



UNIVERSITAS INDONESIA

**PENGEMBANGAN *PATCH* TRANSDERMAL TRANSETOSOM
KALSIMUM ATORVASTATIN, UJI FARMAKOKINETIKA DAN
TOKSISITASNYA**

DISERTASI

**PRAMULANI MULYA LESTARI
1906341933**

**FAKULTAS FARMASI
PROGRAM PASCASARJANA
DEPOK
2025**



UNIVERSITAS INDONESIA

**PENGEMBANGAN *PATCH* TRANSDERMAL TRANSETOSOM
KALSIUM ATORVASTATIN, UJI FARMAKOKINETIKA DAN
TOKSISITASNYA**

DISERTASI

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Doktor Ilmu Farmasi

**PRAMULANI MULYA LESTARI
1906341933**

**FAKULTAS FARMASI
PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU FARMASI
DEPOK**

2025

ii

Universitas Indonesia

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Disertasi ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar

Nama : Pramulani Mulya Lestari

NPM : 1906341933

Tanda Tangan : 

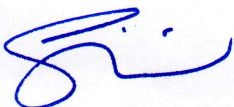

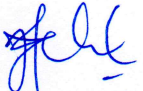
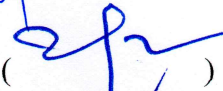


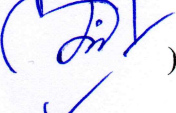
Tanggal : Juli 2025

HALAMAN PENGESAHAN

Disertasi ini diajukan oleh :
Nama : Pramulani Mulya Lestari
NPM : 1906341933
Program Studi : Doktor Ilmu Farmasi
Judul Disertasi : Pengembangan *Patch* Transdermal Transetosom Kalsium
Atorvastatin, Uji Farmakokinetika Dan Toksisitasnya

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Doktor pada Program Studi Doktor Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia.

DEWAN PENGUJI

Promotor	: Prof. apt. Silvia Surini, M.Pharm.Sc., Ph.D	()
Kopromotor	: Prof. Dr. apt. Yahdiana Harahap, M.S	()
	: Prof. Dr. Melva Louisa, S.Si, M.Biomed	()
Tim Penguji	: Prof. Dr. apt. Mahdi Jufri, M.Si	(Ketua) ()
	: Prof. Dr. apt. Hayun, M.Si	(Anggota) ()
	: Prof. Dr. apt. Fadlina Chany Saputri, M.Si	(Anggota) ()
	: Prof. Dr. apt. Akhmad Kharis Nugroho, M.Si.	(Anggota) ()

Ditetapkan di : Depok

Tanggal : 7 Juli 2025

KATA PENGANTAR/UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur kehadirat Allah SWT atas berkat rahmat-Nya dan limpahan nikmat yang tak terkira sehingga saya dapat menyelesaikan disertasi ini. Penulisan disertasi ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Doktor Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi di Universitas Indonesia. Saya menyadari bahwa, tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan disertasi ini, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan disertasi ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada :

1. Ibu Prof. apt. Silvia Surini, M.Pharm.Sc., Ph.D., selaku promotor, dan Ibu Prof. Dr. apt. Yahdiana Harahap, M.S. selaku Ko-Promotor 1 serta ibu Prof. Dr. Melva Louisa, S.Si, M.Biomed. selaku Ko-Promotor 2 yang telah berkenan menyediakan waktu dan pikiran di sela-sela kesibukannya, untuk mengarahkan dan membimbing dengan penuh kesabaran.
2. Bapak Prof. Dr. apt. Mahdi Jupri, M.Si.; Bapak Prof. Dr. apt. Hayun, M.Si. dan ibu Prof. Dr. apt. Fadlina Chany Saputri, M.Si. serta bapak Prof. Dr. apt. Akhmad Kharis Nugroho, S.Si., M.Si. sebagai Penguji yang telah banyak memberikan masukan dan saran untuk perbaikan dan penyempurnaan disertasi ini.
3. Bapak Prof. Dr. Ir. Heri Hermansyah, S.T., M.Eng., IPU. selaku Rektor Universitas Indonesia
4. Bapak Prof. Dr. Arry Yanuar, M.Si. beserta jajarannya selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Indonesia dan Bapak Prof. Dr. apt. Abdul Mun'im, M.Si. beserta jajarannya selaku Ketua Program Pasca Sarjana Fakultas Farmasi Universitas Indonesia yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas pendidikan kepada saya.
5. Bapak Prof. Dr. H. Gunawan Suryoputro, M.Hum. Selaku Rektor Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka dan para wakil Rektor yang memberikan dukungan materi dan fasilitas penelitian untuk menyelesaikan pendidikan doktor ini.

6. Bapak Dr. apt. Supandi, M.Si. Selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, para Wakil Dekan dan Ka.Prodi beserta jajarannya yang telah memberikan semangat dan dukungan kepada saya untuk menyelesaikan pendidikan doktor ini.
7. Direktorat Pendanaan dan Ekosistem Riset Universitas Indonesia yang telah memberikan bantuan dana penelitian riset pada disertasi ini
8. Seluruh Staf pengajar Program Pasca Sarjana Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Indonesia yang telah memberikan ilmu yang bermanfaat kepada saya
9. Seluruh staf laboratorium terpadu UHAMKA dan staf Laboratorium BA/BE Universitas Indonesia yang telah memberikan fasilitas penggunaan laboratorium penelitian
10. Seluruh staf Prodi Pasca Sarjana Fakultas Farmasi Universitas Indonesia yang telah banyak membantu terkait administrasi selama penulis kuliah di Fakultas Farmasi Universitas Indonesia.
11. Kedua Orang Tua dan Bapak Ibu mertua yang selalu memberikan semangat, mendoakan yang tiada hentinya untuk penyelesaian studi ini.
12. Suami apt. Pangestu Bowo Sukendro, M.Farm. dan ke-dua anak ku Reyhan Fadhlillah Pangestu dan Keisha Almahyra Pangestu terima kasih untuk doa, kasih sayang, pengertian, kesabaran dan dukungan selama menempuh pendidikan ini.
13. Adik-adikku, terima kasih yang tak terhingga untuk dukungan dan doanya dalam menyelesaikan studi ini.
14. Teman-teman seangkatan mahasiswa Prodi Farmasi UI, bu Ari, bu Fahleni, bu Lusi, bu Mutia yang selalu saling menguatkan demi penyelesaian studi ini.
15. Teman-teman penelitian lantai 4 Lab. Terpadu FFS UHAMKA, bu Lusi, bu Vera dan bu Ermi yang saling selalu saling mendukung demi penyelesaian studi ini.
16. Teman-teman Dosen dan karyawan di Fakutas Farmasi UHAMKA yang selalu memberikan semangat dan doa untuk penyelesain pendidikan ini.

17. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah membantu dan memberikan semangat serta doa kepada penulis demi penyelesaian pendidikan ini.

Saya menyadari bahwa dalam penulisan disertasi ini masih banyak kekurangannya. Meskipun masih jauh dari sempurna, saya berharap Allah SWT berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga disertasi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan.

Depok, Juli 2025

Penulis

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Pramulani Mulya Lestari

NPM : 1906341933

Program Studi : Doktor Ilmu Farmasi

Fakultas : Farmasi

Jenis karya : Disertasi

demikian pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (Non-exclusive Royalty-Free Right)** atas karya ilmiah saya yang berjudul : Pengembangan *Patch* Transdermal Transetosom Kalsium Atorvastatin, Uji Farmakokinetika Dan Toksisitasnya. beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalih media/format-kan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok

Pada tanggal : Juli 2025

Yang Menyatakan



(Pramulani Mulya Lestari)

ABSTRAK

Nama : Pramulani Mulya Lestari
Program Studi : Doktor Ilmu Farmasi
Judul : Pengembangan *Patch* Transdermal Transetosom Kalsium Atorvastatin,
Uji Farmakokinetika Dan Toksisitasnya
Pembimbing : Prof. apt. Silvia Surini, M.Pharm.Sc., Ph.D
Prof. Dr. apt. Yahdiana Harahap, M.S
Prof. Dr. Melva Louisa, S.Si, M.Biomed

Kalsium atorvastatin merupakan antidislipidemia yang mengalami metabolisme presistemik di mukosa saluran cerna dan mengalami metabolisme lintas pertama di hati sehingga bioavailabilitasnya hanya 12%-14%. Sistem penghantaran transdermal dapat mengatasi masalah tersebut, akan tetapi sistem ini mengalami hambatan penetrasi. Vesikel transetosom dapat dimanfaatkan untuk meningkatkan penetrasi obat melalui kulit. Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan bioavailabilitas kalsium atorvastatin dengan beralih dari pemberian oral ke transdermal. Enam formula transetosom yang berbeda disiapkan dan diamati berdasarkan ukuran partikel, indeks polidispersitas, zeta potensial, indeks deformabilitas, morfologi, dan kadarnya. Transetosom yang terbentuk dibuat menjadi patch transdermal dan diamati ukuran partikel, PDI, dan zeta potensial terhadap transetosom yang berada didalam patch transdemal, selanjutnya kadar, uji penetrasi, uji stabilitas, uji farmakokinetika, dan uji iritasi juga diamati terhadap patch transdermal transetosom. Hasil penelitian menunjukkan bahwa transetosom kalsium atorvastatin memiliki ukuran partikel $\leq 130,59$ nm dengan nilai PDI dan zeta potensial masing-masing $\leq 0,24$ dan $\geq -51,87$ mV. Vesikel tersebut memiliki morfologi *speris* dengan struktur unilamelar dan indeks deformabilitas yang sangat baik dan kadar berada pada rentang 98,50% - 101,35%. Patch transetosom yang diperoleh memiliki ukuran partikel, PDI dan zeta potensial masing-masing $\leq 271,30$ nm, $\leq 0,23$ dan $\geq -44,73$ mV. Selanjutnya nilai pH dan viskositas masing-masing sebesar 5,7 dan ≥ 8646 mPa.s serta memiliki kadar berada pada rentang 99,15 % hingga 103,7% . Studi penetrasi patch transetosom kalsium atorvastatin menunjukkan fluks yang tinggi pada formula G6 yaitu $72,19 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{jam}$ dan stabil pada suhu dingin. Terjadi peningkatan bioavailabilitas hingga 3,67 kali lipat dibanding rute oralnya dan tidak menyebabkan toksisitas. Selain itu, tidak terjadi perubahan struktur histopatologi kulit, ginjal, hati, dan jantung. Kesimpulan dari penelitian ini, pengembangan patch transetosom untuk penghantaran transdermal terbukti menjadi metode yang efektif untuk meningkatkan bioavailabilitas kalsium atorvastatin serta aman digunakan pada hewan coba.

Kata kunci :

Transetosom, Transdermal, Bioavailabilitas, Kalsium atorvastatin, Patch

ABSTRACT

Name : Pramulani Mulya Lestari
Study program : Doctoral Program of Pharmaceutical Science
Title : Development of Transethosomes Transdermal Patch Atorvastatin Calcium, Pharmacokinetic, and Toxicity Study
Counsellor : Prof. apt. Silvia Surini, M.Pharm.Sc., Ph.D
Prof. Dr. apt. Yahdiana Harahap, M.S
Prof. Dr. Melva Louisa, S.Si, M.Biomed

Atorvastatin calcium is an antihyperlipidemic with low bioavailability, and to address this limitation, a transdermal delivery system utilizing transethosomes as a carrier was developed. This study aimed to increase the bioavailability of atorvastatin calcium by changing its administration from oral to transdermal. Six different transethosome formulations were prepared and observed based on particle size, PDI, zeta potential, deformability index, morphology, and drug content. The prepared transethosome was incorporated into a transdermal patch, which was further analyzed for particle size, polydispersity index, zeta potential, drug content, penetration ability, stability, pharmacokinetic, and toxicity. The results showed transethosomes had a particle size of ≤ 130.59 nm, with a PDI ≤ 0.24 and a zeta potential ≥ -51.87 mV. The vesicles showed a spherical morphology, and an excellent deformability index, with drug content ranging between 98.50% to 101.35%. The obtained transethosomes loaded patch had a particle size of ≤ 271.30 nm, PDI of ≤ 0.23 , and zeta potential of ≥ -44.73 mV. Additionally, the pH and viscosity values of the patch were 5.7 and ≥ 8646 mPa.s, respectively and has drug content in the range of 99.15% to 103.7%. The penetration study of the atorvastatin calcium transethosomes patch showed a high flux in the G6 formula, which was $72.19 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hour}$ and was stable at cold temperature. The results also showed that there was an increase in bioavailability of up to 3.67 times compared to the oral route, and it did not cause toxicity. The analysis further showed that there were no changes in the histopathological structure of the skin, kidneys, liver, and heart. In conclusion, developing a transethosomes patch for transdermal delivery proved to be an effective method for enhancing the bioavailability of atorvastatin calcium since it was safe to use in experimental animal.

Key words:

Transethosome, Transdermal, Atorvastatin calcium, Bioavailability, Patch