

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Pravastatin sodium merupakan antihiperlipidemia yang memiliki nilai bioavailabilitas rendah pada pemakaian oral (17%) dan waktu paruh plasma 1.5-2 jam dan mengalami *first pass metabolism* di hati (Sweetman, 2009). Berbagai upaya dilakukan untuk meningkatkan bioavailabilitas pravastatin sodium, antara lain dengan dibuatnya sediaan bukal (Devireddy dkk., 2014; Shidhaye dkk., 2010; Maurya dkk., 2012) dan transdermal (Jagdale dkk., 2015; Palepu dkk., 2017).

Pengembangan transdermal dipilih karena dosis yang dibutuhkan relatif kecil, tingkat keamanan dan efektifitas tinggi, kepatuhan pasien yang lebih baik (Wadher, 2009). Film transdermal merupakan film berpelekat yang mengandung obat yang ditempelkan pada kulit untuk memberikan obat dengan dosis tertentu melalui kulit dan masuk ke dalam aliran darah (Patel dkk., 2012).

Salah satu komponen penting dalam sediaan film adalah polimer, yang biasa digunakan dalam pembuatan film ada dua macam polimer yaitu, hidrofilik dan hidrofobik. Polimer hidrofobik akan memperlambat laju pelepasan obat, sedangkan polimer hidrofilik meningkatkan permeabilitas film sehingga difusi obat akan berjalan cepat (Jinghua dkk., 2011). Dari kedua polimer tersebut akan didapat karakteristik fisik yang baik dan pelepasan obat yang efektif jika dilakukan kombinasi.

Penelitian terhadap sediaan transdermal pravastatin dengan penambahan polimer guar gum terbukti sebagai formula yang optimal karena telah

menunjukkan profil pelepasan obat terkontrol  $91.57 \pm 1.98\%$  (Jagdale dkk., 2015). Film transdermal pravastatin sodium dengan menggunakan polimer HPMC K15M terbukti dapat meningkatkan bioavailabilitas dan pengurangan frekuensi dosis dengan pelepasan obat sebesar 88.6% (Palepu dkk., 2017). Kombinasi polimer SCMC:EC dengan perbandingan yang sama pada film transdermal lornoxicam memiliki pelepasan obat yang baik dan terkontrol selama 24 jam sebesar 75.82% (Kannan dkk., 2011). Kombinasi polimer SCMC:EC pada film transdermal diltiazem hidroklorida dapat memberikan pelepasan obat yang lebih baik dan efek pelepasan yang lebih lama terkendali pada F2 (8:2) sebesar 96.68% (Lestari, 2015).

Penelitian ini dilakukan untuk mengembangkan formulasi film transdermal pravastatin sodium dengan kombinasi polimer sodium karboksimetil selulosa dan etil selulosa.

### **B. Perumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang, maka perumusan masalah penelitian sebagai berikut:

1. Bagaimana karakteristik fisik film transdermal pravastatin sodium dengan kombinasi polimer sodium karboksimetil selulosa dan etil selulosa ?
2. Bagaimana disolusi film transdermal pravastatin sodium dengan kombinasi polimer sodium karboksimetil selulosa dan etil selulosa ?
3. Bagaimana permeasi film transdermal pravastatin sodium dengan kombinasi polimer kombinasi polimer sodium karboksimetil selulosa dan etil selulosa ?

### C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk:

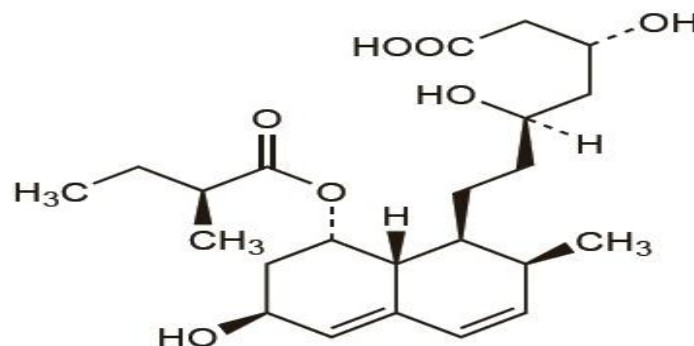
1. Mengetahui karakteristik fisik film transdermal pravastatin sodium dengan kombinasi polimer sodium karboksimetil selulosa dan etil selulosa.
2. Mengetahui disolusi film transdermal pravastatin sodium dengan kombinasi polimer sodium karboksimetil selulosa dan etil selulosa.
3. Mengetahui permeasi film transdermal pravastatin sodium dengan kombinasi polimer sodium karboksimetil selulosa dan etil selulosa.

### D. Manfaat Penelitian

Data penelitian ini dapat digunakan sebagai penelitian dasar bahwa zat aktif pravastatin sodium dapat dibuat sediaan film transdermal dengan kombinasi polimer sodium karboksimetil selulosa dan etil selulosa.

### E. Tinjauan Pustaka

#### 1. Pravastatin sodium



Gambar 1. Struktur kimia pravastatin sodium (Sweetman, 2009)

Pravastatin sodium adalah serbuk yang tidak berbau, putih sampai putih kekuningan, serbuk halus atau berkristal, dengan berat molekul 446.52. Senyawa

ini relatif polar, hidrofilik, dengan koefisien partisi (oktanol / air) 0.59 pada pH 7.0. Larut dalam air (> 300 mg / mL), sedikit larut dalam isopropanol, dan praktis tidak larut dalam aseton, asetonitril, kloroform, dan eter (FDA, 2011). Dosis oral tersedia dalam 10, 20, atau 40 mg (Anderson dkk., 2002).

Statin merupakan lini pertama dalam terapi hiperlipidemia sebagai agen penurun LDL yang paling ampuh, dengan menghambat HMG-KoA (Dipiro, 2008). Pravastatin sodium merupakan terapi lipid dengan menurunkan sintesis kolesterol, sehingga terjadi penurunan kolesterol total, LDL, TG, VLDL lebih ringan, dan HDL meningkat (Sweetman, 2009).

## **2. Sistem penghantaran obat transdermal**

Transdermal merupakan salah satu bentuk sistem penghantaran obat memiliki berbagai ukuran yang mengandung satu atau lebih zat aktif dengan cara ditempel pada kulit yang kemudian langsung menuju sirkulasi darah (Sharma dan Saini, 2013). Rute penghantaran obat secara transdermal adalah rute pilihan alternatif untuk beberapa obat, karena mempunyai beberapa keuntungan antara lain dapat memberikan efek obat dalam jangka waktu yang lama, pelepasan obat dengan dosis konstan, mengurangi efek samping sistemik, mengurangi frekuensi pemberian obat, dan dapat meningkatkan bioavailabilitas obat (Tanwar, 2016).

Komponen film transdermal meliputi:

### **a. Polimer**

Polimer mengontrol pelepasan obat pada transdermal. Polimer harus memiliki beberapa sifat : stabil; tidak bereaksi dengan zat aktif; murah; sifat

fisikokimia yang sesuai sehingga obat dapat berdifusi dengan benar dan dilepaskan; tidak menyebabkan toksik (Patil dan Mali, 2017).

b. Obat

Syarat yang harus terpenuhi suatu obat dalam transdermal adalah : berat molekul <1000 dalton; memiliki afinitas pada fase lipofilik dan hidrofilik; waktu paruh ( $t_{1/2}$ ) pendek; tidak menyebabkan respon iritan; zat aktif yang terdegradasi pada saluran pencernaan (Patil dan Mali, 2017).

c. Peningkat penetrasi

Digunakan untuk meningkatkan permeabilitas kulit, untuk memudahkan penghantaran obat melewati kulit. Peningkat penetrasi harus inert, kompatibel dengan obat dan eksipien, tidak berbau, tidak berasa, tidak berwarna, murah, memiliki sifat pelarut yang baik, tidak mengiritasi, tidak beracun, dan tidak menimbulkan alergi (Gupta dkk., 2012).

d. Zat tambahan lain

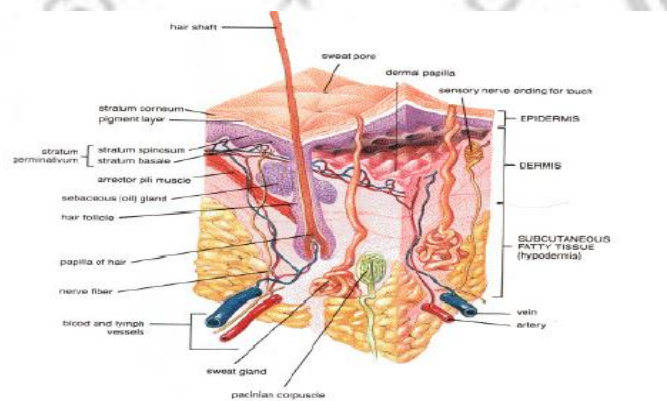
Pelekat digunakan sebagai pelekat yang sensitif terhadap tekanan, dapat diletakkan pada bagian depan ataupun belakang sediaan transdermal. Harus memiliki syarat : tidak iritan; tetap menempel pada kulit selama interval terapi (Patil dan Mali, 2017).

Keuntungan dari sediaan transdermal yaitu mampu menghindari *first pass metabolisme*; menghindari efek samping atau kegagalan terapeutik yang terkait dengan dosis intermiten; mengurangi efek samping; meningkatkan nilai terapeutik obat dengan menghindari iritasi GI, penyerapan yang rendah, dekomposisi karena efek *hepatic first pass*; cocok untuk pemberian obat yang memiliki umur paruh

sangat pendek, rentang terapeutik sempit dan ketersediaan oral yang buruk; peningkatan kepatuhan dan kenyamanan pasien melalui aplikasi non-invasif, tanpa rasa sakit; dan sederhana (Bavaskar, 2015).

### 3. Anatomi dan fisiologi kulit

Kulit adalah salah satu organ yang paling luas pada tubuh yang luasnya sekitar 2 m<sup>2</sup> pada rata-rata manusia dewasa. Organ multilayerd ini menerima sekitar sepertiga dari darah yang beredar di seluruh tubuh. Dengan ketebalan hanya satu milimeter, kulit merupakan jaringan yang memisahkan sirkulasi darah dari lingkungan luar makhluk hidup.



**Gambar 2. Struktur anatomi kulit manusia (Tortora dkk., 2006)**

Kulit manusia terdiri dari bagian yang berbeda namun saling berkaitan:

#### a. Epidermis

Dihasilkan dari basal epitel aktif populasi sel dan memiliki tebal sekitar 150 mikrometer kulit terluar dan proses diferensiasi menghasilkan migrasi sel dari lapisan basal ke permukaan kulit. Akhir dari proses ini adalah pembentukan yang tipis, lapisan bertingkat dan sangat tahan banting (stratum korneum) pada permukaan kulit (Tortora dkk., 2006).

b. Stratum korneum

Lapisan terluar kulit, disebut juga lapisan horn. Memiliki tebal sekitar 10 mm. Terdapat 10-25 lapisan sampai permukaan kulit, sel mati, sel keratin, disebut korneosit. Stratum korneum adalah penghalang utama penetrasi (Tortora dkk., 2006).

c. Dermis

Pemeriksaan mikroskop elektron menunjukkan bahwa dermis terdiri dari jaringan yang kuat serat kolagen dengan ketebalan cukup seragam. Sekitar 3-5 mm dan berisi pembuluh darah, pembuluh getah bening, dan saraf. Dermis juga menyediakan oksigen dan nutrisi ke kulit saat mengeluarkan toksin dan produk limbah (Tortora dkk., 2006).

d. Hipodermis

Lemak hipodermis atau jaringan subkutan mendukung dermis dan epidermis. Berfungsi sebagai tempat penyimpanan lemak. Lapisan ini membantu mengatur suhu, memberikan dukungan nutrisi dan perlindungan mekanik ini membawa darah utama pembuluh dan saraf ke kulit dan mungkin mengandung organ tekanan sensorik. Untuk obat sediaan transdermal, obat harus menembus semua ketiga lapisan ini dan masuk ke sirkulasi sistemik sedangkan dalam kasus pemberian obat topikal, hanya penetrasi melalui stratum korneum dan kemudian retensi obat di lapisan kulit (Tortora dkk., 2006).

#### **4. Disolusi**

Proses lepasnya zat aktif dari sediaan solid dalam bentuk molekul atau ion yang terdispersi merata dalam mediumnya. Dapat dijadikan faktor penentu proses

absorpsi obat dalam tubuh manusia, terutama apabila zat aktif mempunyai kelarutan yang kecil dalam gastrointestinal (Fudholi, 2013). Proses pengujian disolusi semaksimal mungkin disamakan dengan kondisi *in vivo*, karena berfungsi untuk meramalkan kinerja *in vivo* obat (Singla dkk., 2009).

Disolusi yang digunakan untuk rute transdermal adalah disolusi alat 5, yaitu dayung di atas cakram. Digunakan dayung dan labu dari alat 2 dengan penambahan suatu cakram baja tahan karat yang dirancang untuk menahan sediaan transdermal pada dasar labu. Alat-alat lain yang sesuai dapat digunakan asalkan tidak menyerap, tidak bereaksi dengan zat aktif atau tidak mengganggu cuplikan yang diuji. Suhu dipertahankan pada  $32^{\circ} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ . Cakram untuk menahan sediaan transdermal dirancang agar volume tak terukur antara dasar labu dengan cakram minimal. Cakram menahan sediaan secara datar ditempatkan sedemikian rupa sehingga permukaan pelepasan sejajar dengan bilah dayung (Depkes RI., 2014).

Prosedur disolusi rute transdermal dimulai dengan memasukkan sejumlah volume media disolusi dan media dibiarkan hingga suhu  $32^{\circ} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ . Sediaan transdermal dilekatkan pada cakram dan dipastikan agar permukaan pelepasan sediaan serata mungkin. Cakram diletakkan secara mendatar pada dasar labu dengan permukaan pelepasan menghadap ke atas dan sejajar dengan ujung bilah dayung dan permukaan media disolusi (Depkes RI, 2014).

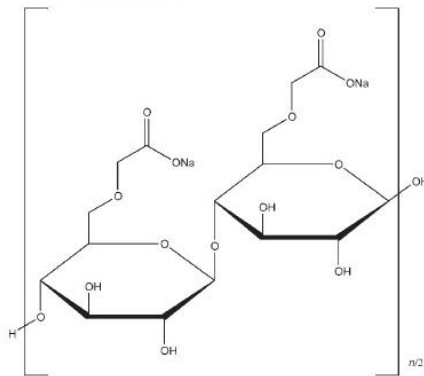


## 5. Spektrofotometri

Alat yang digunakan dalam analisis secara spektrofotometri adalah spektrofotometer, yaitu suatu alat untuk menentukan suatu senyawa, baik secara kuantitatif maupun kualitatif dengan mengukur transmittan atau absorban dari suatu sampel sebagai fungsi dari konsentrasi. Spektrofotometri terdiri atas spektrometer dan fotometer. Spektrometer menghasilkan sinar dari spektrum dengan panjang gelombang tertentu dan fotometer adalah alat pengukur intensitas cahaya yang ditransmisikan atau yang diabsorpsi. Spektrofotometer tersusun atas sumber spektrum yang dihasilkan terus menerus, monokromator, sel pengabsorpsi untuk larutan sampel atau blanko dan suatu alat untuk mengukur perbedaan absorpsi antara sampel dan blanko ataupun pembanding (Khopkar, 1990). Teknik yang sering digunakan dalam analisis farmasi meliputi spektrofotometri ultraviolet, cahaya tampak, infra merah dan serapan atom. Jangkauan panjang gelombang untuk daerah ultraviolet adalah 190-380 nm, daerah cahaya tampak 380-780 nm, daerah infra merah dekat 780-3000 nm, dan daerah infra merah 2.5-40  $\mu\text{m}$  atau 250-4000  $\text{cm}^{-1}$  (Depkes RI., 1995).

## 6. Monografi bahan

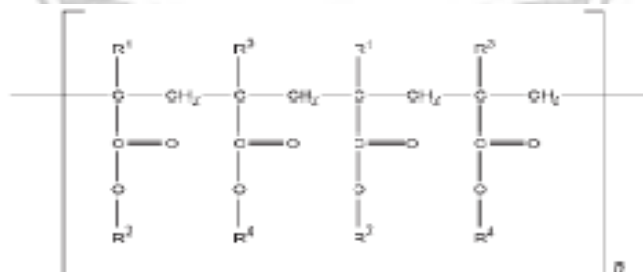
### a. Natrium karboksimetil selulosa (SCMC)



**Gambar 3. Struktur kimia natrium karboksimetil selulosa (Rowe dkk., 2009)**

Natrium karboksimetil selulosa (SCMC) digunakan sebagai bahan pelapis, penstabil, suspending, penghancur, peningkat viskositas. Natrium karboksimetil selulosa banyak digunakan dalam formulasi sediaan farmasi dalam bentuk oral dan topikal, karena sifatnya meningkatkan viskositas. Memiliki monografi warna putih sampai putih kekuningan, tidak berbau, rasa hambar, higroskopis setelah pengeringan, berbentuk butiran (Rowe dkk., 2009).

### b. Etil selulosa (EC)

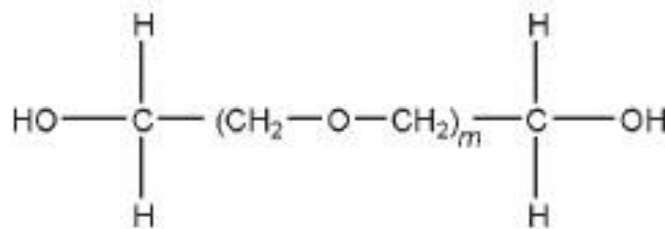


**Gambar 4. Struktur kimia etil selulosa (Rowe dkk, 2009)**

Etil selulosa (EC) juga digunakan sebagai pengikat tablet, pengisi tablet, pelapis, peningkat viskositas. Etil selulosa sering digunakan dalam formulasi

sediaan farmasi dalam bentuk oral dan topikal. Etil selulosa memiliki viskositas yang tinggi sehingga cenderung menghasilkan film yang lebih kuat dan tahan lama, dalam pelepasan obat dapat dikendalikan oleh difusi pada lapisan film. Monografi etil selulosa berasa hambar, berwarna putih (Rowe dkk., 2009). Etil selulosa bersifat hidrofobik yang dapat menjaga obat dalam matriks sehingga obat bekerja secara lepas lambat dalam sistem transdermal (Samy, 2013).

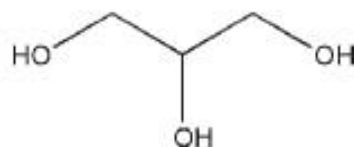
c. Polietilen glikol (PEG 400)



**Gambar 5. Struktur kimia polietilen glikol (Rowe dkk., 2009)**

Polietilen glikol (PEG) digunakan sebagai komponen basis semipadat, suppositoria, tablet, pelarut, plastizer, dan pelumas kapsul. Polietilen glikol banyak digunakan dalam berbagai macam formulasi farmasi, termasuk parenteral, topikal, optalmik, oral, dan rektal. Monografi PEG 400 berupa cairan kental, berwarna atau sedikit berwarna, rasa pahit, dan sedikit terbakar (Rowe dkk., 2009).

d. Gliserin



**Gambar 6. Struktur kimia gliserin (Rowe dkk., 2009)**

Gliserin berupa cairan bening, tidak berwarna, tidak berbau, kental, higroskopik, memiliki rasa manis 0,6 kali lebih manis dari sukrosa. Gliserin

digunakan sebagai pengawet, antimikroba, kosolvent, humektan, *plasticizer*, pelarut, agen pemanis, agen tonisitas. Digunakan dalam formulasi sediaan oral, optalmik, topikal, dan parenteral. Gliserin digunakan sebagai *plasticizer* dalam pembuatan film. Gliserin harus disimpan dalam wadah kedap udara, sejuk, dan tempat yang kering (Rowe dkk., 2009).

e. Etanol



**Gambar 7. Struktur kimia etanol (Rowe dkk., 2009)**

Etanol 96% mengandung tidak kurang dari 94.9% v/v dan tidak lebih dari 96.0% v/v C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH (Depkes RI, 1979). Etanol 96% adalah cairan mudah menguap walaupun pada suhu rendah, mudah terbakar, jernih dan tidak berwarna (Depkes RI, 1995).

## **F. Landasan Teori**

Pravastatin sodium adalah salah satu kelas baru senyawa penurun lipid, inhibitor HMG-CoA reduktase, yang mengurangi biosintesis kolesterol, memiliki nilai bioavailabilitas rendah pada pemakaian oral (17%) (Sweetman, 2009). Pravastatin sodium dikembangkan dalam sediaan transdermal untuk meningkatkan nilai bioavailabilitas.

Film transdermal pravastatin sodium dengan penambahan polimer HPMC K15M, guar gum, dan kombinasi HPMC K15M dan Eudragit RL100 telah dilakukan penelitian, pada penambahan polimer guar gum menunjukkan pelepasan obat terkontrol terbaik ( $91.57 \pm 1.98\%$ ) dan kombinasi HPMC K15M

dan Eudragit RL100 memiliki penampilan fisik yang baik tetapi profil pelepasan obat rendah (Jagdale dkk., 2015). Film transdermal pravastatin sodium dengan menggunakan polimer HPMC K15M dibandingkan dengan penambahan HPMC 3000, HPMC E5 terbukti dapat meningkatkan bioavailabilitas dan pengurangan frekuensi dosis dengan pelepasan obat sebesar 88.6% (Palepu dkk., 2017). Film bukal mukoadesif berpotensi mengatasi *first pass metabolisme* pada hati, ketidakstabilan lambung dan memperbaiki bioavailabilitas dari pravastatin sodium (Maurya dkk., 2012).

Penambahan polimer HPMC dan SCMC pada film bukal pravastatin sodium dapat memperbaiki sifat bioadesif dan untuk memodifikasi pelepasan obat (Devireddy dkk., 2014). Formulasi film transdermal lornoxicam dengan polimer SCMC mampu memberikan pelepasan obat 94.86% selama 8 jam, dengan polimer EC memberikan pelepasan obat paling rendah yaitu 57.64% tetapi mampu memperpanjang pelepasan obat hingga 24 jam, dan dengan kombinasi polimer SCMC:EC obat lornoxicam mengalami pelepasan 75.82% selama 24 jam. Kombinasi SCMC:EC dapat memberikan pelepasan obat yang lebih baik dan efek pelepasan yang lebih lama terkendali (Lestari, 2015). Hasil penelitian Jagdale dan lainnya perlu dilakukan pengembangan lebih lanjut film transdermal pravastatin sodium dengan kombinasi SCMC dan EC untuk mengetahui karakteristik fisik, disolusi dan permeasi obat.

### G. Hipotesis

1. Film transdermal pravastatin sodium dengan kombinasi polimer sodium karboksilmetil selulosa dan etil selulosa memiliki karakteristik fisik, disolusi, dan permeasi in vitro yang baik.
2. Film transdermal pravastatin sodium dengan kombinasi polimer sodium karboksilmetil selulosa dan etil selulosa memiliki disolusi yang baik.
3. Film transdermal pravastatin sodium dengan kombinasi polimer sodium karboksilmetil selulosa dan etil selulosa memiliki permeasi yang baik.

