

**PENETRASI PERKUTAN *IN VITRO* DISPERSI PADAT
PENTAGAMAVUNON-0 (PGV-0) DENGAN PENGOMPLEKS
POLIVINILPIROLIDON (PVP) DALAM SEDIAAN GEL
HIDROKSIPROPIL METIL CELULOSA (HPMC)**

SKRIPSI



Oleh:

**RATNA EKASARI
K 100 040 071**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2008**

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

PGV-0 (pentagamavunon-0) merupakan senyawa sintetik hasil modifikasi kurkumin, berkhasiat sebagai anti-inflamasi (Nurrochmad, 1997) yang mempunyai sifat praktis tidak larut dalam air (Kurniawati, 1999) sehingga absorpsinya kecil. Untuk meningkatkan efektifitas senyawa PGV-0 sebagai antiinflamasi yang sistemik lokal dapat digunakan rute *transdermal*. Pada rute transdermal ini molekul obat harus bisa melewati stratum korneum yang menahan keluar masuknya zat-zat kimia (Lachman dkk., 1994). PGV-0 harus terlarut dalam mediumnya agar dapat terdifusi melalui kulit. Untuk meningkatkan kelarutan dan difusi PGV-0 melalui kulit dapat dilakukan dengan pembentukan kompleks PGV-0-PVP. Pada penelitian Wahyuningsih (2003), pembentukan kompleks PGV-0 menggunakan PVP dilaporkan dapat meningkatkan kelarutan PGV-0 sebanyak 71 kali. Selain itu pembentukan dispersi padat dengan PVP dapat meningkatkan kelarutan PGV-0 (Windriyati, 2006).

Salah satu sediaan yang digunakan melalui rute transdermal yaitu gel. Kandungan air yang tinggi dalam basis gel dapat menyebabkan terjadinya hidrasi pada *stratum korneum* sehingga akan memudahkan penetrasi obat melalui kulit. Basis gel yang digunakan adalah hidroksi propil metilselulose (HPMC) yang merupakan derivat sintesis selulosa. Larutan HPMC dalam air memiliki pH 5,5 – 8,0 (Kibbe, 2004) sehingga dapat menjamin stabilitas dari PGV-0.

Penelitian kuantitatif yang dilakukan oleh Treherne membuktikan bahwa sebagian besar molekul kimia diserap melalui kulit secara difusi pasif (Aiache, 1993). Difusi pasif melalui kulit yang merupakan membran biologis ini mengikuti hukum Fick's I dimana jumlah fluks obat yang melewati membran tergantung dari koefisien permeabilitas membran dan konsentrasi obat yang terlarut dalam pembawa. Penetrasi perkutan dari sediaan obat dalam bentuk kompleks PGV-0 dengan PVP juga dipengaruhi oleh sifat fisika kimia obat, interaksi obat dengan pembawa, interaksi obat dengan kulit, interaksi obat-pembawa dengan kulit. Pembentukan dispersi padat PGV-0 dengan pengompleks PVP diharapkan dapat meningkatkan jumlah obat yang terlarut dalam basis gel sehingga akan meningkatkan jumlah obat yang berpenetrasi melalui kulit.

B. Perumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh pembentukan dispersi padat PGV-0 dengan PVP terhadap kelarutan PGV-0?
2. Bagaimana pengaruh pembentukan dispersi padat PGV-0 dengan PVP terhadap penetrasi perkutan PGV-0 dalam sediaan gel HPMC melalui membran kulit marmot?

C. Tujuan Penelitian

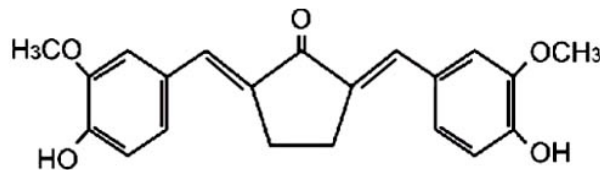
1. Mengetahui pengaruh pembentukan dispersi padat PGV-0 dengan PVP terhadap kelarutan PGV-0.
2. Mengetahui pengaruh pembentukan dispersi padat PGV-0 dengan PVP terhadap penetrasi perkutan PGV-0 dalam sediaan gel HPMC melalui membran kulit marmot.

D. Tinjauan Pustaka

1. Pentagamavunon – 0

Pentagamavunon-0 (PGV-0) yang dikenal dengan nama kimia 2,5-bis-(4'-hidroksi-3'-metoksibenzilidin) siklopentanon merupakan salah satu modifikasi struktur senyawa kurkumin pada rantai tengah yaitu modifikasi gugus β -diketon diganti dengan siklopentanon (Sardjiman, 1993).

PGV-0 memiliki berat molekul (BM) 352,13 dengan jarak titik lebur 211-213°C. Kelarutan PGV-0 di dalam etanol 3,8 mg/5 ml dan dalam metanol 14,9 mg/5 ml (Wahyuni, 1998).



Gambar 1. Struktur Pentagamavunon-0 (Sardjiman, 1993).

Hasil modifikasi ini telah diteliti mempunyai aktivitas antioksidan, antifungi, antibakteri, penghambatan siklooksigenase dan sebagai antiinflamasi (Sardjiman,1993). Aktivitas PGV-0 sebagai antiinflamasi dengan cara penghambatan biosintesis prostaglandin melalui jalur siklooksigenase pada konsentrasi yang sama (0,6 μ M) aksi PGV-0 lebih tinggi dibanding dengan kurkumin, walaupun potensi ini masih rendah dibanding dengan aspirin (Nurrochmad, 1997).

Metode analisis kuantitatif PGV-0 dapat dilakukan secara spektrofotometri UV-Vis menggunakan beberapa pelarut antara lain: etanol, NaOH 0,1 N dan etil asetat (Kurniawati, 1999).

2. Gel

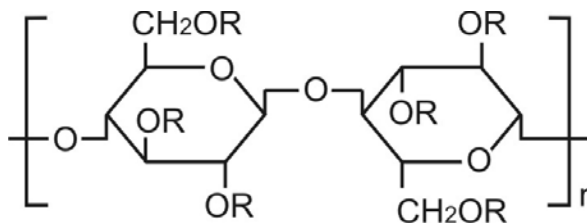
Penyerapan senyawa pada pemberian *transdermal* berkaitan dengan pemilihan bahan pembawa sehingga bahan aktif dapat berdifusi dengan mudah ke dalam struktur kulit. Bahan pembawa dapat mempengaruhi keadaan dengan mengubah permeabilitas kulit dalam batas fisiologik dan bersifat reversibel terutama dengan meningkatkan kelembaban kulit (Aiache, 1993).

Gel merupakan sistem semi padat dimana fase cairnya dibentuk dalam suatu matriks polimer tiga dimensi (terdiri dari gom alam dan atau gom sintesis) yang tingkat silang fisiknya tinggi (Lachman dkk, 1993). Polimer yang biasa digunakan untuk membuat gel-gel farmasetik meliputi : gom alam seperti tragakan, pektin, karagen, agar dan asam alginat, serta bahan sintesis dan semi sintesis meliputi metilselulose, hidrosietilselulose, karboksimetilselulose dan karboksipolimetilen (carbopol) (Banker dan Rhodes, 2002).

Gel mempunyai kekakuan yang disebabkan oleh jaringan yang saling menganyam dari fase terdispers yang mengurung dan memegang medium pendispers. Perubahan dalam temperatur dapat menyebabkan gel tertentu mendapatkan kembali bentuk cairnya. Gel mempunyai sifat tiksotropi dimana gel menjadi encer setelah pengocokan dan segera menjadi setengah padat atau padat kembali setelah dibiarkan tidak terganggu untuk beberapa waktu tertentu (Ansel, 1989).Tiksotropi adalah suatu sifat yang diinginkan dalam suatu sistem farmasetis

cair yang idealnya harus mempunyai konsistensi tinggi dalam wadah, namun dapat dituang dan tersebar dengan mudah.

Salah satu derivat sintesis dari substansi alam yang digunakan untuk membuat gel yaitu Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC). HPMC merupakan suatu polimer glukosa yang tersubstitusi dengan hidroksipropil dan metil pada gugus hidroksinya (Sukmadjaya dan Hendrik, 2005). Nama lain dari Hidroksipropil Metilselulose adalah Cellulose, HPMC, Metocel, Methylcellulose propylene glycol ether, Metolose, Pharmacoat. Rumus bangun HPMC adalah sebagai berikut:



Gambar 2. Rumus bangun Hidroksipropil Metilselulose (Kibbe, 2004)

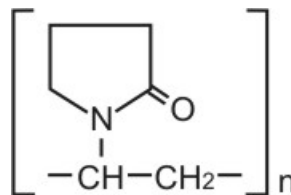
HPMC berupa serbuk putih atau putih kekuningan, tidak berbau dan tidak berasa, larut dalam air dingin, membentuk cairan yang kental, praktis tidak larut dalam kloroform, etanol (95%) dan eter (Kibbe, 2004).

3. Kompleksasi

Kompleks merupakan kombinasi antara dua atau lebih ion atau molekul obat yang terikat dengan ikatan intermolekular, ikatan van der Waals, ikatan hidrogen. Pembentukan kompleks dapat meningkatkan laju penyerapan dari senyawa yang sukar larut (Aiche, 1993).

Beberapa zat tambahan yang dapat meningkatkan kelarutan suatu obat melalui pembentukan kompleks antara lain PVP, PEG 4000, β -siklodekstrin (Wahyuningsih, 2003). Polivinilpirolidon (PVP) merupakan hasil polimerisasi 1-vinil pirolid-2-on dalam berbagai bentuk polimer dengan rumus molekul $(C_6H_9NO)_n$ dan bobot molekul berkisar antara 2500 sampai 3.000.000 (Kibbe, 2004).

Nama lain dari polivinilpirolidon adalah povidone, kollidon, polyvidone, 1-vinyl-2-pyrrolidimone polymer. Rumus bangun PVP adalah sebagai berikut :



Gambar 3. Rumus bangun polivinilpirolidon (Kibbe, 2004)

PVP berupa serbuk putih atau kekuningan, tidak berbau atau berbau lemah, tidak berasa dan higroskopis. PVP larut dalam air, alkohol, atau kloroform dan tidak larut dalam eter (Gennaro, 2000). Secara kimia PVP merupakan zat tambahan (eksipien) yang inert dan tidak toksis, serta tidak bersifat antigenik. PVP digunakan sebagai bahan pendispersi dan suspending agent dalam sediaan farmasi (Gennaro, 2000). Menurut Wahyuningsih (2003), PVP dapat meningkatkan kelarutan PGV-0 melalui mekanisme kompleksasi dengan cara ikatan kompleks molekuler.

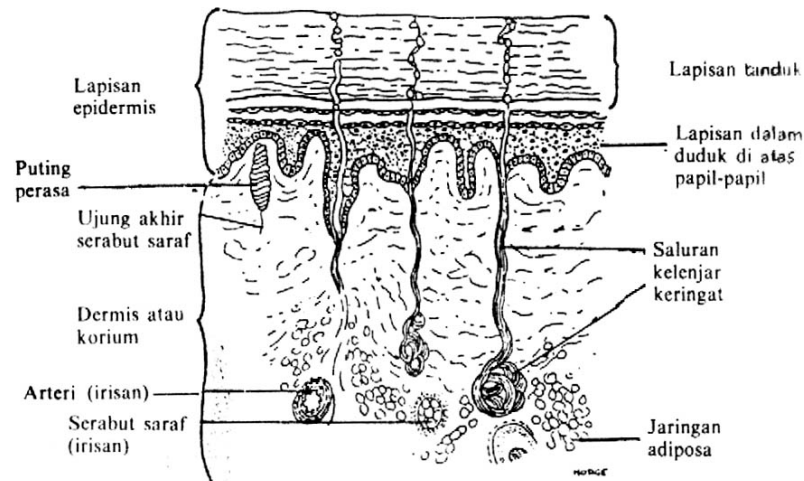
PVP dapat membentuk kompleks dengan PGV-0 yang dianalisis menggunakan metode kelarutan, PVP mampu meningkatkan kelarutan PGV-0 pada rentang kadar $0,4 \times 10^{-3}M$ sampai $2,0 \times 10^{-3}M$. Peningkatan kelarutan PGV-

0 diperkirakan karena pada kompleksasi melalui pembentukan dispersi padat terjadi penyalutan PVP terhadap PGV-0 yang berakibat terbentuknya dispersi molekular. Dispersi molekular tersebut apabila diserang oleh molekul air, maka PVP akan diserang terlebih dahulu karena PVP merupakan bahan mudah larut dalam air, selanjutnya baru PGV-0 yang telah mengalami pengurangan ukuran partikel, akan menyebabkan luas permukaan spesifiknya meningkat, yang selanjutnya meningkatkan bidang difusi dan akan meningkatkan disolusi PGV-0 (Wahyuningsih, 2003).

4. Kulit

Kulit merupakan lapisan pelindung tubuh terhadap pengaruh luar, baik pengaruh fisik maupun pengaruh kimia. Dalam keadaan tertentu kulit dapat ditembus oleh senyawa obat yang dapat menimbulkan efek terapeutik baik yang bersifat lokal maupun sistemik (Aiache, 1993).

Kulit terbentuk dari tumpukan tiga lapisan berbeda yang berurutan dari luar ke dalam yaitu lapisan *epidermis*, lapisan *dermis* dan lapisan *hipodermis*. *Epidermis* merupakan lapisan terluar kulit yang berfungsi sebagai penghalang terpenting dari hilangnya air, elektrolit dan atau nutrien tubuh serta masuknya senyawa asing dari luar. *Epidermis* dibedakan atas dua bagian yaitu lapisan malpigi yang menempel pada dermis dan lapisan tanduk (*stratum korneum*). *Stratum korneum* ini merupakan elemen pelindung yang paling efisien karena deretan sel-sel pada *stratum korneum* saling berikatan dengan kohesi yang sangat kuat (Aiache, 1993).



Gambar 4. Penampang melintang kulit manusia (E. Pearce, 1979)

5. Absorpsi Perkutan

Absorpsi perkutan merupakan gabungan fenomena penembusan suatu senyawa dari lingkungan luar ke bagian kulit dalam dan fenomena penyerapan dari struktur kulit ke dalam peredaran darah getah bening. Istilah perkutan menunjukkan bahwa penembusan terjadi pada lapisan *epidermis* dan penyerapan dapat terjadi pada lapisan *epidermis* yang berbeda (Aiache, 1993).

Fenomena absorpsi perkutan (permeasi pada kulit) dapat digambarkan dalam tiga tahap yaitu penetrasi pada permukaan *stratum korneum*, difusi melalui *stratum korneum*, *epidermis* dan *dermis*, masuknya molekul ke dalam sirkulasi sistemik. Penetrasi melalui *stratum korneum* dapat terjadi melalui penetrasi *transepidermal* dan penetrasi *transappendageal*. Pada kulit normal, jalur penetrasi obat umumnya melalui *epidermis* (*transepidermal*), dibandingkan penetrasi melalui folikel rambut maupun melewati kelenjar keringat (*transappendageal*). Jumlah obat yang terpenetrasi melalui jalur *transepidermal* berdasarkan luas permukaan pengolesan dan tebal membran. Kulit merupakan organ yang bersifat

aktif secara metabolik dan kemungkinan dapat merubah obat setelah penggunaan secara topikal. Biotransformasi yang terjadi ini dapat berperan sebagai faktor penentu kecepatan (rate limiting step) pada proses absorpsi perkutan (Swarbrick dan Boylan, 1995).

6. Difusi obat melalui membran

Difusi melalui lapisan tanduk (*stratum corneum*) merupakan suatu proses yang pasif. Difusi pasif merupakan suatu proses perpindahan masa dari tempat yang berkonsentrasi tinggi ke tempat yang berkonsentrasi rendah.

Membran dalam kajian formulasi dan biofarmasi merupakan suatu fase padat, setengah padat atau cair dengan ukuran tertentu, tidak larut atau tidak tercampurkan dengan lingkungan sekitarnya dan dipisahkan satu dan lainnya, umumnya oleh fase cair. Dalam biofarmasi, membran padat digunakan sebagai model pendekatan membran biologis. Membran padat juga digunakan sebagai model untuk mempelajari kompleks atau interaksi antara zat aktif dan bahan tambahan serta proses pelepasan dan pelarutan (Aiache, 1993).

Membran padat sintetik dapat dibedakan menjadi 3 kelompok yaitu membran polimer berpori, membran polimer tidak berpori, dan membran lipida tidak berpori (Aiache, 1993).

Dalam studi pelepasan zat aktif yang berada dalam suatu bentuk sediaan digunakan membran padat tiruan yang berfungsi sebagai sawar yang memisahkan sediaan dengan cairan disekitarnya. Teknik pengukuran laju pelepasan yang tidak menggunakan membran akan mengalami kesulitan karena perubahan yang cepat

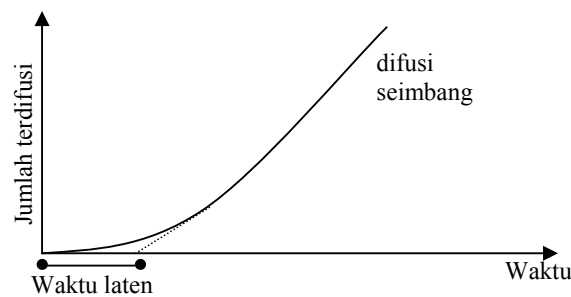
dari luas permukaan sediaan yang kontak dengan larutan uji. Pengadukan pada media reseptor sangat berperan untuk mencegah kejenuhan lapisan difusi yang kontak dengan membran (Aiche, 1993).

Perlintasan dalam membran sintetik umumnya berlangsung dalam dua tahap. Tahap awal adalah proses difusi zat aktif menuju permukaan yang kontak dengan membran. Pada tahap ini daya difusi merupakan mekanisme pertama untuk menembus daerah yang tidak diaduk, dari lapisan yang kontak dengan membran. Tahap kedua adalah pengangkutan. Tahap ini dapat dibagi atas dua bagian. Bagian yang pertama adalah penstabilan gradien konsentrasi molekul yang melintasi membran sehingga difusi terjadi secara homogen dan tetap. Bagian yang kedua adalah difusi dalam cara dan jumlah yang tetap. Hal ini menunjukkan bahwa perbedaan konsentrasi tidak berubah sebagai fungsi waktu. Dalam hal ini diasumsikan bahwa interaksi zat aktif-pelarut dan pelarut tidak berpengaruh terhadap aliran zat aktif. Difusi dalam jumlah yang tetap dinyatakan dengan hukum Fick I

$$J = \frac{dQ}{dt} = \frac{D' \cdot A (c_d - c_r)}{h}$$

Dimana J adalah fluks atau jumlah Q linarut yang melintasi membran setiap satuan waktu t, A adalah luas permukaan efektif membran, c_d dan c_r adalah konsentrasi pada kompartemen awal dan dalam kompartemen reseptor, h adalah tebal membran dan D' adalah tetapan dianalisa atau koefisien permeabilitas (Aiche, 1993).

Laju penyerapan melalui kulit tidak segera mencapai keadaan tunak, tetapi selalu teramati adanya waktu laten. Waktu laten mencerminkan penundaan penembusan senyawa ke bagian *stratum korneum* dan pencapaian gradien difusi. Waktu laten ditentukan oleh tebal membran dan tetapan difusi obat dalam *stratum korneum*. (Aiche, 1993).



Gambar 5. Profil penyerapan molekul yang berdifusi melalui kulit (Aiche, 1993)

E. Landasan Teori

PGV-0 (pentagamavunon-0) merupakan senyawa sintetik hasil modifikasi kurkumin berkhasiat sebagai antiinflamasi. Tetapi PGV-0 ini mempunyai sifat praktis tidak larut dalam air sehingga absorpsinya kecil. Untuk meningkatkan kecepatan pelarutan dari senyawa yang memiliki kelarutan kecil dalam air dapat dilakukan dengan pembentukan eutektik atau larutan padat, pembentukan kompleks, meningkatkan luas permukaan efektif obat dan penyalutan dengan senyawa hidrofil. Pada penelitian Wahyuningsih (2003), pembentukan kompleks PGV-0 dengan PVP dapat meningkatkan kelarutan PGV-0. Untuk meningkatkan efektifitas PGV-0 sebagai antiinflamasi yang bersifat lokal dapat digunakan rute *transdermal*.

Pada rute *transdermal* ini molekul harus bisa melewati *stratum korneum* yang merupakan pembatas yang menentukan laju penahan keluar masuknya zat-zat kimia. Salah satu sediaan yang digunakan melalui rute transdermal yaitu gel. Apabila kelarutan PGV-0 meningkat maka jumlah obat yang terlarut dalam basis gel meningkat sehingga jumlah obat yang berpenetrasi melalui kulit juga meningkat.

F. Hipotesis

Pembentukan dispersi padat PGV-0 dengan pengompleks PVP diduga dapat meningkatkan kelarutan PGV-0 dalam basis gel HPMC sehingga dapat meningkatkan penetrasi percutan PGV-0.