

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Pravastatin sodium merupakan obat hiperlipidemia inhibitor hidoxymethylglutaryl-CoA (HMG- CoA) reduktase golongan statin. Pravastatin sodium diabsorpsi di saluran gastrointestinal secara tidak sempurna dan mengalami metabolisme lintas pertama di hati. Ketersediaan hayati pravastatin sodium yang diberikan secara oral hanya 17%. Pravastatin sodium yang beredar dalam tubuh 50% terikat pada protein plasma. Waktu paruh plasma pravastatin sodium 1,5 sampai 2 jam (Sweetman, 2009). Berbagai upaya untuk meningkatkan bioavailabilitas pravastatin sodium telah dilakukan antara lain formulasi bukal (Devireddy dkk., 2014; Shidaye dkk., 2010) dan transdermal (Jagdale dkk., 2015; Palepu dkk., 2017).

Sistem penghantaran obat transdermal memfasilitasi masuknya sejumlah zat obat melalui kulit ke dalam sirkulasi darah untuk menghasilkan efek sistemik. Sistem penghantaran obat transdermal memiliki beberapa keuntungan dibandingkan dengan sediaan oral konvensional yaitu antara lain menghindari kesulitan absorpsi obat pada saluran cerna yang disebabkan oleh pH dan menghindari metabolisme lintas pertama di hati (Ansel dkk., 2011).

Film transdermal adalah film perekat obat yang ditempatkan pada kulit untuk memberikan dosis obat tertentu melalui kulit dan masuk ke aliran darah. Salah satu komponen dasar film transdermal yaitu polimer (Alam dkk., 2013).

Polimer yang digunakan dalam sediaan film ada dua jenis yaitu polimer hidrofilik dan polimer hidrofobik. Polimer hidrofobik akan memperlambat laju pelepasan obat, sedangkan polimer hidrofilik dapat meningkatkan permeabilitas film sehingga difusi obat akan berjalan cepat (Jinghua dkk., 2011).

Polivinil pirolidon merupakan polimer hidrofilik yang inert dan tidak toksik, serta tidak bersifat antigenik (Rowe dkk., 2009). Etil selulosa merupakan salah satu contoh polimer hidrofobik semisintetik memiliki barrier film yang kuat sehingga akan menghasilkan sediaan film yang baik (Patel dkk., 2009). Kombinasi polimer polivinil pirolidon dan etil selulosa digunakan pada formulasi film transdermal diltiazem hcl dan indometasin. Penambahan komponen polimer hidrofilik seperti polivinil pirolidon dalam film dapat membentuk pori yang dapat meningkatkan laju pelepasan obat dari basisnya (Kandavilli dkk., 2002).

Film transdermal pravastatin sodium yang diformulasikan dengan kombinasi polimer hidrofilik dan hidrofobik yaitu HPMC K15M dan Eudragit RL 100 menghasilkan permukaan film rata, karakteristik fisik dan daya tahan lipat yang bagus dibandingkan dengan film yang diformulasikan dengan polimer hidrofilik guar gum. Sedangkan pelepasan obat film pravastatin sodium yang diformulasikan dengan polimer guar gum menunjukkan pelepasan obat yang lebih besar daripada kombinasi polimer HPMC K15M dan Eudragit RL 100 (Jagdale dkk., 2015). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Jagdale perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang formulasi film transdermal pravastatin sodium dengan polimer polivinil pirolidon dan etil selulosa.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, dapat dirumuskan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimanakah karakteristik fisik film transdermal pravastatin sodium dengan kombinasi polimer polivinil pirolidon dan etil selulosa?
2. Bagaimanakah disolusi dan permeasi pravastatin sodium dalam film transdermal dengan kombinasi polimer polivinil pirolidon dan etil selulosa?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini yaitu:

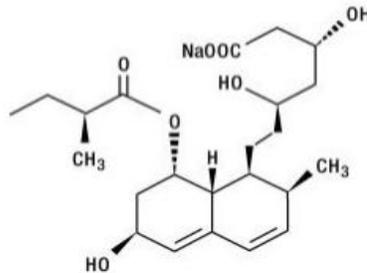
1. Mengetahui karakteristik fisik film transdermal pravastatin sodium dengan kombinasi polimer polivinil pirolidon dan etil selulosa.
2. Mengetahui disolusi dan permeasi pravastatin sodium dalam film transdermal dengan kombinasi polimer polivinil pirolidon dan etil selulosa.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini memberikan informasi tambahan dan landasan ilmiah mengenai pembuatan sediaan film transdermal pravastatin sodium dengan kombinasi polimer polivinil pirolidon dan etil selulosa.

E. Tinjauan Pustaka

1. Pravastatin sodium



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

Pravastatin sodium, inhibitor hydroxymethylglutaryl-CoA reduktase merupakan obat hiperlipidemia golongan statin. Pravastatin tersedia dalam bentuk tablet dengan dosis 10mg, 20mg dan 40mg. Pravastatin sodium berupa serbuk tidak berbau, berwarna putih hingga putih kuning gading, berbentuk serbuk atau kristal, larut dalam air dan metanol, memiliki kelarutan lebih besar dari 30 mg/ml pada 25°C. Pravastatin sodium mudah larut dalam isopropanol dan praktis tidak larut dalam aseton, asetonitril, kloroform dan keduanya (ASHP, 2000). Pravastatin sodium merupakan senyawa hidrofilik dengan koefisien partisi (oktanol / air) 0,59 pada pH 7,0. Pravastatin sodium memiliki berat molekul 446.516 g/mol (Depkes RI, 2014).

2. Sistem penghantaran obat transdermal

Sistem penghantaran obat transdermal memfasilitasi masuknya sejumlah zat obat melalui kulit ke dalam sirkulasi darah untuk menghasilkan efek sistemik (Ansel dkk., 2011). Tidak semua zat obat sesuai untuk penghantaran transdermal. Di antara faktor-faktor yang berperan dalam absorpsi percutan adalah sifat fisik dan kimia obat,

termasuk berat molekul, kelarutan, koefisien partisi dan konstanta disosiasi (pK_a), sifat pembawa obat, dan kondisi kulit (Ansel dkk., 2011).

Kelebihan sistem penghantaran obat transdermal antara lain dapat menghindari kesulitan absorpsi obat di gastrointestinal (disebabkan karena pH gastrointestinal, aktivitas enzimatis, dan interaksi obat dengan makanan, minuman, dan obat-obatan oral lainnya), dapat menggantikan pemberian obat oral saat rute tersebut tidak sesuai, seperti muntah dan diare, menghindari efek metabolisme lintas pertama, tidak invasif sehingga menghindari ketidaknyamanan pada terapi parenteral, memberikan terapi yang diperpanjang dalam satu pemakaian, memperbaiki kepatuhan terhadap bentuk selain yang memerlukan pemberian dosis lebih sering, aktivitas obat-obatan yang memiliki waktu paruh pendek diperpanjang melalui reservoir obat dalam sistem pengiriman terapeutik dan pelepasan terkontrolnya, terapi obat dapat dihentikan dengan cepat dengan melepaskan film dari permukaan kulit. Sedangkan kelemahan dari penghantaran obat transdermal yaitu hanya obat yang relatif poten yang sesuai untuk penghantaran transdermal karena keterbatasan obat menembus kulit, beberapa pasien mengalami dermatitis kontak di tempat aplikasi dari satu atau lebih dari komponen sistem, yang mengharuskan penghentian (Ansel dkk., 2011).

Film transdermal adalah film perekat obat yang ditempatkan pada kulit untuk memberikan obat dengan dosis tertentu melalui kulit dan masuk ke aliran darah. Obat diterapkan dalam dosis yang relatif tinggi ke bagian dalam film yang dipakai di kulit untuk waktu yang lama. Melalui proses difusi, obat tersebut masuk ke dalam aliran darah langsung melalui kulit. Karena konsentrasi tinggi dalam film dan konsentrasi

rendah dalam darah, obat tersebut akan terus berdifusi ke dalam darah untuk jangka waktu yang lama, mempertahankan konsentrasi obat yang konstan dalam aliran darah (Sarika, 2011).

Komponen dasar dalam film transdermal antara lain (Patel dkk., 2012):

a. Matriks polimer

Polimer adalah tulang punggung sistem penghantaran obat transdermal. Sistem untuk pengiriman transdermal dibuat sebagai laminasi polimer berlapis di mana reservoir obat atau matriks polimer obat berada di antara dua lapisan polimer yaitu lapisan pendukung luar yang tidak dapat mencegah hilangnya obat melalui permukaan belakang dan lapisan polimer dalam yang berfungsi sebagai membran perekat dan atau pengontrol laju pelepasan obat.

b. Obat

Kriteria obat yang paling penting untuk sistem penghantaran transdermal adalah bahwa obat tersebut harus memiliki sifat fisikokimia dan farmakokinetik yang tepat. Pemilihan obat untuk penghantaran obat transdermal bergantung pada berbagai faktor.

c. Peningkat penetrasi

Stratum korneum merupakan penghalang utama untuk penghantaran obat di kulit. Peningkat penetrasi obat diperlukan untuk meningkatkan partisi atau memodifikasi stratum korneum supaya resistensinya berkurang terhadap difusi obat. Bila obat tidak memiliki sifat fisikokimia yang ideal, maka diperlukan peningkat penetrasi untuk meningkatkan difusi.

d. *Pressure sensitive adhesive (PSA)*

Pressure sensitive adhesive adalah bahan yang membantu mempertahankan kontak antara sistem transdermal dengan permukaan kulit. PSA merupakan bahan yang dapat melekat kuat pada kulit, dapat dilepaskan dan tidak meninggalkan residu pada permukaan kulit.

e. *Backing laminates*

Backing laminates melindungi material terpenting dalam sediaan. *Backing laminates* harus bersifat kompatibel.

f. *Rate controlling membrane*

Dengan memvariasikan komposisi dan ketebalan membran, tingkat dosis dapat dikendalikan.

g. *Release liner*

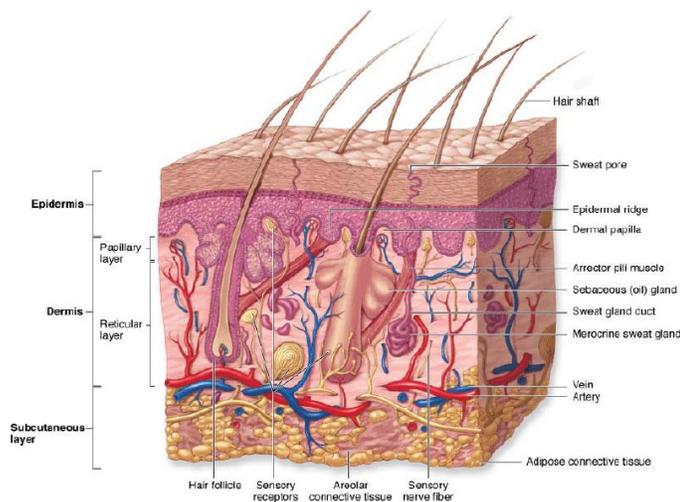
Selama penyimpanan patch ditutupi oleh pelindung liner yang dilepas dan segera dibuang sebelum aplikasi patch ke kulit. Oleh karena itu dianggap sebagai bagian dari bahan kemasan utama daripada bentuk sediaan untuk penghantaran obat tersebut.

h. Plasticizer dan pelarut

Dalam sistem transdermal, plasticizer digunakan untuk memperbaiki kerapuhan polimer dan memberikan fleksibilitas. Berbagai macam pelarut digunakan untuk melarutkan atau mendispersikan polimer atau obat dalam preparasi sistem transdermal, diantaranya kloroform, metanol, aseton, isopropanol dan diklorometan.

3. Anatomi dan fisiologi kulit

Kulit manusia terdiri 3 jaringan yaitu epidermis, dermis, dan hipodermis. Epidermis merupakan jaringan epitel yang berasal dari ektoderm, sedangkan dermis berupa jaringan ikat agak padat yang berasal dari mesoderm. Di bawah dermis terdapat selapis jaringan ikat longgar yaitu hipodermis (Kalangi, 2013).



Gambar 2. Anatomi fisiologi kulit manusia (Kalangi, 2013)

a. Epidermis

Epidermis merupakan lapisan paling luar kulit dan terdiri atas epitel berlapis gepeng dengan lapisan tanduk. Jenis sel epidermis yaitu keratinosit, melanosit, sel langerhans, dan sel merkel. Epitel berlapis gepeng pada epidermis ini tersusun oleh banyak lapis sel keratinosit. Epidermis terdiri atas 5 lapisan antara lain (Kalangi, 2013):

1). Stratum basal

Stratum basal terletak paling dalam dan terdiri atas satu lapis sel yang tersusun berderet-deret di atas membran basal dan melekat pada dermis di bawahnya.

Sel-sel pada lapisan ini bermigrasi ke arah permukaan untuk memasok sel-sel pada lapisan superfisial. Pergerakan ini dipercepat oleh adalah luka, dan regenerasinya dalam keadaan normal cepat.

2). Stratum spinosum

Stratum spinosum terdiri atas beberapa lapis sel yang besar-besar berbentuk poligonal dengan inti lonjong. Pada lapisan inilah terletak desmosom yang melekatkan sel-sel satu sama lain. Semakin ke atas bentuk sel semakin gepeng.

3). Stratum granulosum

Stratum granulosum terdiri atas 2-4 lapis sel granula keratohialin, apabila dilihat menggunakan mikroskop elektron merupakan partikel amorf tanpa membran tetapi dikelilingi ribosom.

4). Stratum lusidum

Stratum lusidum dibentuk oleh 2-3 lapisan sel gepeng yang tembus cahaya dan sedikit eosinofilik.

5). Stratum korneum

Stratum korneum terdiri atas banyak lapisan sel-sel mati, pipih dan tidak berinti serta sitoplasmanya digantikan oleh keratin. Sel-sel yang berada di permukaan merupakan sisik zat tanduk yang terdehidrasi yang selalu terkelupas.

b. Dermis

Dermis terdiri atas stratum papilaris dan stratum retikularis, batas antara kedua lapisan tidak tegas, serat antaranya saling menjalin (Kalangi, 2013).

1). Stratum papilaris

Stratum papilaris tersusun lebih longgar, ditandai oleh adanya papila dermis yang jumlahnya bervariasi antara $50 - 250/\text{mm}^2$. Jumlahnya terbanyak dan lebih dalam pada daerah di mana tekanan paling besar, seperti pada telapak kaki. Sebagian besar papila mengandung pembuluh-pembuluh kapiler yang memberi nutrisi pada epitel di atasnya. Papila lainnya mengandung badan akhir saraf sensoris yaitu badan Meissner. Tepat di bawah epidermis serat-serat kolagen tersusun rapat (Kalangi, 2013).

2). Stratum retikularis

Stratum retikularis lebih tebal dan dalam. Berkas-berkas kolagen kasar dan sejumlah kecil serat elastin membentuk jalinan yang padat ireguler. Pada bagian lebih dalam jalinan lebih terbuka, rongga-rongga di antaranya terisi jaringan lemak, kelenjar keringat dan sebacea, serta folikel rambut. Serat otot polos juga ditemukan pada tempat-tempat tertentu, seperti folikel rambut, skrotum, preputium, dan puting payudara. Pada kulit wajah dan leher, serat otot skelet menyusupi jaringan ikat pada dermis. Lapisan retikular menyatu dengan hipodermis/fasia superfisial di bawahnya yaitu jaringan ikat longgar yang banyak mengandung sel lemak (Kalangi, 2013).

3). Hipodermis

Lapisan subkutan di bawah retikularis dermis disebut hipodermis. Hipodermis berupa jaringan ikat lebih longgar dengan serat kolagen halus terorientasi terutama sejajar terhadap permukaan kulit, dengan beberapa di antaranya menyatu dengan

dermis. Pada daerah tertentu, seperti punggung tangan, lapisan ini meungkinkan gerakan kulit di atas struktur di bawahnya. Di daerah lain, serat-serat yang masuk ke dermis lebih banyak dan kulit relatif sukar digerakkan. Sel-sel lemak lebih banyak daripada dalam dermis. Jumlahnya tergantung jenis kelamin dan keadaan gizinya. Lemak subkutan cenderung mengumpul di daerah tertentu. Tidak ada atau sedikit lemak ditemukan dalam jaringan subkutan kelopak mata atau penis, namun di abdomen, paha, dan bokong, dapat mencapai ketebalan 3 cm atau lebih. Lapisan lemak ini disebut *pannikulus adiposus* (Kalangi, 2013).

Mekanisme permeasi secara transdermal antara lain:

a. Absorpsi perkutan

Ketika obat secara topikal digunakan, obat terlepas dari pembawa dan berdifusi ke stratum korneum atau sebum yang berisi saluran dari kelenjar polisebaseus. Pergerakan proses difusi akan terus berlanjut masuk ke epidermal atau dermal, dengan jalur ini akan timbul gradien konsentrasi hingga mencapai mikrosirkulasi pada kulit, yaitu obat akan dibawa oleh aliran kapiler dan didistribusikan ke seluruh tubuh (Gupta dkk., 2012).

b. Absorpsi transepidermal

Jalur transepidermal bertanggung jawab terhadap difusi pada kulit. Hambatan utama pada jalur ini terdapat di stratum korneum. Permeasi melalui rute transepidermal melibatkan partisi ke dalam stratum korneum, kemudian berdifusi melewati jaringan ini. Jalur ini tidak dapat dilalui oleh molekul ion dan molekul

elektrolit non polar. Rute ini dianggap sebagai jalur utama untuk permeasi obat melalui stratum korneum (Gupta, 2012).

c. Absorpsi transfolikular

Kelenjar sebaceous dan eccrine merupakan perangkat kulit yang dapat digunakan sebagai jalur sekunder permeasi untuk melewati stratum korneum. Molekul obat yang kontak dengan permukaan kulit akan berpenetrasi melalui tiga jalur potensial antara lain kelenjar keringat, folikel rambut, dan jaringan sebaceous atau langsung menembus stratum korneum (Gupta, 2012).

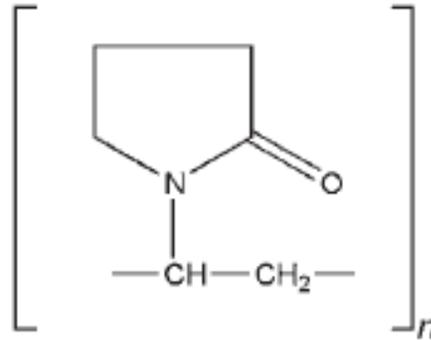
4. Monografi bahan

a. Polivinil pirolidon

Polivinil pirolidon atau povidone (*1-Ethenyl-2-pyrrolidinone homopolymer*) berwarna putih sampai putih kekuningan, tidak berbau atau hampir tidak berbau, higroskopik. Polivinil pirolidon larut dalam asam, kloroform, etanol (95%), keton, metanol, dan air, praktis tidak larut dalam eter, hidrokarbon, dan minyak mineral. Polivinil pirolidon mempunyai bobot molekul 2500–3.000.000 g/mol, dengan titik lebur 150° C. Polivinil pirolidon merupakan polimer linier, perbedaan tingkat polimerisasi akan menghasilkan macam-macam polivinil pirolidon dengan berat molekul yang berbeda. Berat molekul berpengaruh terhadap viskositas polivinil pirolidon dalam medium air. Semakin besar berat molekulnya maka semakin rendah kelarutan polivinil pirolidon dalam medium air. Polivinil pirolidon berfungsi sebagai disintegrator,

penambah kelarutan, suspending agent, pengikat tablet, pembawa untuk obat 10

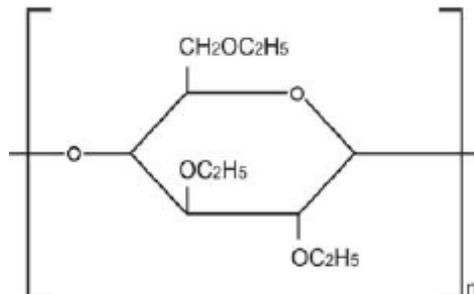
- 25% (Rowe dkk., 2009).



Gambar 3. Struktur kimia polivinil pirolidon (Rowe dkk., 2009)

b. Etil selulosa

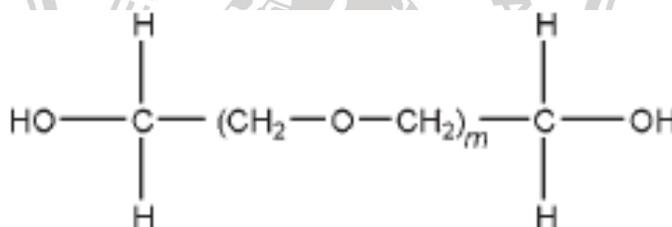
Etil selulosa adalah serbuk tidak berasa, mempunyai sifat alir yang baik, berwarna putih hingga coklat terang. Etil selulosa praktis tidak larut dalam gliserin, propilen glikol, dan air. Etil selulosa berfungsi sebagai *coating agent*, zat penambah rasa, pengikat tablet, pengisi tablet, peningkat viskositas (Rowe dkk., 2009).



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

c. PEG 400

Poliethilen glikol (PEG) 200-600 adalah cairan jernih, tidak berwarna atau sedikit berwarna kuning, kental. PEG sedikit berbau tapi khas, berasa pahit dan sedikit terbakar. Poliethilen glikol cair larut dalam aseton, alkohol, benzena, gliserin, dan glikol. Poliethilen glikol padat larut dalam aseton, diklorometana, etanol (95%), dan metanol, sedikit larut dalam hidrokarbon alifatik dan eter, namun tidak larut dalam lemak, minyak lemak, dan minyak mineral. Poliethilen glikol berfungsi sebagai basis salep, *plasticizer*, pelarut, basis suppositoria, pelicin tablet dan kapsul. Poliethilen glikol mempunyai berat molekul 380–420 g/mol (Rowe dkk., 2009).

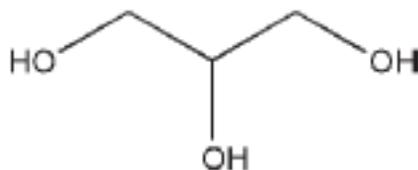


Gambar 5. Struktur kimia poliethilen glikol (Rowe dkk., 2009)

d. Gliserin

Gliserin atau gliserol (*Propane-1,2,3-triol*) adalah cairan jernih, tidak berwarna, tidak berbau, kental, higroskopik. Gliserin praktis tidak larut dalam benzene, kloroform, dan minyak, sedikit larut dalam aseton, larut dalam 1 : 500 bagian eter, 1 : 11 bagian etil asetat, larut dalam etanol 95%, metanol dan air. Gliserin memiliki rasa manis, 0,6 kali lebih manis dari sukrosa. Gliserin berfungsi sebagai pengawet antimikroba, *cosolvent*, emolien, humektan,

plasticizer, pelarut, pemanis, agen tonisitas. Gliserin memiliki berat molekul 92.09 g / mol dengan titik lebur 17.8° C (Rowe, 2009).



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

e. Etanol

Etanol dapat bercampur dengan kloroform, eter, gliserin, dan air. Etanol memiliki bobot molekul 46.07 g/mol dan titik lebur 112° C. Etanol berfungsi sebagai pengawet antimikroba, desinfektan, penetran kulit dan pelarut (Rowe, 2009).



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

5. Evaluasi film transdermal

a. Evaluasi fisik

1). Ketebalan

Ketebalan film transdermal ditentukan pada beberapa titik yang berbeda menggunakan sebuah mikrometer digital. Nilai rata-rata ketebalan dan standar deviasi dihitung untuk memastikan ketebalan film transdermal (Dhiman dkk., 2011).

2). Keragaman bobot

Film transdermal dikeringkan di oven sebelum diuji. Film dipotong dalam beberapa bagian tertentu kemudian ditimbang menggunakan timbangan digital. Nilai rata-rata dan standar deviasi berat film transdermal dihitung dari berat masing-masing (Dhiman dkk., 2011).

3). Daya tahan lipat

Film dipotong pada area tertentu kemudian dilipat berulang kali pada tempat yang sama sampai film tersebut rusak atau sobek. Jumlah lipatan film transdermal pada tempat yang sama tanpa merusak atau sobek memberikan nilai daya tahan lipat (Dhiman dkk., 2011).

4). Penyerapan lembab

Film ditimbang dan disimpan dalam desikator pada suhu kamar selama 24 jam. Film kemudian dikeluarkan dan dipindahkan ke desikator yang mengandung larutan jenuh kalium klorida sampai berat konstan tercapai (Dhiman dkk., 2011). Persen (%) penyerapan lembab dihitung berdasarkan rumus di bawah ini:

$$\% \text{ penyerapan lembab} = \frac{\text{hasil berat akhir} - \text{berat awal} \times 100}{\text{berat awal}}$$

b. Evaluasi *in vitro*

1). Uji disolusi *in vitro*

Disolusi didefinisikan sebagai proses melarutnya zat padat dalam zat cair tertentu. Kecepatan disolusi obat merupakan tahap sebelum obat berada

dalam darah, dalam saluran pencernaan, zat berkhasiat dari sediaan padat akan terlarut sehingga dapat melewati membran saluran cerna. Obat yang larut baik akan melarut cepat dan berdifusi secara pasif. Hukum Fick II menggambarkan fenomena disolusi:

$$dC/dt = K (C_s - C_t)$$

dimana dC/dt adalah kecepatan disolusi, K adalah konstanta secara proporsional, C_s adalah konsentrasi kejenuhan (kelarutan maksimal), C_t adalah konsentrasi pada waktu t dan $(C_s - C_t)$ adalah gradien konsentrasi (Syukri, 2002).

Metode dayung di atas cakram dapat digunakan pada uji disolusi sediaan film transdermal dengan menggunakan dayung dan labu dengan penambahan suatu cakram baja tahan karat yang dirancang untuk menahan sediaan transdermal pada dasar labu. Suhu dipertahankan pada $32^{\circ} \pm 0,5^{\circ} \text{C}$. Jarak 25 ± 2 mm antara bilah dayung dengan permukaan cakram dipertahankan selama penetapan. Labu dapat ditutup selama penetapan untuk mengurangi penguapan. 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).

2). Uji permeasi *in vitro*

Uji permeasi *in vitro* dapat menggunakan jaringan kulit yang beragam (kulit utuh manusia atau hewan, dermis atau epidermis) pada sebuah sel difusi. Pengujian penetrasi *in vitro* menggunakan kulit manusia memiliki keterbatasan dalam hal sulitnya mendapatkan sampel biologis, penyimpanan, biaya dan keberagaman permeasi. Kulit hewan jauh lebih permiabel dbandingkan kulit manusia (Ansel, 2013).

Sistem sel difusi diterapksn secara *in vitro* untuk menghitung laju pelepasan obat dari sediaan topikal. Membran kulit atau membran sintetik dapat digunakan sebagai penghalang aliran obat dan pembawa agar menyerupai sistem biologis. Sel difusi memiliki dua kompartemen yaitu kompartemen donor dan kompartemen aseptor. Ketika kulit digunakan sebagai membran uji, kulit memisahkan kedua larutan tersebut. Obat yang berdifusi melalui kulit dapat ditentukan melalui pengambilan sampel secara periodik dan penetapan kadar obat pada larutan aseptor. Kompartemen donor terletak pada bagian atas dan kompartemen aseptor terletak pada bagian bawah yang dipisahkan dengan membran atau kulit. Larutan yang mengandung obat diletakkan pada sel bagian atas dan larutan aseptor pada bagian bawah. Pipa bersudut pada bagian samping samping kanan merupakan pipa untuk mengambil sampel dan mengganti cairan. Dua pipa di samping kiri memiliki celah masuk dan keluar dengan suhu konstan agar dapat disirkulasikan (Ansel, 2011).

F. Landasan Teori

Pravastatin sodium merupakan obat hiperlipidemia inhibitor *hidoxymethylglutaryl-CoA* (HMG- CoA) reduktase golongan statin. Pravastatin sodium diabsorpsi di saluran gastrointestinal secara tidak sempurna dan mengalami metabolisme lintas pertama di hati. Ketersediaan hayati pravastatin sodium yang diberikan secara oral hanya 17%. Pravastatin sodium yang beredar dalam tubuh 50% terikat pada protein plasma. Waktu paruh plasma pravastatin sodium 1,5 sampai 2 jam (Sweetman, 2009). Pravastatin sodium dibuat dalam bentuk sediaan film transdermal untuk mengatasi kelemahan tersebut.

Polimer yang digunakan dalam sediaan film ada dua jenis yaitu polimer hidrofilik dan polimer hidrofobik. Polimer hidrofobik akan memperlambat laju pelepasan obat, sedangkan polimer hidrofilik dapat meningkatkan permeabilitas film sehingga difusi obat akan berjalan cepat (Jinghua dkk., 2011). Kombinasi polimer polivinil pirolidon dan etil selulosa digunakan pada formulasi film transdermal diltiazem HCL dan indometasin. Penambahan komponen polimer hidrofilik seperti polivinil pirolidon dalam film dapat membentuk pori yang dapat meningkatkan laju pelepasan obat dari basisnya (Kandavilli dkk., 2002).

Film transdermal pravastatin sodium yang diformulasikan dengan kombinasi polimer hidrofilik dan hidrofobik yaitu HPMC K15M dan Eudragit RL 100 menghasilkan permukaan film yang rata, karakteristik fisik dan daya tahan lipat yang bagus dibandingkan dengan film transdermal pravastatin sodium yang diformulasikan dengan kombinasi polimer hidrofilik guar gum. Sedangkan pelepasan obat film

pravastatin sodium yang diformulasikan dengan polimer guar gum menunjukkan pelepasan obat yang lebih besar daripada kombinasi polimer HPMC K15M dan Eudragit RL 100. Pelepasan obat film transdermal pravastatin sodium dengan kombinasi polimer HPMC K15M dan Eudragit RL 100 yaitu $64,98 \pm 1,84\%$ dan pelepasan obat film transdermal pravastatin sodium dengan polimer guar gum yaitu $89,35 \pm 1,67\%$ (Jagdale dkk., 2015).

Film transdermal pravastatin sodium diformulasikan dengan polimer HPMC 3000, HPMC K15M, HPMC E5. Polimer yang diformulasikan dengan polimer HPMC K15M menunjukkan hasil dengan pelepasan obat paling tinggi yaitu 88,6% selama 12 jam (Palepu dkk., 2017). Hasil penelitian Jagdale perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mendapatkan karakteristik fisik yang baik dan pelepasan obat yang efektif.

G. Hipotesis

Berbagai kombinasi polimer polivinil pirolidon dan etil selulosa dalam film transdermal pravastatin sodium memberikan perbedaan terhadap karakteristik fisik, disolusi dan permeasi obat secara *in vitro*.