2015). Film transdermal diltiazem HCL kombinasi polimer PVA dan EC dengan perbandingan (5:5) dan (7:3) dengan peningkat penetrasi PEG 400 dapat meningkatkan penetrasi obat melewati kulit (Windriyati dkk., 2016). Hasil penelitian (Jagdale dkk., 2015) dan (windriyati dkk., 2016) dengan kombinasi polimer perlu dilakukan penelitian lebih lanjut film transdermal

pravastatin sodium dengan kombinasi polimer hidrofilik (PVA) dan hidrofobik (EC) untuk mengetahui karakteristik fisik, disolusi dan permeasi.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang, maka perumusan masalah penelitian tersebut adalah :

1. Bagaimana karakteristik fisik film transdermal pravastatin sodium dengan kombinasi polimer PVA dan EC?
2. Bagaimana disolusi film transdermal pravastatin sodium dengan kombinasi polimer PVA dan EC?
3. Bagaimana permeasi film transdermal pravastatin sodium dengan kombinasi polimer PVA dan EC?



C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan :

1. Untuk mengetahui karakteristik fisik film transdermal pravastatin sodium dengan kombinasi PVA dan EC.
2. Untuk mengetahui disolusi film transdermal pravastatin sodium dengan kombinasi polimer PVA dan EC.
3. Untuk mengetahui permeasi film transdermal pravastatin sodium dengan kombinasi polimer PVA dan EC.

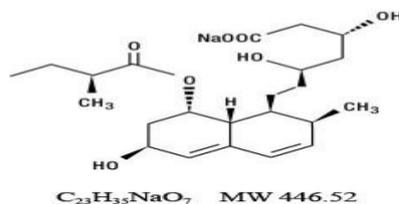
D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dalam pengembangan formulasi film transdermal pravastatin sodium sebagai antihiperlipidemia.

E. Tinjauan Pustaka

1. Pravastatin sodium

Pravastatin sodium dengan BM 446,52 memiliki karakteristik serbuk tidak berbau, kristal halus, merupakan senyawa hidrofilik dengan koefisien partisi 0,59 pada pH 7,0, larut dalam air >300 mg/ml, sedikit larut dalam isopropanol, praktis tidak larut aseton, asetonitril, kloroform dan eter (FDA, 2011). Struktur kimia pravastatin sodium dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Struktur kimia pravastatin sodium (FDA, 2011)

Pravastatin sodium merupakan obat golongan *statin*, dapat digunakan secara tunggal atau kombinasi yang berkhasiat sebagai antihiperlipidemia. Pravastatin sodium mengalami metabolisme lintas pertama di hati bila diberikan secara oral sehingga bioavailabilitasnya hanya 17% serta memiliki waktu paruh yang pendek 1-1,5 jam (FDA, 2011).

2. Anatomi fisiologi kulit

Kulit terdiri dari tiga lapisan yang berbeda, yaitu lapisan epidermis, dermis dan subkutan.

a. Epidermis

Epidermis merupakan lapisan terluar kulit yang terdiri dari lapisan epitel berlapis gepeng dengan lapisan tanduk. Epitel berlapis gepeng pada epidermis terdiri dari banyak lapis sel yang disebut keratonosit. Epidermis terdiri atas 5 lapisan yaitu, dari dalam ke luar, stratum basal, stratum spinosum, stratum granulosum, stratum lusidum, dan stratum korneum (Kalangi, 2013).

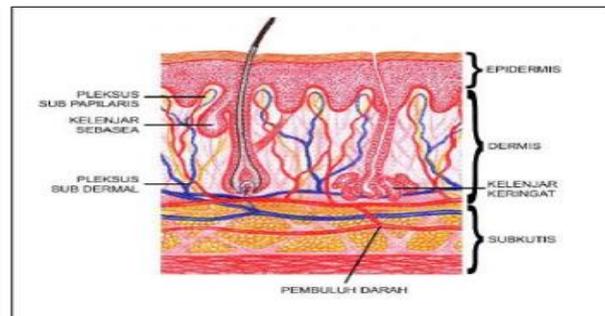
b. Dermis

Dermis terdiri atas stratum papilaris dan stratum retikularis. Stratum papilaris ditandai oleh adanya papila dermis yang jumlahnya bervariasi antara 50–250/mm². Sebagian besar papila mengandung pembuluh-pembuluh kapiler yang memberi nutrisi pada epitel di atasnya. Sedangkan stratum retikularis lebih tebal dan dalam. Pada bagian lebih dalam, jalinan lebih terbuka, rongga-rongga di antaranya terisi jaringan lemak, kelenjar keringat dan sebacea, serta folikel rambut (Kalangi, 2013).

c. Lapisan subkutan

Subkutan merupakan lapisan di bawah dermis atau hipodermis yang terdiri dari lapisan lemak. Lapisan ini terdapat jaringan ikat yang menghubungkan kulit secara longgar dengan jaringan di bawahnya. Jumlah dan ukurannya berbeda-beda menurut daerah di tubuh dan keadaan nutrisi individu. Berfungsi menunjang

suplai darah ke dermis untuk regenerasi (Perdanakusuma, 2007). Anatomi kulit manusia dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 2. Anatomi kulit manusia (Perdanakusuma, 2007)

3. Sistem penghantaran obat transdermal

Sistem penghantaran obat transdermal umumnya disebut film, merupakan sediaan obat dirancang untuk menghantarkan obat melalui kulit mencapai efek terapeutik (Prabhakar dkk., 2012). Sistem penghantaran obat transdermal bertujuan menurunkan efek samping yang disebabkan oleh terapi secara oral. Prinsip sediaan transdermal yaitu menghantarkan obat melalui epidermis untuk mencapai efek sistemik dalam waktu tertentu (Patel dkk., 2012). Sistem penghantaran obat transdermal memudahkan penghantaran sejumlah bahan obat terapeutik melewati kulit dan masuk dalam sirkulasi sistemik (Ansel dkk., 2011). Kombinasi polimer diperlukan agar mendapatkan karakteristik fisik yang baik dan pelepasan obat yang efektif.

Komponen film transdermal meliputi :

a. Obat

Obat merupakan komposisi yang penting dalam system penghantaran obat transdermal. Parameter yang digunakan dalam obat yang ideal yaitu dengan

melihat sifat fisika kimia dan sifat farmakologi yang tepat diantaranya obat mengalami metabolisme lintas pertama oleh hati dan obat yang memiliki indeks terapi sempit atau obat yang memiliki waktu paruh pendek, memiliki berat molekul kurang dari 1000 dalton, sehingga diberikan melalui rute transdermal (Dhiman dkk., 2011).

b. Polimer

Polimer merupakan tulang punggung dari system penghantaran obat transdermal dan dirancang dengan memperhatikan kriteria tertentu untuk mendapatkan system penghantaran obat yang efektif. Polimer tidak hanya mempengaruhi pengontrol pelepasan obat tetapi juga menjaga keseimbangan adhesi dan kohesi sifat fisika kimia obat, kompatibilitas dan stabilitas dengan komponen kulit (Patel dkk., 2012). Polimer yang digunakan harus non reaktif, tidak terurai pada penyimpanan, tidak beracun, dan biayanya tidak mahal. Contoh dari polimer antara lain derivat selulosa, silikon, polivinil alkohol, polivinil klorida, polivinil pirolidon (Dhiman dkk., 2011).

c. Peningkat penetrasi

Peningkat penetrasi (*enhancer*) merupakan komponen yang digunakan membantu dalam penyerapan penetran melalui kulit dengan menurunkan impermeabilitas kulit. Peningkat penetrasi harus inert, tidak mengiritasi, tidak beracun, tidak menimbulkan alergi, kompatibel dengan obat dan eksipien, tidak berbau, tidak berasa, tidak berwarna, murah dan juga memiliki sifat pelarut yang baik (Gupta dkk., 2012).

d. Pelekat

Pelekat merupakan komponen yang digunakan perekat sensitif terhadap tekanan yang dapat di tempatkan pada bagian depan maupun belakang sediaan transdermal. Beberapa syarat perekat antara lain dapat melekat pada kulit, mudah untuk dihilangkan, tidak meninggalkan sisa pada kulit yang sukar dicuci, tidak mengiritasi kulit (Hafeez dkk., 2013).

e. *Plasticizer*

Plasticizer merupakan komponen yang digunakan untuk memperbaiki kerapuhan polimer dan memberikan sifat fleksibel pada film transdermal. *Plasticizer* umumnya berupa cairan organik yang tidak mudah menguap atau mencair pada suhu rendah, bila ditambahkan pada polimer dapat terjadi perubahan sifat fisik dan kimianya (Gungor dkk., 2012).

f. *Backing laminates*

Backing laminates digunakan sebagai bahan penunjang. Lapisan *backing* harus tahan terhadap bahan kimia dan bahan pembantu yang kompatibel karena kontak yang lama antara lapisan *backing* dan eksipien dapat menyebabkan sifat aditif atau permeasi melalui lapisan. *Backing laminates* harus memiliki tingkat kelembaban uap air yang rendah dan harus memiliki elastisitas yang optimal, fleksibilitas, dan kekuatan tarik (Alam dkk., 2013). Contohnya etilen vinil asetat, polietilen, polipropilen, polivinil crolid dan poliuretan (Gungor dkk., 2012).

g. *Release linear*

Fungsi dari *Release linear* untuk melindungi film selama penyimpanan dan *linear* dilepas terlebih dahulu sebelum digunakan pada kulit. Contoh *release linier*

polyester foil dan metal laminasi (Patel dkk., 2012). *Release linier* dianggap sebagai bagian dari bahan kemasan primer bukan bagian dari bentuk sediaan untuk memberikan obat (Alam dkk., 2013).

h. Pelarut

Berbagai pelarut seperti kloroform, metanol, aseton, isopropanol dan diklorometana digunakan untuk melarutkan atau menyiapkan obat (Alam dkk., 2013).

4. Transport obat melalui kulit

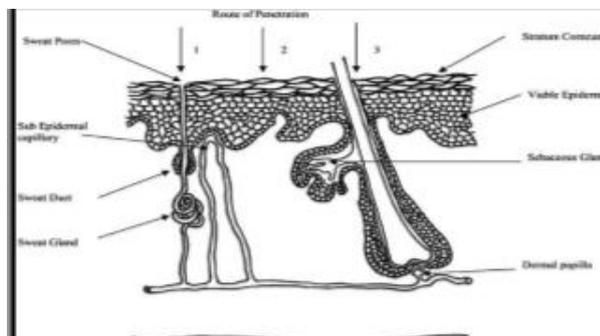
a. Absorpsi perkutan

Saat obat secara topikal digunakan, obat lepas dari pembawa dan berdifusi ke stratum korneum atau sebum yang berisi saluran dari kelenjar pilosebaceus. Pergerakan proses difusi akan terus berlanjut masuk ke epidermis atau dermal, dengan jalur ini akan timbul gradien konsentrasi hingga mencapai mikrosirkulasi pada kulit dimana obat terbawa oleh aliran kapiler dan terdistribusi dengan cepat ke seluruh tubuh (Gupta dkk., 2012).

b. Absorpsi transepidermal

Transepidermal bertanggung jawab terhadap difusi pada kulit. Kendala utama jalur ini terdapat di stratum korneum. Permeasi rute transepidermal melibatkan ke dalam stratum korneum. Kemudian difusi terjadi di jaringan ini. Sebagian besar zat yang dapat menyebar melalui stratum korneum melalui rute *interseleular lipoidal*. Molekul lipofilik relatif mudah berdifusi melalui *interseleuler horny layer*. Jalur ini tidak dilalui molekul ion dan molekul elektrolit non polar.

Rute interseluler dianggap sebagai jalur utama untuk permeasi sebagian besar obat melalui stratum korneum (Gupta dkk., 2012).



Gambar 3. Rute penetrasi obat dalam kulit (Gupta dkk., 2012)

c. Absorpsi transfolikular (*shunt pathway*)

Kelenjar sebaceous dan eccrine merupakan satu-satunya pelengkap kulit yang digunakan sebagai jalur sekunder melalui stratum corneum. Molekul obat yang bersentuhan dengan permukaan kulit dapat menembus tiga jalur potensial: melalui kelenjar keringat, folikel rambut dan kelenjar sebacea (yang disebut rute shunt atau *rute appendegeal*) atau melalui lapisan stratum korneum secara langsung. Rute shunt folikel yang bertanggung jawab untuk permeasi *presteady state* dari molekul polar dan fluks molekul polar besar atau ion yang memiliki masalah dalam menyebar ke seluruh stratum korneum utuh (Gupta dkk., 2012).

5. Spektrofotometri ultraviolet

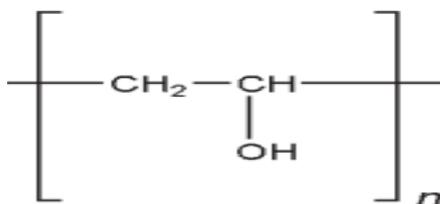
Spektrofotometri merupakan teknik yang menggunakan absorpsi cahaya pada panjang gelombang tertentu untuk mengukur konsentrasi suatu senyawa kimia. Serapan pada daerah ultraviolet dapat diukur pada panjang gelombang 200-400 nm (Depkes RI, 1995).

Hukum Lambert-Beer menyatakan bahwa intensitas yang diteruskan oleh larutan zat penyerap berbanding lurus dengan tebal dan konsentrasi larutan. Dalam hukum Lambert-Beer tersebut, ada beberapa pembatasan yaitu sinar yang digunakan dianggap monokromatis, penyerapan terjadi dalam suatu volume yang mempunyai penampang luas yang sama, senyawa yang menyerap dalam larutan tersebut tidak tergantung terhadap yang lain dalam larutan tersebut, tidak terjadi peristiwa fluoresensi atau fosforesensi, indeks bias tidak tergantung pada konsentrasi larutan (Gandjar dan Rohman, 2012).

6. Monografi bahan

a. Polivinil alkohol

Polivinil alkohol mempunyai nama lain sebagai berikut polifenol, elvanol, vinil alkohol polimersi, dengan rumus kimia $(C_2H_4O)_n$. Polivinil alkohol berfungsi lubricant, agent penstabil dan peningkat viskositas. Polivinil alkohol berbentuk bubuk granular, berwarna putih sampe krem (Rowe dkk., 2009). Polivinil alkohol merupakan polimer yang bersifat hidrofilik karena memiliki struktur hidroksi. Struktur kimia polivinil alkohol dapat dilihat pada gambar 4.

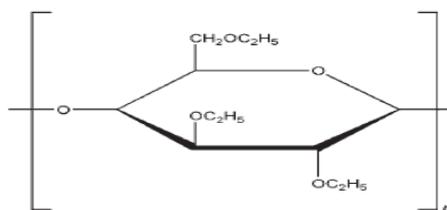


Gambar 4. Struktur kimia polivinil alkohol (Rowe dkk., 2009)

b. Etil selulosa

Etil selulosa (EC) memiliki nama lain ashacel, ethocel, ethylcellulosum merupakan polimer lipofilik yang secara luas digunakan untuk sediaan oral

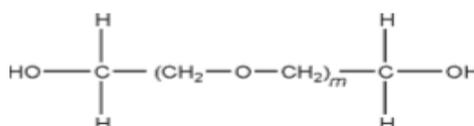
maupun topikal. Etil selulosa memiliki karakteristik berupa bubuk berwarna putih, *free-flowing*, berasa hambar, praktis tidak larut dalam gliserin, propilenglikol dan air. Etil selulosa digunakan untuk *coating agent*, *flavouring agent*, bahan pengikat dan pengisi tablet, serta untuk meningkatkan viskositas (Rowe dkk., 2009). Struktur kimia etil selulosa dapat dilihat pada gambar 5.



Gambar 5. Struktur kimia etil selulosa (Rowe dkk., 2009)

c. PEG 400

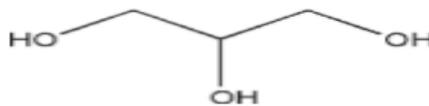
PEG memiliki nama lain carbowax, lipoxol, lutrol E, macrogola, polioxiethylene glycol. PEG 400 adalah polimer dari etilen oksida dan air. PEG 400 bersifat larut dalam air, dalam etanol 96%, dalam aseton P, dalam glikol lain dan dalam hidrokarbon aromatik, namun praktis tidak larut dalam eter P dan dalam hidrokarbon alifatik. Titik beku PEG 400 adalah 4-8°C, berwujud cairan jernih yang kental pada suhu kamar, tidak berwarna, bau khas lemah, dan agak higroskopis (Rowe dkk., 2009). Struktur kimia polietilen glikol dapat dilihat pada gambar 6.



Gambar 6. Struktur kimia polietilen glikol (Rowe dkk., 2009)

d. Gliserin

Gliserin memiliki nama lain *croderol*, *glycerol*, *glycerolum*, *kemstrene*. Gliserin dengan rumus kimia $C_3H_8O_3$, BM 92,09. Glicerin merupakan cairan kental, tidak berwarna, tidak berbau, higroskopis, memiliki rasa manis, kira-kira 0,6 kali lebih manis seperti sukrosa. Gliserin digunakan sebagai pengawet, *cosolvent*, *plasticizer*, pelarut, agen pemanis, agen tonisitas (Rowe dkk., 2009). Struktur kimia gliserin dapat dilihat pada gambar 7.



Gambar 7. Struktur kimia gliserin (Rowe dkk., 2009)

e. Etanol

Etanol berfungsi sebagai pelarut, disinfektan dan antimikroba (Rowe dkk., 2009). Etanol 96% adalah cairan mudah menguap walaupun pada suhu rendah, mudah terbakar, jernih dan tidak berwarna (Depkes RI, 1995). Struktur kimia etanol dapat dilihat pada gambar 8.



Gambar 8. Struktur kimia etanol (Rowe dkk., 2009)

F. Landasan Teori

Pravastatin sodium merupakan antihiperlipidemia golongan *statin*, pada pemakaian oral memiliki bioavailabilitas yang rendah sekitar 17% karena mengalami metabolisme lintas pertama, dan waktu paruh 1-1,5 jam (FDA, 2011).

Pravasatin sodium memiliki dosis kurang dari 100 mg dan bobot molekul 446,51 (Depkes RI, 2014). Karakteristik tersebut yang menjadikan pravastatin sodium dikembangkan dalam bentuk film transdermal untuk meningkatkan bioavailabilitasnya.

Film transdermal lebih dipilih karena dapat meningkatkan kepatuhan dan kenyamanan serta terapi obat dapat dihentikan cepat dengan menghilangkan film dari permukaan kulit (Saroja dkk., 2016). Film transdermal pravastatin sodium dengan kombinasi polimer hidrofilik (HPMC K15M) dan hidrofobik (Eudragit RL100) menunjukkan karakteristik fisik baik dan profil pelepasan obat rendah, sedangkan dengan polimer hidrofilik (guar gum) menunjukkan karakteristik fisik jelek dan memiliki profil pelepasan obat lebih baik (Jagdale dkk., 2015). Film transdermal pravastatin sodium dengan polimer HPMC K15M memberikan profil pelepasan obat *in vitro* lebih baik dibanding menggunakan polimer HPMC 3000 dan HPMC E5 (Palepu dkk., 2017). Film transdermal diltiazem HCL kombinasi polimer PVA dan EC (5:5) dan (7:3) dengan peningkat penetrasi PEG 400 dapat meningkatkan penetrasi obat melewati kulit (Windriyati dkk., 2016). Hasil penelitian Jagdale dan Windriyati perlu dilakukan pengembangan lebih lanjut film transdermal pravastatin sodium dengan kombinasi polimer PVA dan EC untuk mengetahui karakteristik fisik, disolusi dan permeasi obat.

G. Hipotesis

Berbagai kombinasi polimer PVA dan EC akan memberikan perbedaan terhadap karakteristik fisik, disolusi dan permeasi film transdermal pravastatin sodium.

