



**OPTIMASI KONSENTRASI HIDROKSIPROPIL SELULOSA
DAN POLIVINILPIROLIDON DALAM SEDIAAN
*BUCCAL FILM SIMVASTATIN***

SKRIPSI

Oleh

**Nurul Qomariyah
NIM 122210101095**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2016**



**OPTIMASI KONSENTRASI HIDROKSIPROPIL SELULOSA
DAN POLIVINILPIROLIDON DALAM SEDIAAN
*BUCCAL FILM SIMVASTATIN***

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan Pendidikan Strata Satu Fakultas Farmasi dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh

Nurul Qomariyah
NIM 122210101095

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2016**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini penulis persembahkan untuk:

1. Allah SWT yang senantiasa memberikan rahmat dan anugerah-Nya kepada setiap hamba-Nya yang selalu berjuang di jalan-Nya dalam kebaikan dan menuntut ilmu.
2. Orang tua penulis, Ayahanda H.M. Solihin dan Ibunda Hj. Sulastri tercinta, yang telah membesarkan dan membimbing penulis dengan penuh kasih sayang yang tiada batasnya serta memberi doa, nasehat dan semangat yang tidak pernah putus. Terima kasih atas segala waktu, perhatian dan pengorbanan yang telah diberikan.
3. Kakak Afifi Nur Faidah, Kakak Rudi Sulistiawan, dan Adik M. Dira Gilang Ramadhan, terima kasih atas kasih sayang, dukungan, nasihat, semangat, dan do'a yang senantiasa mengiringi setiap langkah bagi perjuangan dan keberhasilan penulis.
4. Suami penulis, Vrassetyo Yuda Wijaksana, yang telah menjadi tempat suka duka dan tiada henti memberikan dukungan dan kasih sayang, yang selalu sabar menghadapi penulis dalam perjuangannya dalam menyelesaikan skripsi ini, serta buah hatiku tercinta M. Alvaro Juliandra yang kuat menemaniku berjuang dan selalu menjadi semangat bagi penulis untuk segera menyelesaikan skripsi ini.
5. Ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm.Lusia Oktora RKS, S.F., M.Sc., Apt. Yang telah berkenan membimbing penulis hingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
6. Guru-guru penulis sejak TK sampai SMA, dosen dan segenap civitas akademika Universitas Jember khususnya Fakultas Farmasi terhormat, yang telah menjadi tempat menimba ilmu dan membimbing dengan penuh kesabaran.
7. Teman-teman seperjuangan dan almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

Sesungguhnya Allah tidak merubah keadaan suatu kaum sehingga mereka merubah keadaan yang ada pada diri mereka sendiri.

(Q.S Ar-Ra'd : 11)

Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan.

(Q.S Alam Nasyroh : 6)

Allah selalu menyertai orang-orang yang berusaha dan berharap sepenuhnya kepada-Nya

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangandi bawah ini:

Nama : Nurul Qomariyah

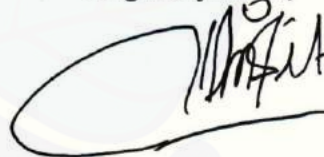
NIM : 122210101095

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Optimasi Konsentrasi Hidroksipropil Selulosa dan Polivinilpirolidon dalam Sediaan *Buccal Film* Simvastatin” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari ini tidak benar.

Jember, 14 September 2016

Yang menyatakan,



Nurul Qomariyah
NIM. 122210101095

SKRIPSI

**OPTIMASI KONSENTRASI HIDROKSIPROPIL SELULOSA
DAN POLIVINILPIROLIDON DALAM SEDIAAN
BUCCAL FILM SIMVASTATIN**

Oleh

Nurul Qomariyah
NIM 122210101095

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm.

Dosen Pembimbing Anggota : Lusia Oktora RKS, S.F., M.Sc., Apt.

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Optimasi Konsentrasi Hidroksipropil Selulosa dan Polivinilpirolidon Dalam Sediaan *Buccal Film* Simvastatin” telah diuji dan disahkan pada:

Hari, tanggal : Rabu, 14 September 2016

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm.
NIP 198004052005012005

Lusya Oktora R.K.S., S. F., M. Sc., Apt.
NIP 197910032003122001

Tim Penguji

Dosen Penguji I,

Dosen Penguji II,

Viddy Agustian R., S.Farm., M. Sc., Apt.
NIP 198608302009121007

Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt
NIP 197503092001121001

Mengesahkan

Dekan,



Lestyo Wulandari, S. Si., Apt., M. Farm.
NIP 197604142002122001

RINGKASAN

Optimasi Konsentrasi Hidroksipropil Selulosa dan Polivinilpirolidon Dalam Sediaan *Buccal Film* Simvastatin; Nurul Qomariyah, 122210101095; 2016; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Hiperlipidemia adalah peningkatan salah satu atau lebih kolesterol total, *Low Density Lipoprotein* (LDL), atau trigliserida, dan atau penurunan *High Density Lipoprotein* (HDL). Obat golongan inhibitor HMG-CoA reduktase adalah obat pilihan pertama untuk terapi farmakologi hiperlipidemia karena merupakan monoterapi paling poten sebagai agen penurun LDL dengan biaya efektif (Dipiro *et al.*, 2008), salah satunya adalah simvastatin. Simvastatin efektif dalam memodifikasi tingkat LDL, HDL, kolesterol total dan trigliserida. Simvastatin memiliki kemampuan lebih besar untuk menurunkan kadar LDL dan meningkatkan kadar HDL, serta memiliki beberapa indikasi yang lebih lengkap dibandingkan dengan obat golongan statin lainnya (Kumar *et al.*, 2014).

Simvastatin dengan rute administrasi peroral memiliki banyak kelemahan diantaranya mengalami metabolisme lintas pertama di hati yang menyebabkan bioavailabilitas oral yang sangat rendah yaitu 5% (Kumar *et al.*, 2014) dengan ikatan protein 95-98%, serta memiliki waktu paruh yang pendek yaitu 2 jam (Dipiro *et al.*, 2008). Masalah Bioavailabilitas oral yang rendah ini dapat diatasi dengan pemberian simvastatin melalui rute lain yaitu sistem penghantaran *buccal*.

Sistem penghantaran *buccal* merupakan suatu sistem penghantaran obat melalui mukosa *buccal*, obat diletakkan diantara gusi dan membran pipi bagian dalam. Kelebihan rute *buccal* yaitu dapat digunakan untuk penghantaran obat sistemik karena jaringannya tervascularisasi baik dan mukosanya relatif permeabel, dapat meningkatkan bioavailabilitas obat karena obat tidak mengalami metabolisme lintas pertama. Sediaan *mucoadhesive buccal film* dipilih karena bentuknya yang

tipis, lebih ringan, dan lebih fleksibel dibandingkan lainnya sehingga nyaman untuk penggunaan pasien (Repka *et al.*, 2011).

Faktor yang mempengaruhi efektifitas sediaan *film* yaitu pelepasan obat dan kekuatan *mucoadhesive*. Pelepasan simvastatin dan kekuatan *mucoadhesive* ini dipengaruhi oleh polimer yang digunakan. *Mucoadhesive buccal film* memerlukan polimer yang bersifat *mucoadhesive* dan memiliki sifat mekanik yang baik (kuat dan lentur) untuk menghasilkan *mucoadhesive buccal film* yang baik. Pada penelitian ini digunakan kombinasi polimer HPC dan PVP dalam sediaan *buccal film* simvastatin. Pemilihan penggunaan polimer HPC karena HPC menghasilkan pelepasan obat yang maksimum dan kekuatan *mucoadhesive* yang besar (Patel *et al.*, 2011). Kemudian dilakukan evaluasi yang meliputi organoleptis, keseragaman bobot, keseragaman ketebalan film, ketahanan lipat, pH permukaan, penentuan *recovery* simvastatin dalam sediaan buccal film simvastatin, uji *swelling index*, uji pelepasan simvastatin dan uji kekuatan *mucoadhesive*.

Hasil pengujian kekuatan *mucoadhesive* menunjukkan nilai kekuatan FB<F1<FAB<FA dengan nilai kekuatan *mucoadhesive* berturut-turut yaitu 41,23 gram; 51,03 gram; 57,5 gram dan 73,37 gram. Hasil pelepasan simvastatin menunjukkan bahwa FB<F1<FAB<FA dengan nilai pelepasan simvastatin berturut-turut yaitu 83,57%; 89,663%; 90,113% dan 95,41%. Hasil dari pengujian kekuatan *mucoadhesive* dan pelepasan simvastatin ini kemudian dianalisis dengan menggunakan *software design expert* versi 10. Hasil yang ditunjukkan dari analisis menggunakan *software design expert* ini yaitu terdapat 6 solusi dengan formula terpilih FA sebagai formula optimum. Formula optimum FA ini kemudian diuji FTIR dan uji waktu tinggal *mucoadhesive*. Hasil uji FTIR menunjukkan bahwa tidak ada interaksi secara fisika atau kimia antara polimer dan bahan aktif dalam sediaan *buccal film* simvastatin. Hasil uji waktu tinggal *mucoadhesive* menunjukkan bahwa *buccal film* formula A dapat menempel pada jaringan *buccal* kambing selama 186 menit.

PRAKATA

Syukur Alhamdulillah penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi Konsentrasi Hidroksipropil Selulosa dan Polivinilpirolidon Dalam Sediaan *Buccal Film* Simvastatin”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Malaikat yang Allah hadirkan untukku, Ayah H.M. Solihin, Ibu Hj. Sulastri, yang dalam setiap sujudnya selalu berdoa untuk kebaikanku. Terima kasih atas jerih payah, pengorbanan dan kasih sayang yang tidak ada batasnya untukku. Terima kasih atas semangat dan kekuatan yang membuatku berdiri kembali saat aku terjatuh dan kehilangan semangatku. Tanpa beliau aku tidak akan menjadi aku seperti sekarang ini.
2. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm. atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini;
3. Ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Ibu Lusia Oktora R.K.S., S. F., M. Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang penuh kesabaran memberi bimbingan, dorongan, meluangkan waktu, pikiran, perhatian dan saran kepada penulis selama penyusunan skripsi ini sehingga bisa terlaksana dengan baik;
4. Bapak Viddy Agustian R., S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji I dan Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt selaku Dosen Penguji II, terima kasih atas saran dan kritik yang diberikan demi kesempurnaan skripsi ini;
5. Ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing dan memberikan arahan selama penulis menjadi mahasiswa;

6. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu, bimbingan, pengorbanan, saran, dan kritik kepada penulis;
7. Ibu Solihatus Sallamah, A.Md. dan Ibu Titin Nur Farida, S.Farm., Apt. selaku teknisi Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi, terima kasih atas segala bantuannya selama proses penyelesaian skripsi ini;
8. Suami tercinta Vrassetyo Yuda Wijaksana, terima kasih telah menjadi tempat suka duka dan tiada henti memberikan dukungan, semangat dan kasih sayang. Terima kasih telah selalu sabar menghadapiku dalam perjuangan penyelesaian skripsi ini, serta buah hatiku tercinta M. Alvaro Juliandra, terima kasih telah kuat menemani berjuang dan selalu menjadi semangat mama untuk segera menyelesaikan skripsi ini.
9. Kakak Afifi Nur Faidah, Kakak Rudi Sulistiawan, dan Adik M. Dira Gilang Ramadhan yang tercinta di rumah, terima kasih atas kasih sayang, dukungan, nasihat, semangat, dan do'a yang senantiasa mengiringi setiap langkah bagi perjuangan dan keberhasilan selama penyusunan skripsi ini;
10. Rekan, sahabat dan saudara seperjuangan skripsi Trias Alfiliatiningsih terimakasih atas kerja sama dan kebersamaan menjalani suka duka selama penelitian ini;
11. Sahabat dan saudara Diah Nurmala Sari, Tri Rizqi Muharoma, Anandini Aulia Safiera, Mufitriatus Sholikhah, Kartika Febriyanti, Lucky Yuristika, Lailatul Maghfiroh, Juwita Permata S. G., Alni Riskyna, Firdausia Irawanda Rachmi, Aulia Aditya A., terimakasih atas keceriaan, kebersamaan, semangat, tawa, do'a, dukungan selama ini, baik saat diatas dan bahkan ketika sedang jatuh. Terima kasih karena kalian selalu ada untuk memberikan senyuman terhangat yang tidak akan pernah penulis lupakan;
12. Sahabat "Kos KOBE", yang telah menjadi saudara dan sama-sama berjuang untuk keberhasilan, Shofil, Ulya, Ayu, Anggi, Intan, Frida, Dina, Mega, Argi, Amik terima kasih atas semangat, do'a, keceriaan, kebersamaan, pelukan yang

telah kalian berikan, terima kasih sudah bersedia memberikan bantuan dan direpotkan dalam keadaan apapun, semuanya tidak akan pernah terlupaka

13. Sahabatku Tercinta Taurista, dan Milasari, terima kasih atas semangat, doa yang selalu kalian berikan bagi penulis meskipun kita tidak bisa sering bertemu seperti dulu.
14. Teman-teman skripsi “Pharmaceutical Engineering Squad” Mia, Galuh, Cici, Lisa, Umam, Ria, Amel, Ninda, Christyn, Zarin, Fitri, Adquinta, Dessy, Bannan, Uswah, Herlita, Sendy, Novia, Rani, Ifa, Baiq, dan Maharani yang selalu siap memberi bantuan tenaga dan pikiran, terimakasih kawan;
15. Teman-teman seperjuangan angkatan 2012 Petrok Rolass yang telah berjuang bersama-sama demi sebuah gelar Sarjana Farmasi yang akan selalu hidup menjadi sebuah keluarga;
16. Teman-teman sekolah dari kanak-kanak hingga SMA dan teman-teman KKN 169 Sumberwaru;
17. Guru-guru sejak bersekolah di SDN Ngerong, SMPN 1 Gempol dan SMAN 1 Pandaan. Terima kasih atas segala ilmu yang kalian ajarkan pada penulis;
18. PT. Dixa Medica dan PT. Kalbe yang telah memberikan bantuan bahan obat kepada penulis;
19. PT. Lawsim Zecha yang telah memberikan bantuan bahan polimer kepada penulis;
20. Seluruh civitas akademika dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan pada skripsi ini sehingga penulis juga menerima kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, 14 September 2016

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL.....	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN.....	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN.....	vi
HALAMAN PENGESAHAN.....	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA.....	x
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	6
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Tinjauan Membran Mukosa Mulut dan <i>Buccal</i>.....	7
2.1.1 Membran Mukosa Mulut dan <i>Buccal</i>	7
2.1.2 Saliva dan Mukus.....	9
2.2 Sistem Penghantaran Obat <i>Buccal</i>	10
2.2.1 Karakteristik Ideal Sistem <i>Buccoadhesive</i>	12
2.2.2 Keuntungan Penghantaran Obat Secara <i>Buccal</i>	12
2.2.3 Kerugian Penghantaran Secara <i>Buccal</i>	13

2.2.4	Syarat Obat untuk Sistem Penghantaran Obat secara <i>Buccal</i>	14
2.3	<i>Mucoadhesive</i>	14
2.3.1	Sistem <i>Bioadhesive</i>	14
2.3.2	Mekanisme <i>Mucoadhesive</i>	16
2.4	Metode Pembuatan <i>Film</i>	20
2.5	Tinjauan Bahan Penelitian.....	21
2.5.1	Simvastatin.....	21
2.5.2	Hidroksipropil Selulosa (HPC).....	23
2.5.3	Polivinilpirolidon (PVP).....	24
2.5.4	Gliserin.....	25
2.6	Metode Desain Faktorial	25
BAB 3.	METODOLOGI PENELITIAN.....	28
3.1	Rancangan Penelitian	28
3.2	Alat dan Bahan.....	28
3.2.1	Alat.....	28
3.2.2	Bahan	28
3.3	Lokasi dan Waktu Penelitian.....	29
3.4	Prosedur Penelitian	30
3.4.1	Formula	30
3.4.2	Pembuatan <i>Buccal film</i> Simvastatin.....	31
3.4.3	Pengujian Organoleptis	31
3.4.4	Pengujian Keseragaman Ketebalan <i>Film</i>	32
3.4.5	Pengujian Keseragaman Bobot.....	32
3.4.6	Pengujian Ketahanan Lipat	32
3.4.7	Pengujian pH Permukaan.....	32
3.4.8	Pengujian <i>Swelling Index</i>	33
3.4.9	Penentuan <i>Recovery</i> Simvastatin dalam Sediaan <i>Buccal Film</i> Simvastatin	33

3.4.10	Uji Kekuatan <i>Mucoadhesive In Vitro</i>	35
3.4.11	Uji Pelepasan Simvastatin <i>In Vitro</i>	36
3.4.12	Analisis Data	37
3.4.13	Karakterisasi	37
BAB 4.	HASIL DAN PEMBAHASAN.....	39
4.1	Pembuatan Sediaan <i>Buccal Film</i> Simvastatin.....	39
4.2	Evaluasi Hasil Sediaan <i>Film</i> Simvastatin.....	40
4.2.1	Pengujian Organoleptis <i>Film</i> Simvastatin	40
4.2.2	Pengujian Keseragaman Ketebalan <i>Film</i> Simvastatin	41
4.2.3	Pengujian Keseragaman Bobot <i>Film</i> Simvastatin.....	43
4.2.4	Pengujian Ketahanan Lipat <i>Film</i> Simvastatin.....	43
4.2.5	Pengujian pH Permukaan <i>Film</i> Simvastatin	44
4.2.6	Pengujian Indeks Mengembang (<i>Swelling index</i>) <i>Buccal Film</i> Simvastatin	45
4.2.7	Penentuan <i>Recovery</i> Simvastatin dalam Sediaan <i>Buccal Film</i>	46
4.2.8	Pengujian Pelepasan Simvastatin dari <i>Buccal Film</i> Simvastatin <i>In vitro</i>	50
4.2.9	Pengujian Kekuatan <i>Mucoadhesive Buccal Film</i> Simvastatin <i>In</i> <i>vitro</i>	53
4.2.10	Analisis Data	57
4.2.11	Pengujian FTIR Formula Optimum <i>Buccal Film</i> Simvastatin	59
4.2.12	Pengujian Waktu <i>Mucoadhesive Buccal Film</i> Simvastatin	61
BAB 5.	PENUTUP	62
5.1	Kesimpulan	62
5.2	Saran.....	62
DAFTAR PUSTAKA.....		63
LAMPIRAN.....		68

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Struktur membran mukosa mulut.....	8
2.2 Tahap pada proses <i>mucoadhesive</i>	17
2.3 Teori Pembasahan	18
2.4 Interaksi sekunder antara polimer <i>mucoadhesive</i> dengan mukus	19
2.5 Terjadinya fraktur selama <i>mucoadhesive</i>	19
2.6 Struktur Simvastatin.....	22
2.7 Struktur HPC.....	23
2.8 Struktur PVP	24
2.9 Struktur Gliserin.....	25
3.1 Skema Langkah Kerja Penelitian	29
4.1 <i>Buccal Film</i> Simvastatin	41
4.2 Kurva Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	47
4.3 Kurva Baku Simvastatin	49
4.4 Kurva Pelepasan Simvastatin.....	51
4.5 <i>Contour Plot</i> Respon Pelepasan Simvastatin.....	52
4.6 <i>Contour Plot</i> Respon Kekuatan <i>Mucoadhesive</i>	56
4.7 <i>Overlay Plot</i> Penentuan Daerah Optimum.....	58
4.8 Spektra FTIR Simvastatin dan <i>Film</i> Optimum Simvastatin	60

DAFTAR TABEL

	Halaman
2.1 Rancangan percobaan desain faktorial dengan dua faktor dan dua <i>level</i> ...	27
3.1 Rancangan desain faktorial untuk dua faktor dan dua <i>level</i>	30
3.2 Susunan <i>level</i> faktor berdasarkan desain faktorial.....	30
3.3 Susunan formula <i>buccal film</i>	31
4.1 Komposisi HPC dan PVP untuk satu <i>film</i>	39
4.2 Hasil Pengujian Organoleptis Sediaan <i>Buccal Film</i>	40
4.3 Hasil Pengujian Keseragaman Ketebalan <i>Buccal Film</i>	42
4.4 Hasil Pengujian Keseragaman Bobot <i>Buccal Film</i> Simvastatin	43
4.5 Hasil Pengujian Ketahanan Lipat.....	44
4.6 Hasil Pengujian pH permukaan <i>Film</i>	45
4.7 Hasil Pengujian Indeks Mengembang <i>Film</i>	46
4.8 Serapan Larutan Baku Simvastatin dalam Larutan Dapar pH 6,6	48
4.9 Hasil Penentuan <i>Recovery</i> Simvastatin dalam <i>Buccal Film</i> Simvastatin	50
4.10 Hasil Pengujian Pelepasan Simvastatin <i>In Vitro</i>	51
4.11 Hasil Perhitungan Efek Masing-masing Faktor dan Interaksinya pada Respon Pelepasan Simvastatin	53
4.12 Hasil Pengujian Kekuatan <i>Mucoadhesive Buccal Film In vitro</i>	54
4.13 Hasil Perhitungan Efek Masing-masing Faktor dan Interaksinya pada Respon Kekuatan <i>Mucoadhesive</i>	57
4.14 Solusi yang ditawarkan desain faktorial	59
4.15 Hasil Uji FTIR Simvastatin dan Formula Optimum <i>Film</i> Simvastatin.....	60

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Ketebalan <i>Film</i>	68
B. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot <i>Film</i>	69
C. Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Film</i>	69
D. Tabulasi Hasil Pengujian <i>Swelling Index</i>	70
E. Tabulasi Hasil Serapan Simvastatin dalam Dapar Fosfat pH 6,6±0,05 yang mengandung natrium dodesil sulfat 0,15% pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum.....	77
F. Hasil Perhitungan Kurva Baku Simvastatin dalam Dapar Fosfat pH 6,6±0,05 yang mengandung natrium dodesil sulfat 0,15%	78
G. Tabulasi Hasil Penentuan <i>Recovery</i> Simvastatin dalam Sediaan <i>Buccal Film</i> Simvastatin.....	79
H. Tabulasi Hasil Uji Pelepasan Simvastatin.....	82
I. Tabulasi Hasil Uji kekuatan <i>Mucoadhesive Buccal Film</i> Simvastatin.....	88
J. Analisa Data Menggunakan <i>Design Expert</i> versi 10.....	94
K. Hasil FTIR Formula Optimum <i>Buccal Film</i> Simvastatin	95
L. Dokumentasi.....	98
M. Sertifikat analisis simvastatin	102

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hiperlipidemia adalah peningkatan salah satu atau lebih kolesterol total, *Low Density Lipoprotein* (LDL), atau trigliserida, dan atau penurunan *High Density Lipoprotein* (HDL) (Dipiro *et al.*, 2008). Hiperlipidemia dapat diklasifikasikan berdasarkan penyebabnya yaitu hiperlipidemia primer, disebabkan oleh faktor genetik dan hiperlipidemia sekunder, disebabkan karena penyakit tertentu (diabetes melitus, gangguan tiroid, penyakit hepar, dan penyakit ginjal) dan obat (diuretik, β -bloker, esterogen, gestagen) (Staf Pengajar, 2009). Selain itu hiperlipidemia dapat dipengaruhi oleh makanan yang dikonsumsi seperti makanan kaya lemak jenuh dan kolesterol (Goodman dan Gilman, 2008).

Berdasarkan data WHO pada tahun 2008 sekitar 35,8% penduduk Indonesia memiliki kadar kolesterol lebih tinggi dari normal. Kadar kolesterol total yang ideal adalah 140-200 mg/dL (LIPI, 2009). Kadar kolesterol total lebih dari 200 mg/dL akan meningkatkan prevalensi penyakit jantung koroner (PJK), aterosklerosis, diabetes mellitus dan sindrom metabolik (Dipiro *et al.*, 2008). Hiperlipidemia menyertai lebih dari separuh kasus PJK di dunia dengan angka kematian 4 juta kematian per tahun (WHO, 2002).

Terapi awal untuk hiperlipidemia adalah perubahan gaya hidup dengan program olahraga teratur dan pengurangan berat badan jika diperlukan (Dipiro *et al.*, 2008), sementara terapi farmakologi antihiperlipidemia diantaranya resin asam empedu, niasin, inhibitor HMG-CoA reduktase, asam fibrat, dan ezetimibe (Sukandar *et al.*, 2010). Obat golongan inhibitor HMG-CoA reduktase, yang disebut juga statin adalah obat pilihan pertama karena merupakan monoterapi paling poten sebagai agen penurun LDL dengan biaya efektif. (Dipiro *et al.*, 2008).

Salah satu obat golongan statin adalah simvastatin. Mekanisme kerja simvastatin yaitu mengganggu konversi HMG-CoA menjadi mevalonate, tahap yang menentukan dalam biosintesis kolesterol *de novo*, dengan menghambat 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) reduktase. Penurunan sintesis LDL dan peningkatan katabolisme LDL dimediasi melalui reseptor LDL, menjadi prinsip kerja untuk efek penurunan lipid (Dipiro *et al.*, 2008). Simvastatin efektif dalam memodifikasi tingkat LDL, HDL, kolesterol total dan trigliserida. Simvastatin memiliki kemampuan lebih besar untuk menurunkan kadar LDL dan meningkatkan kadar HDL, serta memiliki beberapa indikasi yang lebih lengkap dibandingkan dengan obat golongan statin lainnya (Kumar *et al.*, 2014).

Simvastatin yang beredar di pasaran kebanyakan adalah produk konvensional peroral, namun rute administrasi peroral untuk obat simvastatin masih memiliki banyak kelemahan diantaranya mengalami metabolisme lintas pertama di hati yang menyebabkan bioavailabilitas oral yang sangat rendah yaitu 5% (Kumar *et al.*, 2014) dengan ikatan protein 95-98%, serta memiliki waktu paruh yang pendek yaitu 2 jam (Dipiro *et al.*, 2008). Menurut penelitian Essa dan Dwaikat (2015), pelepasan simvastatin murni hanya mencapai 10% dan menurut penelitian Reddy *et al* (2013), pelepasan kumulatif simvastatin pada salah satu tablet konvensional yang ada di pasaran adalah sebesar 40%.

Salah satu strategi untuk mengatasi hal tersebut yaitu pemberian simvastatin melalui rongga mulut dengan penghantaran obat secara *transmucosal* (efek sistemik) untuk mencapai pelepasan obat pada situs spesifik. Rute *transmucosal* memanfaatkan mukosa *sublingual* dan mukosa *buccal* sebagai situs penyerapan dengan dua tujuan terapi yang berbeda. Secara khusus, rute *sublingual* umumnya digunakan untuk penghantaran obat dengan permeabilitas mukosa yang tinggi dan digunakan dalam pengobatan gangguan akut sehingga menghasilkan onset yang cepat dan durasi yang pendek, sedangkan rute *buccal* umumnya digunakan dalam pengobatan gangguan kronis ketika diperlukan perpanjangan pelepasan bahan aktif (Kumar *et al.*, 2014).

Sistem penghantaran *buccal* merupakan suatu sistem penghantaran obat melalui mukosa *buccal*, obat diletakkan diantara gusi dan membran pipi bagian dalam. Kelebihan rute *buccal* yaitu dapat digunakan untuk penghantaran obat sistemik karena jaringannya tervascularisasi baik dan mukosanya relatif permeabel, dapat meningkatkan bioavailabilitas obat karena obat tidak terdegradasi dalam saluran cerna dan tidak mengalami metabolisme lintas pertama, dapat diterapkan pada pasien yang tidak kooperatif saat terapi dibutuhkan, mengurangi terjadinya fluktuasi, dapat digunakan untuk obat dengan waktu paruh dan rentang terapi pendek, mudah dihentikan apabila terjadi keracunan, dan mengurangi frekuensi pemberian obat sehingga meningkatkan kepatuhan pasien (Repka *et al.*, 2011).

Simvastatin biasanya dikonsumsi satu kali dalam sehari di malam hari, bertepatan dengan sintesis kolesterol yang mencapai puncaknya pada waktu antara tengah malam hingga pukul 3 pagi (Sweetman, 2009). Pemilihan rute administrasi *buccal* pada penelitian ini diharapkan dapat mengatasi masalah metabolisme lintas pertama yang tinggi dan bioavailabilitas yang sangat rendah pada simvastatin, sehingga simvastatin dapat lepas secara terkontrol dan mencapai konsentrasi maksimum tepat pada saat sintesis kolesterol berada pada *level* maksimal. Berdasarkan penelitian Mishra *et al* (2012); Tarai *et al* (2013); dan El-Maghraby dan Abdelzاهر (2015), simvastatin yang diformulasikan dengan penghantaran *buccal* dapat menghasilkan pelepasan obat hingga lebih dari 90%.

Absorpsi yang optimal diperlukan pada penghantaran obat secara *buccal* agar jumlah zat aktif yang masuk ke sirkulasi sistemik berada pada dosis terapi. Hal ini dapat dicapai bila sediaan obat memiliki waktu kontak yang baik dengan mukosa *buccal*, yaitu dengan cara memformulasikan obat menjadi bentuk sediaan yang bersifat *mucoadhesive*. Bentuk sediaan *mucoadhesive* untuk penghantaran *buccal* simvastatin antara lain gel adhesif, *film* adhesif dan tablet adhesif. Bentuk sediaan *mucoadhesive* selain *film* masih memiliki keterbatasan seperti tablet *buccal* yang memiliki ketebalan lebih besar daripada *film*, hal ini akan memberikan rasa tidak nyaman pada pasien, sementara sediaan gel dapat hilang dengan adanya saliva,

sehingga mengakibatkan absorpsi yang tidak maksimum. Sediaan *mucoadhesive buccal film* diharapkan dapat mengatasi masalah ketidaknyamanan penggunaan pada pasien karena bentuknya yang tipis, lebih ringan, dan lebih fleksibel dibandingkan lainnya (Repka *et al.*, 2011).

Mucoadhesive buccal film memerlukan polimer yang bersifat *mucoadhesive* dan memiliki sifat mekanik yang baik (kuat dan lentur) untuk menghasilkan *mucoadhesive buccal film* yang baik. Polimer berfungsi untuk mengontrol kecepatan pelepasan obat dari sediaan (Yener *et al.*, 2010). Adapun beberapa polimer *mucoadhesive* diantaranya hidroksipropil metilselulosa (HPMC), hidroksipropil selulosa (HPC), dan polivinilpirolidon (PVP) (Salamat-Miller *et al.*, 2005). Pada penelitian ini digunakan kombinasi polimer HPC dan PVP dalam sediaan *buccal film* simvastatin. Pemilihan penggunaan polimer HPC karena HPC menghasilkan pelepasan obat yang maksimum dan kekuatan *mucoadhesive* yang besar (Patel *et al.*, 2011). Alasan pemilihan PVP karena PVP dapat meningkatkan kekuatan dan waktu *mucoadhesive*, serta meningkatkan kecepatan pelepasan (El-Maghraby *et al.*, 2015). Efek ini dapat dikaitkan dengan kemampuan PVP untuk meningkatkan pembasahan dan penetrasi air ke dalam *film* (Koland *et al.*, 2012). Berdasarkan penelitian Charyulu (2013) dan Patel *et al.* (2015), penggunaan kombinasi polimer HPC dan PVP menghasilkan pelepasan obat yang besar yaitu lebih dari 90% dengan kekuatan *mucoadhesive* yang besar.

Pada penelitian ini sediaan *buccal film* dipreparasi dengan metode penguapan pelarut (*solvent casting*), yaitu bahan obat dan polimer dilarutkan dalam pelarut yang sesuai (Salamat-Miller *et al.*, 2005). Alasan pemilihan metode ini karena mudah dan sederhana dibandingkan dengan metode yang lain, serta menghasilkan karakteristik fisik *film* yang baik (El-Maghraby dan Abdelzaher, 2015).

Pada penelitian ini dilakukan optimasi komposisi terbaik dari kombinasi polimer HPC dan PVP dengan metode desain faktorial. Metode ini dapat melihat efek konsentrasi setiap polimer dan interaksi kedua polimer terhadap pelepasan simvastatin dan kekuatan *mucoadhesive* sediaan *buccal film* simvastatin. Evaluasi

sediaan *buccal film* simvastatin yang lainnya antara lain pengujian organoleptis, keseragaman bobot, keseragaman ketebalan, ketahanan lipat, *recovery* simvastatin, pH permukaan, *swelling index*, waktu *mucoadhesive* dan FTIR.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh komposisi polimer HPC dan PVP terhadap pelepasan simvastatin dalam sediaan *buccal film* simvastatin dengan rancangan formula Desain Faktorial?
2. Bagaimana pengaruh komposisi polimer HPC dan PVP terhadap kekuatan *mucoadhesive* sediaan *buccal film* simvastatin dengan rancangan formula Desain Faktorial?
3. Berapakah komposisi optimum kombinasi polimer HPC dan PVP pada sediaan *buccal film* simvastatin dengan rancangan formula Desain Faktorial?
4. Bagaimanakah karakteristik formula optimum *buccal film* yang dihasilkan berdasarkan uji FTIR dan Uji waktu tinggal *mucoadhesive in vitro*?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh komposisi polimer HPC dan PVP terhadap pelepasan simvastatin dalam sediaan *buccal film* simvastatin dengan rancangan formula Desain Faktorial.
2. Mengetahui pengaruh komposisi polimer HPC dan PVP terhadap kekuatan *mucoadhesive* sediaan *buccal film* simvastatin dengan rancangan formula Desain Faktorial.
3. Mengetahui komposisi optimum dari kombinasi polimer HPC dan PVP dalam sediaan *buccal film* simvastatin dengan rancangan formula Desain Faktorial.
4. Mengetahui karakteristik formula optimum *buccal film* yang dihasilkan berdasarkan uji FTIR dan Uji waktu tinggal *mucoadhesive in vitro*

1.4 Manfaat Penelitian

Dari hasil penelitian ini diharapkan diperoleh suatu data ilmiah mengenai komposisi optimum polimer HPC dan PVP dalam sediaan *buccal film* simvastatin dengan rancangan formula Desain Faktorial sehingga dapat digunakan sebagai dasar pengembangan formulasi *buccal film* simvastatin yang selanjutnya.



BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

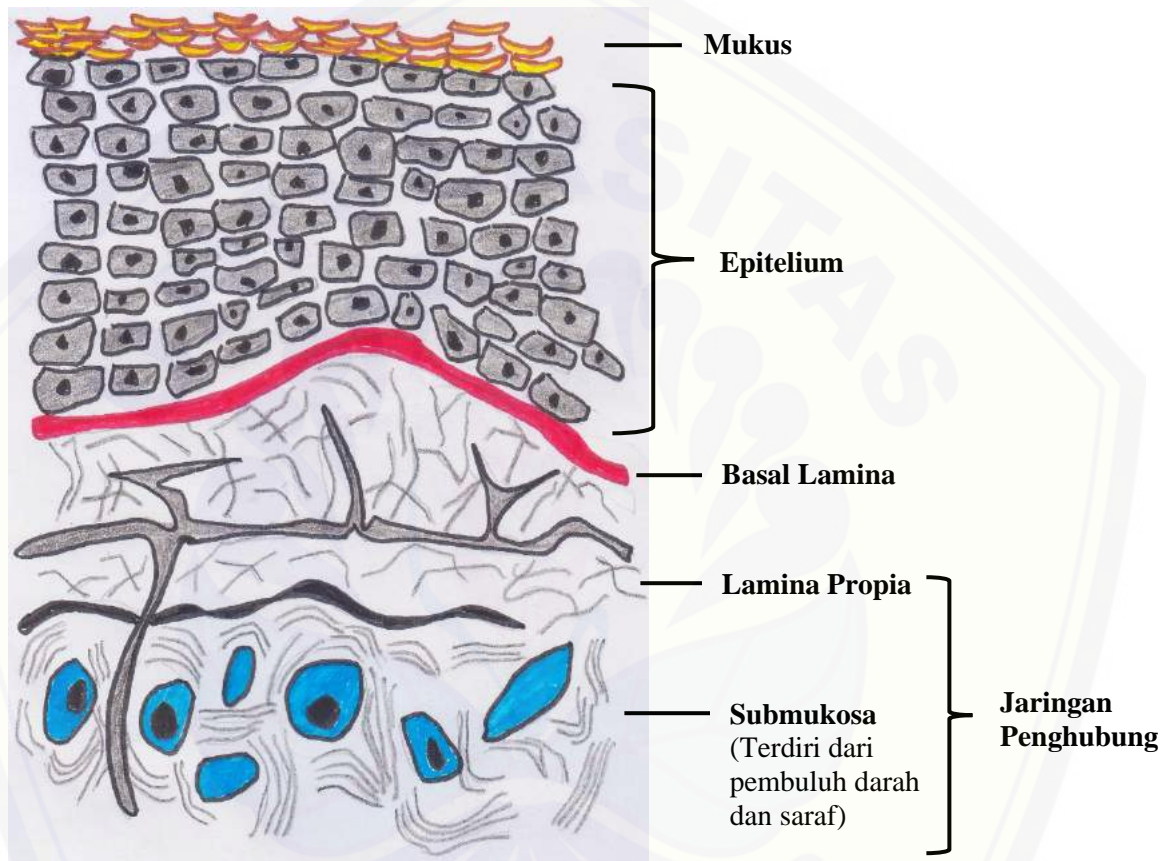
2.1 Tinjauan Membran Mukosa Mulut dan *Buccal*

2.1.1 Membran Mukosa Mulut dan *Buccal*

Membran mukosa mempunyai permukaan yang lembab yang terbentang pada dinding organ saluran pencernaan dan pernapasan, bagian dalam mata, nasal, rongga mulut dan organ genital (Punitha dan Girish, 2010). Ada tiga tipe mukosa mulut yaitu, *masticatory*, *lining*, dan mukosa spesial. Mukosa *masticatory* menutupi gingiva dan palatal. Mukosa ini menekan epitelium yang berkeratinin ke jaringan dibawahnya dengan bantuan jaringan kolagen penghubung yang dapat menahan abrasi dan gaya tekan dari proses mengunyah. *Lining* mukosa menutupi semua area kecuali permukaan dorsal lidah dan ditutupi oleh epitelium nonkeratinasi sehingga lebih permeabel. Mukosa ini dapat berubah elastis dan dapat meregang untuk membantu berbicara dan mengunyah. Mukosa spesial yang berada di belakang lidah merupakan gabungan *masticatory* dan *lining* mukosa yang terdiri dari sebagian mukosa berkeratin dan sebagian mukosa nonkeratin (Kellaway *et al.*, 2003).

Mukosa mulut terdiri dari epitelium yang ditutupi mukus dan terdiri dari stratum distendum, stratum filamentosum, stratum suprabasale dan stratum basale (Mathiowitz, 1999). Epitelium bisa terdiri dari lapisan tunggal (*single layer*) yang terdapat pada lambung, usus kecil dan usus besar serta bronkus, ataupun lapisan ganda (*multiple layer*) seperti pada esofagus dan vagina. Lapisan paling atas terdiri dari *goblet* sel yang mensekresikan mukus ke permukaan epitelium. Permukaan lembab pada jaringan mukosa adalah akibat adanya mukus yang berlendir, kental dan terdiri dari glikoprotein, lipid, garam inorganik, dan lebih dari 95% air (Punitha dan Girish, 2010). Di bawah epitelium terdapat basal lamina, lamina propia dan submukosa. Epitelium memberikan barrier mekanis yang dapat melindungi jaringan di bawahnya, lamina propia bertindak sebagai penahan mekanis dan juga membawa

pembuluh darah dan sel saraf (Mathiowitz, 1999). Tebal lapisan mukus bervariasi pada tiap – tiap jaringan mukosa, biasanya antara 50 – 500 μm pada saluran cerna dan kurang 1 μm pada rongga mulut (Punitha dan Girish, 2010). Struktur membran mukosa mulut dapat dilihat pada Gambar 2.1.



Gambar 2.1 Struktur membran mukosa mulut (Rao *et al.*, 2013)

Buccal adalah bagian dari mulut yang membatasi secara anterior dan lateral antara bibir dan pipi, secara posterior dan medial (tengah) antara gigi dan gusi serta di atas dan di bawah dari mukosa yang terbentang antara mulut, pipi dan gusi. Pembuluh arteri maksilaris mengedarkan darah ke mukosa *buccal* dan darah mengalir lebih cepat dan lebih banyak (2.4 mL/min/cm²) dari pada daerah sublingual, gingival dan palatal, sehingga memfasilitasi difusi pasif molekul obat melewati mukosa. Tebal dari mukosa *buccal* antara 500 – 800 μm dan memiliki tekstur yang kasar, yang

cocok untuk sistem penghantaran obat yang bersifat retensif. Pergantian epitelium *buccal* antara 5 – 6 hari (Punitha dan Girish, 2010).

2.1.2 Saliva dan Mukus

Saliva diproduksi paling banyak 750 mL setiap harinya dengan 60 % dari kelenjar submandibular, 30 % dari kelenjar parotids, kurang dari 5% dari kelenjar sublingual dan sekitar 6% dari kelenjar saliva kecil yang terdapat di bawah epitelium mukosa mulut. Saliva mempunyai pH sekitar 6,5 – 7,5 yang berfungsi sebagai buffer untuk sistem bikarbonat dan mengurangi batas buffer fosfat dan buffer protein. Tebal lapisan saliva kira – kira 0,07 – 0,10 mm dan musin yang terdapat pada saliva memungkinkan adanya pengikatan sistem penghantaran obat dengan pengembangan polimer *mucoadhesive*. Penggabungan interfisial antara polimer dan musin memberikan ikatan dan retensi sediaan pada tempat penghantaran. Komponen utama dari sekresi mukus adalah musin yang larut yang bergabung untuk membentuk oligomer musin. Struktur ini mempunyai bentuk yang viskoelastis dan berminyak. Musin saliva punya fungsi perlindungan termasuk diantaranya pembentukan barier permeabel epitelium, meminyaki permukaan jaringan dan perubahan kolonisasi mikroorganisme mulut (Kellaway *et al.*, 2003).

Glikoprotein merupakan komponen yang penting pada mukus dan bertanggung jawab atas sifat bentuk berlendir, kohesi dan antiadhesif. Walaupun tergantung dari bagian tubuh mana yang mensekresikan mukus, biasanya glikoprotein mempunyai struktur yang sama. Glikoprotein biasanya mempunyai tiga cabang yang terhubung secara dimensional. Rantai polipeptida terdiri dari 800 – 4500 residu asam amino dan dikarakterisasi dengan dua tipe area, yaitu area terglykosilasi kuat dan area terglykosilasi lemah. Glykosilasi meningkatkan resistensi molekul terhadap hidrolisis proteolisis. Terminal dari glikoprotein (C- dan N-) merupakan daerah yang mengandung 10 % sistein. Daerah inilah yang bertanggung jawab terhadap terbentuk ikatan disulfida pada oligomer musin. Sekuen oligosakarida melekat pada 63% inti protein sehingga lebih dari 200 ikatan karbohidrat / molekul glikoprotein. Rantai

samping polisakarida biasanya berakhir pada fukosa atau asam sialat (asam N-asetilneuraminat, $pK_a = 2,6$) sehingga glikoprotein bermuatan negatif pada pH fisiologis tubuh (Punitha dan Girish, 2010).

Saliva dan mukus penting untuk membantu absorpsi obat, yaitu dengan alasan sebagai berikut (Mc. Elay dan Hughes, 2007):

1. Permeasi obat melewati membran bermukus terjadi lebih mudah dibandingkan dengan membran tanpa mukus.
2. Obat yang dihantarkan lewat *buccal* pada umumnya merupakan sediaan padat sehingga obat perlu didisolusikan di saliva terlebih dahulu sebelum diabsorpsi melewati mukosa mulut.

2.2 Sistem Penghantaran Obat *Buccal*

Penghantaran obat melalui *buccal* adalah penghantaran melalui mukosa *buccal*, yang terletak di sepanjang pipi, untuk mencapai sirkulasi sistemik. Mukosa *buccal* kurang permeabel jika dibandingkan dengan mukosa sublingual dan biasanya kurang bisa mencapai absorpsi obat dalam waktu cepat ataupun mencapai bioavailabilitas yang bagus, namun lebih permeabel jika dibandingkan dengan kulit ataupun sistem penghantaran lainnya. Membran lipid pada mukosa mulut menahan masuknya makromolekul sehingga molekul – molekul kecil yang tidak terionisasi dapat melintasi membran ini dengan mudah (Mathiowitz, 1999).

Mekanisme melintasnya obat melintasi membran lipid biologis diantaranya adalah difusi pasif, difusi terfasilitasi, transport aktif dan pinositosis. Mekanisme penghantaran obat pada mukosa *buccal* adalah difusi pasif yang melibatkan perpindahan dari zat terlarut dari konsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah pada jaringan *buccal*. Absorpsi obat dari rongga mulut tidak sama dengan masuknya obat secara langsung ke sirkulasi sistemik karena obat seperti di simpan dalam membran *buccal* atau lebih dikenal dengan efek reservoir *buccal* (Mc. Elay dan Hughes, 2007).

Dua jalur lainnya untuk melintasi mukosa *buccal* adalah melalui jalur transelular (jalan masuk obat melintasi sel mukosa *buccal*) dan jalur paraselular (jalan

masuk obat melewati tautan interselular mukosa). Koefisien permeabilitas untuk mukosa mulut antara $1 \times 10^{-5} - 2 \times 10^{-9}$ cm/s. Transport masuk obat melewati mukosa mulut dapat dipelajari dengan teknik mikroskopis dengan fluoresensi, autoradiografi dan prosedur *confocal laser scanning microscopic* (Mitra *et al.*, 2007).

Hal – hal yang mempengaruhi molekul obat melewati mukosa *buccal* adalah sebagai berikut ini (Mitra *et al.*, 2007):

1. Ukuran molekul, untuk senyawa hidrofilik hal – hal seperti berat molekul dan ukuran molekul yang meningkat, akan mengurangi permeabilitas obat. Molekul dengan berat yang kecil (BM < 100 kDa) dapat dengan mudah melewati mukosa *buccal*.
2. Kelarutan dalam lipid, untuk senyawa yang tidak terionisasi, seperti lipofilisitas yang meningkat, permeabilitas obat juga akan meningkat.
3. Ionisasi, untuk obat – obat yang terionisasi, permeasi maksimal obat terjadi pada pH obat terionisasi paling sedikit, misalkan pada pH obat berbentuk tidak terion.

Sistem penghantaran obat *buccal mucoadhesive* memiliki sifat antara lain (Mitra *et al.*, 2007):

1. Nyaman dan tidak menonjol terlalu jelas pada tempat aplikasi.
2. Tidak cocok untuk obat yang berasa pahit.
3. Lebih baik untuk obat – obat yang dilepaskan secara perlahan.
4. Menggunakan eksipien yang tidak mengiritasi ataupun merusak mukosa mulut.

Ukuran sediaan bervariasi tergantung dari formulasi, misalkan tablet *buccal* memiliki ukuran diameter paling besar 5 – 8 mm dan *buccal film* memiliki luas 10 – 15 cm². *Mucoadhesive buccal film* dengan luas area 1-3 cm² biasanya digunakan. Ini dapat menjelaskan bahwa jumlah obat yang dapat dihantarkan melintasi mukosa *buccal* untuk luas area 2 cm² adalah 10 – 20 mg setiap harinya. Bentuk sediaan juga bervariasi, meskipun biasanya menggunakan bentuk bulat lonjong. Durasi maksimal dari retensi dan absorpsi obat *buccal* biasanya 4 – 6 jam karena makanan dan cairan dapat memindahkan sediaan yang digunakan (Mitra *et al.*, 2007).

2.2.1 Karakteristik Ideal Sistem *Buccoadhesive*

Sistem *buccoadhesive* ideal sebaiknya memiliki karakteristik yaitu memiliki pelekatan yang baik terhadap mukosa *buccal* dan kekuatan mekanik yang cukup, pelepasan obat terkendali, memfasilitasi laju dan memperpanjang absorpsi obat, dapat diterima dan meningkatkan kepatuhan pasien, tidak mengganggu fungsi normal seperti berbicara, makan, dan minum, pelepasan obat searah menuju mukosa, tidak menyebabkan perkembangan infeksi sekunder seperti karies gigi, aman secara lokal maupun sistemik, memiliki ketahanan yang tinggi terhadap aksi saliva (Verma *et al.*, 2011).

2.2.2 Keuntungan Penghantaran Obat Secara *Buccal*

Keuntungan penghantaran obat secara *buccal* meliputi:

1. Perpanjangan waktu tinggal sediaan pada lokasi absorpsi
2. Peningkatan absorpsi dan efikasi terapeutik obat
3. Aksesibilitas sangat mudah dan absorpsi terjadi cepat karena suplai darah dan aliran darah baik
4. Peningkatan bioavailabilitas karena obat tidak mengalami metabolisme lintas pertama
5. Menghindari degradasi obat pada saluran cerna sehingga dapat menghantarkan obat dengan bioavailabilitas buruk via rute oral, misalnya obat yang tidak stabil terhadap asam lambung atau dirusak secara enzimatik atau kondisi basa pada usus
6. Pengurangan efek samping terkait dosis dapat ditekan karena lokalisasi zat aktif pada area yang sakit
7. Memperbaiki kepatuhan pasien karena kemudahan administrasi obat
8. Dapat untuk penghantaran *sustained release*
9. Onset aksi relatif cepat dicapai dan formulasi dapat segera dihilangkan bila ingin dihentikan.

10. Mual dan muntah dapat dihindari
11. Dapat digunakan pada pasien yang tidak sadar atau dalam kondisi tidak kooperatif
12. Menyediakan rute alternatif untuk penghantaran beragam hormon, analgesic narkotik, steroid, enzim, agen kardiovaskuler.
13. Memungkinkan modifikasi lokal permeabilitas jaringan, penghambatan aktivitas protease dan reduksi dalam respon imunogenik. Jadi, penghantaran agen terapeutik seperti peptida, protein, dan spesies terionisasi dapat dilakukan dengan mudah (Saurabh *et al.*, 2011; Gandhi *et al.*, 2011; dan Verma *et al.*, 2011).

2.2.3 Kerugian Penghantaran Secara *Buccal*

Kerugian penghantaran melalui rute *buccal* adalah sebagai berikut:

1. Membran *buccal* memiliki permeabilitas yang lebih rendah dibandingkan membran sublingual
2. Luas permukaan absorpsi terbatas. Rongga mulut memiliki total luas permukaan 170cm² untuk absorpsi obat, hanya 50cm² yang merupakan jaringan tidak terkeratinisasi, sepanjang membran *buccal*
3. Saliva yang disekresikan terus menerus (0,5 – 2 L/hari), dapat mendilusikan obat
4. Penelanan saliva dapat menyebabkan kehilangan obat yang terlarut atau tersuspensi pada sediaan obat tanpa disengaja
5. Makan dan minum tidak diperbolehkan
6. Hanya obat dengan dosis kecil yang dapat dihantarkan
7. Obat yang mengiritasi mukosa atau memiliki rasa pahit/tidak enak/bau tidak enak tidak dapat dihantarkan dengan rute ini
8. Obat yang tidak stabil pada pH *buccal* tidak dapat dihantarkan (Saurabh *et al.*, 2011; Sharathchandra, 2011).

2.2.4 Syarat Obat untuk Sistem Penghantaran Obat secara *Buccal*

Dalam sistem penghantaran obat *buccal*, kriteria obat yang ideal adalah sebagai berikut:

1. Bobot molekul antara 200 – 500 Da
2. Obat stabil pada pH *buccal* (5.6 – 7)
3. Obat berasa enak dan tidak berbau
4. Obat diabsorpsi dengan difusi pasif (Sharathchandra, 2011).

2.3 *Mucoadhesive*

2.3.1 Sistem *Bioadhesive*

Bioadhesive dapat diartikan sebagai kondisi dua material, salah satunya adalah jaringan biologi, saling menempel antara satu sama lainnya untuk beberapa waktu yang disebabkan adanya gaya antar muka. Jika material tersebut berikatan dengan mukosa atau lapisan mukus, maka fenomena ini dikenal sebagai *mucoadhesive* (Carvalho *et al.*, 2010). Formulasi *bioadhesive* menggunakan polimer sebagai komponen perekat (adhesif). Formulasi ini biasanya dapat larut air dan bila dalam bentuk kering dapat menarik air dari permukaan biologi dan perpindahan air ini menuntun terjadinya interaksi yang kuat. Polimer ini juga membentuk bentuk cairan yang kental ketika terhidrasi oleh air yang meningkatkan waktu retensinya pada permukaan mukosa. Polimer *bioadhesive* harus mempunyai sifat fisikokimia tertentu seperti hidrofilitas, gugus pembentuk ikatan hidrogen, fleksibilitas untuk interpenetrasi dengan mukus dan jaringan epitelium, dan mempunyai sifat viskoelastik (Punitha dan Girish, 2010).

Karakteristik ideal polimer *bioadhesive* untuk penghantaran *buccal* diantaranya (Punitha dan Girish, 2010):

1. Polimer dan hasil degradasinya tidak toksik, tidak mengiritasi dan bebas dari pengotor yang dapat larut
2. Mampu menyebar, terbasahi, mengembang, terlarut dan memiliki sifat biodegradasi

3. Memiliki sifat biokompatibel dan viskoelastik
4. Memiliki sifat dapat melekat pada mukosa *buccal*
5. Polimer yang mudah didapat dan harganya tidak terlalu mahal
6. Mempunyai sifat *bioadhesive* dalam bentuk kering ataupun cair
7. Mempunyai berat molekul yang optimum

Faktor yang dapat mempengaruhi karakteristik sifat *bioadhesive* antara lain sebagai berikut (Mitra *et al.*, 2007):

1. Berat molekul dan konformasi polimer

Kekuatan pelekatan polimer meningkat dengan meningkatnya berat molekul melebihi 100.000 kDa. Molekul harus mempunyai lengan yang kuat untuk memungkinkan penetrasi rantai ke lapisan mukus.

2. Densitas taut – silang polimer

Kekuatan *mucoadhesive* menurun dengan meningkatnya tautan silang karena menurunkan koefisien difusi polimer serta fleksibilitas dan mobilitas rantai polimer.

3. Muatan dan ionisasi polimer

Polimer anionik lebih efisien daripada polimer kationik dan polimer yang tidak bermuatan untuk daya lekat dan toksisitas. Selain itu, polimer dengan gugus karboksil lebih dipilih daripada polimer dengan gugus sulfat.

4. Konsentrasi polimer

Konsentrasi polimer yang terlalu tinggi akan mengurangi sifat *bioadhesive*. Molekul akan menggulung dan lebih sukar larut sehingga akan mengurangi interpenetrasi rantai polimer ke lapisan mukus.

5. pH medium

Pengaruh pH medium adalah dapat mempengaruhi muatan pada permukaan mukus dan polimer. Jumlah muatan bervariasi tergantung pH yang dapat menyebabkan disosiasi pada gugus karbohidrat dan asam amino.

6. Hidrasi polimer

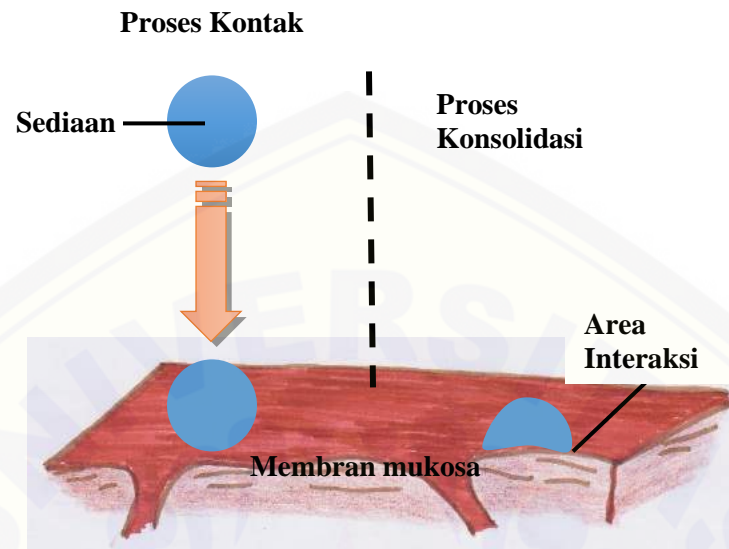
Aktivitas air yang tinggi akan menyebabkan hidrasi polimer *mucoadhesive* untuk membuka lokasi *bioadhesive* untuk membentuk ikatan sekunder, untuk

memperluas gel sehingga membentuk ukuran inti yang cukup dan untuk dapat menggerakkan rantai polimer berpenetrasi. Derajat hidrasi yang terlalu besar akan menurunkan kekuatan adhesif.

2.3.2 Mekanisme *Mucoadhesive*

Secara umum mekanisme *mucoadhesive* dapat dibagi menjadi dua langkah, yaitu tahap kontak dan tahap konsolidasi. Tahap kontak biasanya terjadi antara polimer *mucoadhesive* dan membran mukosa. Dengan menyebar dan mengembangnya sediaan maka akan terjadi kontak yang lebih kuat terhadap lapisan mukus. Pada tahap konsolidasi, polimer *mucoadhesive* diaktifkan dengan adanya kelembaban. Kelembaban melenturkan sistem sehingga memudahkan molekul terbebas dan dapat berikatan secara Van der Waals dan ikatan hydrogen (Carvalho *et al.*, 2010). Tahap pada proses *mucoadhesive* dapat dilihat pada Gambar 2.2.

Ada dua teori yang menjelaskan tahap konsolidasi, yaitu teori difusi dan teori dehidrasi. Berdasarkan teori difusi, molekul *mucoadhesive* dan glikoprotein mukus saling berinteraksi dengan adanya interpenetrasi ikatan dan membentuk ikatan sekunder. Dengan kata lain, sediaan *mucoadhesive* akan mengalami interaksi kimia dan mekanis. Berdasarkan teori dehidrasi, bahan *mucoadhesive* akan mengalami dehidrasi ketika kontak dengan mukus sebagai akibat dari perbedaan tekanan osmotik. Perbedaan gradient konsentrasi ini menyebabkan air berpindah dari mukus ke sediaan sampai keseimbangan osmotik tercapai. Proses ini menyebabkan terjadinya pencampuran sediaan dan mukus yang meningkatkan waktu kontak dengan membran mukosa (Carvalho *et al.*, 2010).



Gambar 2.2 Tahap pada proses *mucoadhesive* (Rao *et al.*, 2013)

Mekanisme pelekatan polimer *mucoadhesive* dapat dijelaskan dengan berbagai teori, diantaranya adalah sebagai berikut (Carvalho *et al.*, 2010; Punitha dan Girish, 2010):

1. Teori Elektronik

Teori elektronik didasari oleh anggapan bahwa bahan *mucoadhesive* dan mukus mempunyai struktur elektronik yang berlawanan. Ketika terjadi kontak antara keduanya maka akan terjadi perpindahan elektron yang menyebabkan terbentuknya lapisan ganda dari elektronik bermuatan pada antar muka keduanya.

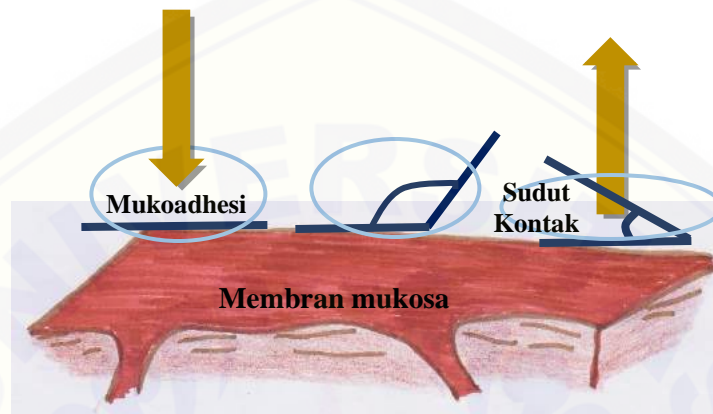
2. Teori Adsorpsi

Berdasarkan teori adsorpsi, polimer *mucoadhesive* melekat pada mucus melalui interaksi kimia sekunder, misalnya ikatan Van der Waals, ikatan hidrogen, gaya tarik elektrostatis atau interaksi hidrofobik.

3. Teori Pembasahan

Teori pembasahan biasanya berlaku untuk sediaan cair yang mempunyai afinitas untuk dapat menyebar pada permukaan mukosa. Afinitas ini dapat dilihat

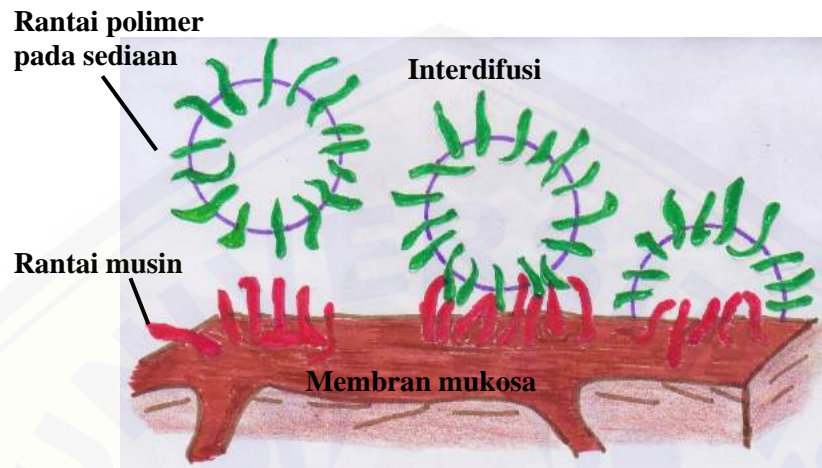
dengan teknik pengukuran, misalkan melalui sudut kontak, dimana sudut kontak yang lebih kecil mengidentifikasi afinitas yang lebih besar. Teori pembasahan dapat dilihat pada Gambar 2.3.



Gambar 2.3 Teori Pembasahan (Rao *et al.*, 2013)

4. Teori Difusi

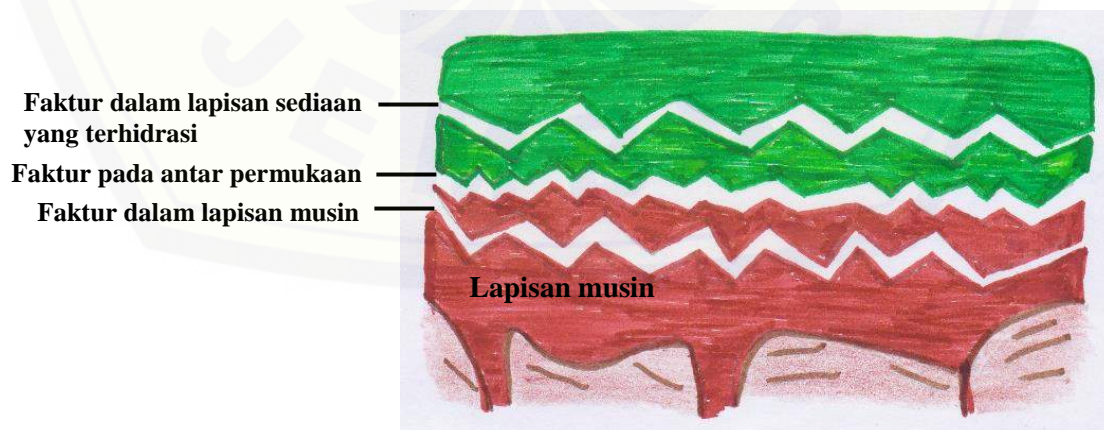
Teori difusi menggambarkan bahwa interpenetrasi rantai polimer dan mukus menghasilkan ikatan adhesif semi permanent sehingga gaya adhesi akan meningkat dengan peningkatan derajat penetrasi rantai polimer. Laju penetrasi ini tergantung pada koefisien difusi, fleksibilitas dan sifat dasar rantai polimer *mucoadhesive*, mobilitas dan waktu kontak. Interaksi sekunder antara polimer *mucoadhesive* dengan mukus dapat dilihat pada Gambar 2.4.



Gambar 2.4 Interaksi sekunder antara polimer *mucoadhesive* dengan mukus (Rao *et al.*, 2013)

5. Teori Fraktur

Teori ini menganalisis gaya yang diperlukan untuk memisahkan dua permukaan yang melekat. Teori ini menjelaskan tentang tekanan pada polimer untuk melepaskan dari mukus untuk mendapatkan kekuatan ikatan adhesif. Teori ini biasanya berlaku pada bahan *bioadhesive* yang bersifat kaku atau semi kaku yang tidak dapat melakukan penetrasi rantai polimer ke lapisan mukus. Terjadinya fraktur selama *mucoadhesive* dapat dilihat pada Gambar 2.5.



Gambar 2.5 Terjadinya fraktur selama *mucoadhesive* (Rao *et al.*, 2013)

6. Teori Mekanik

Teori mekanik berdasarkan pada adhesi untuk mengisi permukaan yang tidak rata dengan cairan polimer *mucoadhesive*. Di samping itu, ketidakrataannya meningkatkan daerah antar muka yang dapat berinteraksi.

2.4 Metode Pembuatan *Film*

Satu atau kombinasi dari proses berikut digunakan untuk membuat *film* : *solvent casting*, *hot-melt extrusion*, *solid dispersion extrusion*, *rolling method* (Malke *et al.*, 2010).

1. *Solvent Casting*

Film lebih sering dibuat dengan metode *solvent-casting*, komposisi yang larut air dilarutkan untuk menghasilkan larutan viskos yang jernih. Zat aktif dan agen lainnya dilarutkan dalam sejumlah kecil pelarutnya dan dikombinasikan menjadi larutan *bulk*. Campuran ini ditambahkan ke dalam larutan viskos berair. Udara yang terperangkap dipindahkan dengan vakum. Larutan yang dihasilkan dicetak sebagai *film* dan dibiarkan mengering, kemudian dipotong-potong menjadi lembaran dengan ukuran yang diinginkan. Hidrokoloid larut air yang digunakan untuk preparasi *film* adalah hidroksipropilmetil selulosa (HPMC), hidroksipropil selulosa (HPC), pullulan, natrium alginat, pektin dan karboksimetil selulosa (CMC).

2. *Hot Melt Extrusion*

Hot melt extrusion (HME) umum digunakan untuk membuat granul, tablet *sustained release*, sistem penghantaran obat *transdermal* dan *transmucosal*. *Film* yang diproses dengan teknik ini melibatkan pembentukan polimer menjadi *film* dengan proses pemanasan. Campuran pembawa obat diisikan ke dalam *hopper* dan dicampur dan dilelehkan dengan ekstruder. *Die* akan membentuk lelehan menjadi bentuk *film* yang diinginkan. *Hot-melt extrusion* meliputi pencampuran pembawa obat pada suhu lebih rendah dan waktu tinggal lebih singkat (<2 menit), ketiadaan pelarut organik, produk buangan minimum, kontrol parameter operasi yang baik, dapat untuk operasi berkelanjutan dan *scale up*.

3. *Solid Dispersion Extrusion*

Dispersi padat mengacu pada dispersi satu atau lebih zat aktif dalam pembawa inert dengan adanya polimer hidrofilik amorf dan juga menggunakan metode seperti ekstrusi leleh. Obat dilarutkan dalam cairan pelarut yang sesuai dan kemudian larutan ini diinkorporasikan ke dalam lelehan polietilenglikol. Pelarut terpilih atau obat terlarut tidak bercampur dengan lelehan polietilenglikol. Bentuk polimorf obat dalam dispersi padat dipengaruhi pelarut cair yang digunakan.

4. *Rolling Method*

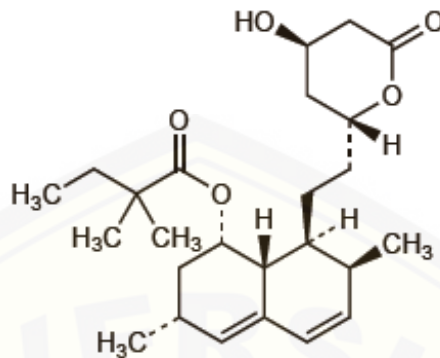
Film disiapkan dengan preparasi *pre-mix*, lalu ditambahkan zat aktif. *Premix* atau *master batch* meliputi polimer pembentuk *film*, pelarut polar, dan zat tambahan lain kecuali zat aktif ke dalam tangki *master batch feed*. Sejumlah obat yang diperlukan ditambahkan ke dalam *mixer* melalui bukaan pada tiap *mixer*. Setelah obat diaduk homogen bersama *pre-mix* selama beberapa waktu, sejumlah tertentu matriks campuran disalurkan ke pan melalui pompa metering kedua. *Roller metering* menentukan ketebalan *film*. *Film* terbentuk dan dibawa dengan *support roller*. *Film* basah kemudian dikeringkan dengan *bottom drying*.

2.5 Tinjauan Bahan Penelitian

2.5.1 Simvastatin

a. Sifat fisikokimia simvastatin

Simvastatin memiliki nama kimia (1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8*aR*)-1,2,3,7,8,8*a*-Heksahidro - 3,7-dimetil-8-{2-[(2*R*,4*R*)-tetrahidro-4-hidroksi-6-oxo-2*H*-pyran-2-yl]etil}-1-naftil 2,2-dimetilbutirat (Sweetman, 2009), dengan rumus molekul C₂₅H₃₈O₅, berat molekul 418,6 g/mol. Simvastatin memiliki titik lebur 135⁰C sampai 138⁰C. Simvastatin merupakan serbuk kristal putih, tidak larut dalam air, n-heksana, dan asam klorida tetapi larut dalam kloroform, dimetil sulfoksida, metanol, etanol, polietilen glikol, NaOH, dan propilen glikol (Moffat *et al.*, 2004). Struktur simvastatin dapat dilihat pada Gambar 2.6.



Gambar 2.6 Struktur simvastatin (Sweetman, 2009)

b. Mekanisme kerja

Simvastatin merupakan senyawa yang diisolasi dari jamur *Penicillium citrinum*, senyawa ini memiliki struktur yang mirip dengan HMG-CoA reduktase. Simvastatin bekerja dengan cara menghambat HMG-CoA reduktase secara kompetitif pada proses sintesis kolesterol di hati. Simvastatin akan menghambat HMG-CoA reduktase mengubah asetil-CoA menjadi asam mevalonat (Witztum, 1996). Simvastatin jelas menginduksi suatu peningkatan reseptor LDL dengan afinitas tinggi. Efek tersebut meningkatkan kecepatan ekstraksi LDL oleh hati, sehingga mengurangi simpanan LDL plasma (Katzung, 2002). Simvastatin berdaya menurunkan kadar LDL (*Low Density Lipoprotein*) dan kolesterol total dalam 2-4 minggu. Kadar VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*) dan trigliserida juga dapat diturunkan, sedangkan HDL (*High Density Lipoprotein*) dinaikkan sedikit (Tan dan Rahardja, 2007).

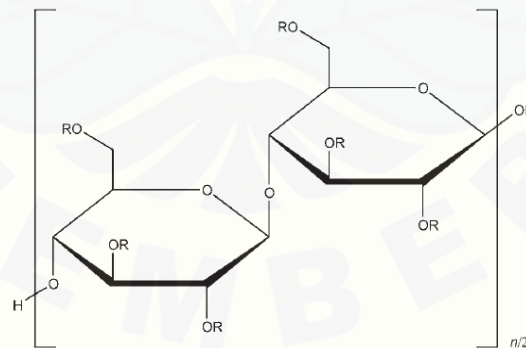
Simvastatin merupakan *prodrug* dalam bentuk laktone yang harus dihidrolisis terlebih dulu menjadi bentuk aktifnya yaitu asam β -hidroksi di hati, lebih dari 95% hasil hidrolisisnya akan berikatan dengan protein plasma. Konsentrasi obat bebas di dalam sirkulasi sistemik sangat rendah yaitu kurang dari 5%, dan memiliki waktu paruh 2 jam. Sebagian besar obat diekskresi melalui hati. Dosis awal pemberian obat adalah sebesar 5-10 mg/hari, dengan dosis maksimal 80 mg/hari. Pemberian obat dilakukan pada malam hari (Witztum, 1996).

c. Efek samping

Efek samping dari pemakaian Simvastatin adalah miopati. Insiden terjadinya miopati cukup rendah (<1%). Akan tetapi, pada pasien dengan risiko tinggi terhadap gangguan otot, pemberian simvastatin harus diperhatikan (Suyatna dan Tony, 1995). Wanita hamil tidak boleh menggunakannya karena berdaya teratogen (mengakibatkan cacat pada bayi), lagi pula kolesterol mutlak dibutuhkan bagi pengembangan janin (Tan dan Rahardja, 2007).

2.5.2 Hidroksipropil Selulosa (HPC)

HPC memiliki rumus molekul $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ dan nama lain selulosa, hidroksipropil eter, hidroksipropilselulosum, hiprolosa, *Klucel* dan *Nisso HPC*, sedangkan nama kimianya yaitu selulosa, 2-hidroksipropil eter (Rowe *et al.*, 2009). HPC merupakan salah satu polimer sintetik yang dapat digunakan sebagai polimer *mucoadhesive* dalam penghantaran *buccal* (Salamat-Miller *et al.*, 2005). HPC dalam sediaan farmasi dapat digunakan sebagai agen penyalut, pengemulsi, penstabil, pensuspensi, bahan pengikat tablet, *thickening agent*, dan peningkat viskositas (Rowe *et al.*, 2009). Struktur HPC dapat dilihat pada Gambar 2.7.



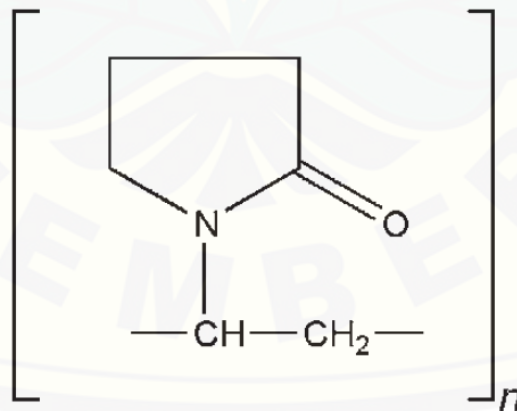
Gambar 2.7 Struktur HPC (Rowe *et al.*, 2009)

Hidroksipropil selulosa merupakan serbuk berwarna putih agak kuning, tidak berbau dan tidak berasa, larut dalam 10 bagian diklorometana, 2,5 bagian etanol (95%), 2 bagian methanol, 5 bagian propan-2-ol, 5 bagian propilen glikol dan 2

bagian air, tetapi praktis tidak larut dalam hidrokarbon alifatik, hidrokarbon aromatik, karbon tetraklorida, petroleum destilasi, gliserin dan minyak. HPC secara bebas larut dalam air dengan suhu di bawah 38°C, membentuk larutan koloid yang halus, jernih, namun dalam air panas tidak larut dan terendapkan sebagai flok yang sangat bengkak pada suhu antara 40 dan 45°C. Hidroksipropil selulosa larut dalam banyak pelarut organik polar dingin atau panas seperti dimetil formamida, dimetil sulfoksida, dioksan, etanol (95%), methanol, propan-2-ol (95%) dan propilen glikol (Rowe *et al.*, 2009).

2.5.3 Polivinilpirolidon (PVP)

PVP memiliki rumus molekul C_6H_9NO dan nama lain polividon, povidonum, polivinilpirrolidon, *povipharm*, *kollidon* dan *plasdone*, sedangkan nama kimianya yaitu 1-etenil-2-pirrolidon homopolimer. Secara kimia PVP merupakan zat tambahan yang inert dan tidak toksik, serta tidak bersifat antigenic. PVP digunakan sebagai polimer hidrofilik, disintegran, zat pensuspensi, pembawa obat, bahan pendispersi dan *suspending agent* dalam sediaan farmasi (Rowe *et al.*, 2009). Struktur PVP dapat dilihat pada Gambar 2.8.



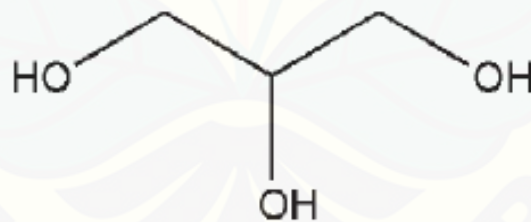
Gambar 2.8 Struktur PVP (Rowe *et al.*, 2009)

PVP merupakan serbuk halus, putih sampai putih kekuningan, tidak berbau serta bersifat higroskopis. Kelarutan PVP dalam asam, kloroform, etanol (95%),

methanol dan air sangat tinggi. Praktis tidak larut dalam eter, hidrokarbon dan minyak mineral. PVP merupakan polimer linier, perbedaan tingkat polimerisasi akan menghasilkan bermacam-macam PVP dengan berat molekul yang berbeda. Berat molekul berpengaruh terhadap viskositas PVP dalam medium air. Semakin besar berat molekulnya maka semakin rendah kelarutan PVP dalam medium air (Rowe *et al.*, 2009).

2.5.4 Gliserin

Gliserin memiliki rumus molekul $C_3H_8O_3$ dengan nama kimia propan-1,2,3-triol. Nama lain dari gliserin antara lain *croderol*, gliserol, gliserolum, *glycon G-100*, *kemsterene*, *optin* dan *pricerine*. Dalam sediaan farmasi gliserin dapat digunakan sebagai humektan dan emolien pada sediaan topikal. Gliserin juga dapat digunakan sebagai plasticizer, bahan pemanis, pengawet, *solvent* dan *co-solvent*. Gliserin merupakan cairan jernih tidak berwarna, tidak berbau, kental, higroskopis, memiliki rasa manis, kira-kira 0,6 kali manis sukrosa (Rowe *et al.*, 2009). Struktur gliserin dapat dilihat pada Gambar 2.9.



Gambar 2.9 Struktur Gliserin (Rowe *et al.*, 2009)

2.6 Metode Desain Faktorial

Desain faktorial merupakan metode rasional untuk menyimpulkan dan mengevaluasi secara obyektif efek dari besaran yang berpengaruh terhadap kualitas produk. Desain faktorial digunakan dalam penelitian di mana efek dari faktor atau kondisi yang berbeda dalam penelitian akan diketahui. Desain faktorial merupakan

desain yang dipilih untuk mendeterminasi efek-efek secara simultan dan interaksi antar efek tersebut (Bolton, 1990).

Desain faktorial merupakan aplikasi persamaan regresi yaitu teknik untuk memberikan model hubungan antara variabel respon dengan satu atau lebih variabel bebas. Model yang diperoleh dari analisis tersebut berupa persamaan matematika (Bolton, 1990). Desain faktorial dua *level* berarti ada dua faktor (misal A dan B) yang masing-masing faktor diuji pada dua *level* yang berbeda, yaitu *level* rendah dan *level* tinggi. Dengan desain faktorial dapat didesain suatu percobaan untuk mengetahui faktor yang dominan berpengaruh secara signifikan terhadap suatu respon (Bolton, 1990).

Optimasi campuran dua bahan (berarti ada dua faktor) dengan desain faktorial (*two level factorial design*) dilakukan berdasarkan rumus:

$$Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_{12} X_1X_2 \dots\dots\dots(2)$$

Dengan:

- Y = respon hasil atau sifat yang diamati
- X₁, X₂ = *level* bagian A, *level* bagian B
- b₀, b₁, b₂, b₁₂ = koefisien, dapat dihitung dari hasil percobaan
- b₀ = Rata- rata hasil semua percobaan
- b₁, b₂, b₁₂ = koefisien yang dihitung dari hasil percobaan

Pada desain faktorial dua *level* dan dua faktor diperlukan empat percobaan ($2^n = 4$, dengan 2 menunjukkan *level* dan n menunjukkan jumlah faktor). Penamaan formula untuk jumlah percobaan = 4 adalah formula (1) untuk percobaan I, formula a untuk percobaan II, formula b untuk percobaan III, dan formula ab untuk percobaan IV (Bolton, 1990). Respon yang ingin diukur harus dapat dikuantitatifkan. Rancangan percobaan desain faktorial dengan dua faktor dan dua *level* dapat dilihat pada Tabel 2.1.

Tabel 2.1 Rancangan percobaan desain faktorial dengan dua faktor dan dua *level*

Formula	A (faktor I)	B (faktor II)
(1)	-	-
A	+	-
B	-	+
Ab	+	+

(-) = *level* rendah

(+) = *level* tinggi

Formula (1) = faktor I *level* rendah, faktor II *level* rendah

Formula a = faktor I *level* tinggi, faktor II *level* rendah

Formula b = faktor I *level* rendah, faktor II *level* tinggi

Formula ab = faktor I *level* tinggi, faktor II *level* tinggi

Berdasarkan persamaan diatas, dengan substitusi secara matematis, dapat dihitung besarnya efek masing-masing faktor, maupun efek interaksi. Besarnya efek dapat dicari dengan menghitung selisih antara rata-rata respon pada *level* tinggi dan rata-rata respon pada *level* rendah. Konsep perhitungan efek menurut Bolton (1990) sebagai berikut:

$$\text{Efek faktor I} = ((a-1) + (ab-b)) / 2$$

$$\text{Efek faktor II} = ((b-1) + (ab-a)) / 2$$

$$\text{Efek faktor III} = ((ab-b) - (a-1)) / 2$$

Desain faktorial memiliki beberapa keuntungan. Metode ini memiliki efisiensi yang maksimum untuk memperkirakan efek yang dominan dalam menentukan respon. Keuntungan utama desain faktorial adalah bahwa metode ini memungkinkan untuk mengidentifikasi efek masing-masing faktor, maupun efek interaksi antar faktor. Metode ini ekonomis, dapat mengurangi jumlah penelitian jika dibandingkan dengan meneliti dua efek faktor secara terpisah (Bolton, 1990).

BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan variabel eksperimental ganda (desain faktorial) dan bersifat eksploratif, yaitu mencari komposisi optimum polimer hidrosipropil selulosa (HPC) dan polivinilpirolidon (PVP) dalam sediaan *mucoadhesive buccal film* simvastatin. Tahapan penelitian meliputi: 1) Rancangan formula Desain Faktorial; 2) Pembuatan *mucoadhesive buccal film* simvastatin; 3) Pengamatan sifat fisika dan kimia (organoleptis, keseragaman bobot, ketebalan, ketahanan lipat, pH permukaan), penentuan *recovery* simvastatin, *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive* dan pelepasan simvastatin; 4) Analisis data; 5) Karakterisasi (FTIR, waktu tinggal *mucoadhesive*). Rancangan penelitian secara skematis dapat dilihat pada Gambar 3.1.

3.2 Alat dan Bahan

3.2.1 Alat

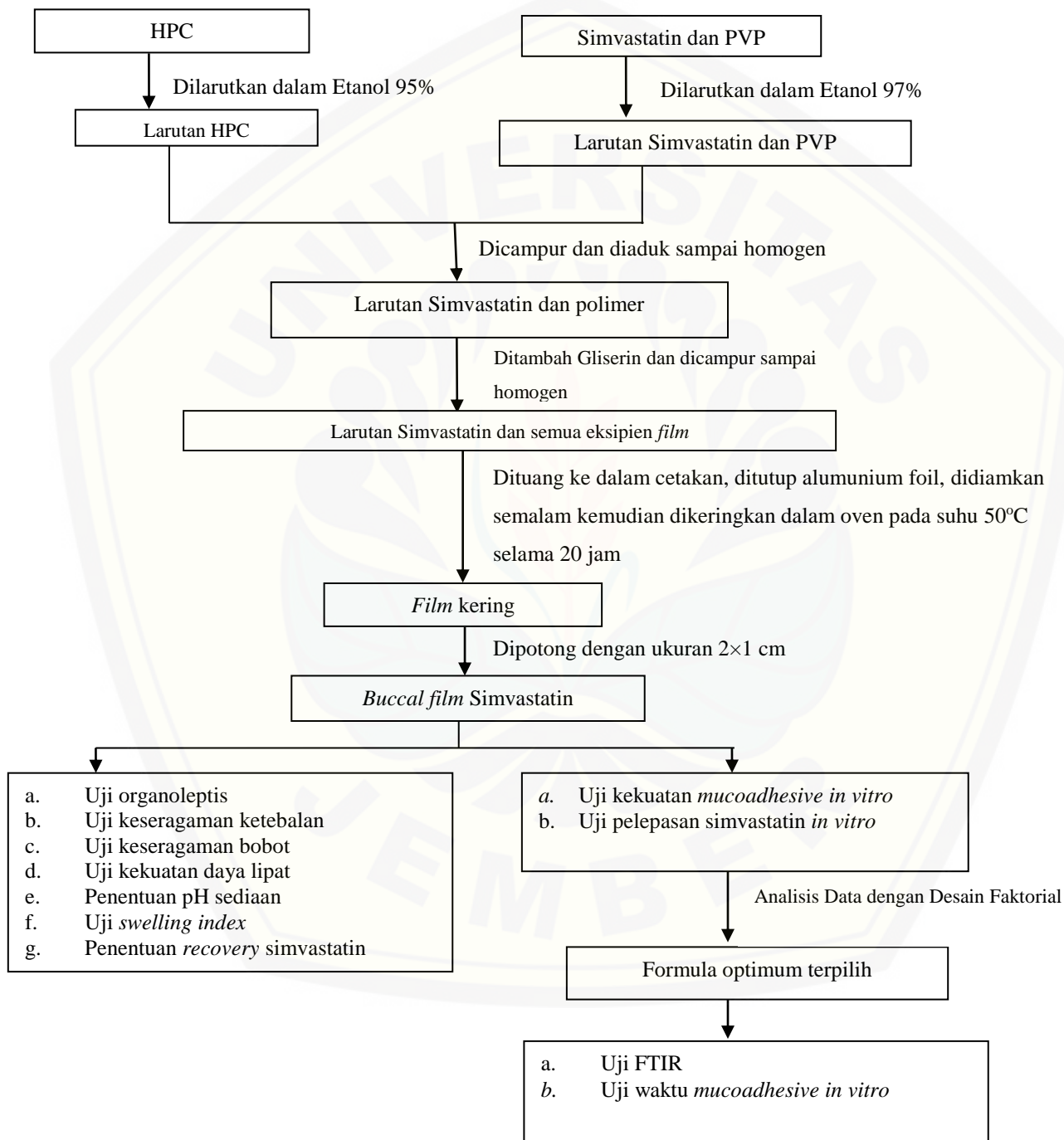
TA.XT2 *Texture Analyzer*, Spektroskopi FTIR (*Genesys 10S*), spektrofotometer (*Genesys 10S, Thermo Scientific, USA*), alat uji disolusi tipe dayung (*Logan*), pH meter (*Elmetron CP-502*), neraca analitik (*AdventurerTM Ohaus, USA*), oven (*Memmert, Germany*), desikator (*Normax*), jangka sorong, *software Design Expert trial* versi 10.0.0, mortir, stamper dan alat-alat gelas.

3.2.2 Bahan

Simvastatin (diperoleh dari PT. Kalbe Farma, Indonesia), HPC-M (diperoleh dari PT. Lawsim Zecha), PVP K-30 (BrataChem), Gliserin (BrataChem), etanol 95% (BrataChem), etanol 97% (BrataChem), dan *buccal* mukosa kambing (Jantan, usia 3-4 tahun) (diperoleh dari rumah penjalangan).

3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi Bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan Januari - Juni 2016



Gambar 3.1 Skema Langkah Kerja Penelitian

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Formula

Penelitian ini dilakukan dengan mengaplikasikan metode desain faktorial untuk menentukan formula optimum *mucoadhesive buccal film* simvastatin. Penelitian ini menggunakan 4 rancangan formula dengan variabel terikat (respon) Y dan variabel bebas (faktor) X. Variabel bebas X_A adalah konsentrasi polimer HPC dan X_B adalah konsentrasi polimer PVP. Sedangkan variabel terikat Y_1 adalah pelepasan simvastatin dalam sediaan *mucoadhesive buccal film*, dan Y_2 adalah kekuatan *mucoadhesive*.

Desain faktorial dua *level* dua faktor terdiri atas masing-masing faktor yang diuji pada dua *level*, yaitu *level* maksimum dengan notasi (+1) dan *level* minimum dengan notasi (-1). Tujuannya adalah untuk mengetahui konsentrasi HPC dan PVP yang menghasilkan pelepasan simvastatin dan kekuatan *mucoadhesive* tertinggi dan mendapatkan karakteristik *buccal film* yang diharapkan. Berikut Tabel 3.1 rancangan desain faktorial untuk dua faktor dan dua *level*:

Tabel 3.1 Rancangan desain faktorial untuk dua faktor dan dua *level*

Percobaan	Faktor A (HPC)	Faktor B (PVP)	Interaksi A dan B
(1)	-1	-1	+1
A	+1	-1	-1
B	-1	+1	-1
AB	+1	+1	+1

Susunan *level* rendah dan *level* tinggi masing-masing faktor untuk satu film dapat dilihat pada Tabel 3.2.

Tabel 3.2 Susunan *level* faktor berdasarkan desain faktorial

Faktor	Level rendah (-1)	Level tinggi (+1)
Konsentrasi HPC	40 mg	50 mg
Konsentrasi PVP	10 mg	20 mg

Variabel terkontrol yang digunakan adalah dosis *buccal film* simvastatin ukuran 2×1 cm sebesar 10 mg. Dalam satu kali pembuatan, formula yang digunakan untuk

membuat sediaan *film* dalam 1 cetakan adalah formula untuk 60 *film* dan nantinya lembaran *film* yang dihasilkan akan dipotong-potong menjadi ukuran 2×1 cm untuk setiap *film*nya. Susunan formula *film* untuk satu kali pembuatan dalam 1 cetakan (60 *film*) dapat dilihat pada Tabel 3.3.

Tabel 3.3 Susunan formula *buccal film* untuk satu kali pembuatan dalam 1 cetakan (60 *film*)

Bahan	Formula				Fungsi Bahan
	F1	FA	FB	FAB	
Simvastatin	0,6 g	0,6 g	0,6 g	0,6 g	Bahan aktif
HPC	2,4 g	3 g	2,4 g	3 g	Polimer <i>mucoadhesive</i>
PVP	0,6 g	0,6 g	1,2 g	1,2 g	Polimer <i>film former</i>
Gliserin	2 mL	2 mL	2 mL	2 mL	<i>Plasticizer</i>
Etanol 97%	10 mL	10 mL	10 mL	10 mL	Pelarut
Etanol 95%	110 mL	110 mL	110 mL	110 mL	

3.4.2 Pembuatan *Buccal film* Simvastatin

Polimer HPC dan PVP ditimbang untuk membuat 120 mL larutan polimer. HPC dilarutkan dalam 110 mL etanol 95%, sementara Simvastatin dicampur dengan polimer PVP dilarutkan dalam 10 mL etanol 97%. Kemudian kedua larutan tersebut dicampur dan diaduk hingga homogen. Kemudian campuran tersebut ditambah dengan *plasticizer* gliserin 2 mL dan diaduk hingga homogen. Setelah homogen campuran dituang kedalam cetakan dan didiamkan selama semalam pada suhu kamar dengan ditutup aluminium foil untuk mendapatkan larutan yang jernih dan bebas gelembung. Esok harinya campuran dalam cetakan dikeringkan dalam oven pada suhu 50°C selama 20 jam. Campuran *film* yang kering kemudian dilepaskan dari cetakan dan dipotong secara hati-hati dengan ukuran 2×1 cm.

3.4.3 Pengujian Organoleptis

Pengujian organoleptis dilakukan dengan pengamatan secara visual meliputi warna, bau, bentuk, kondisi permukaan dan rasa *buccal film* yang dihasilkan.

3.4.4 Pengujian Keseragaman Ketebalan *Film*

Ketebalan setiap *film* diukur dengan menggunakan jangka sorong di lima titik yang berbeda dari *film* (Mishra *et al.*, 2012). Rata-rata dan standar deviasi lima titik yang terbaca dihitung untuk setiap *batch* (Jayaprakash *et al.*, 2010).

3.4.5 Pengujian Keseragaman Bobot

Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui keseragaman bobot sediaan *buccal film*. Uji ini dilakukan dengan mengambil 3 sampel (2 cm²) dan ditimbang masing-masing menggunakan timbangan digital (Semalty *et al.*, 2008). Hasilnya dianalisis untuk menentukan rata-rata dan standar deviasi.

3.4.6 Pengujian Ketahanan Lipat

Pengujian ketahanan lipat menunjukkan kemampuan *film* untuk mempertahankan penanganan mekanis serta kelenturan selama penggunaan dalam rongga mulut. Uji ketahanan lipat *film* dilakukan oleh satu orang untuk menghindari kesalahan (*human error*). Uji ini dilakukan secara manual dengan cara melipat *film* berulang kali pada satu titik yang sama sampai rusak atau hingga 300 kali. Jumlah kali *film* ini bisa dilipat di tempat yang sama dianggap sebagai nilai ketahanan lipat. *Film* dikatakan baik apabila memiliki ketahanan lipat 300 kali atau lebih (Patel *et al.*, 2015). Uji ini dilakukan dalam tiga replikasi.

3.4.7 Pengujian pH Permukaan

Pengujian pH permukaan *buccal film* dilakukan untuk menjamin pH permukaan *film*. Pengujian ini dilakukan dengan cara merendam *film* (2 cm²) dengan 10 mL aqua bebas CO₂ dalam cawan petri selama 1 jam pada suhu kamar. Pengujian pH permukaan dilakukan dengan menggunakan pH meter. Setelah 1 jam pH permukaan diukur dengan memasang elektroda pada permukaan *film* yang telah membengkak dan dibiarkan hingga setimbang selama 1 menit (El-Maghraby dan Abdelzاهر,

2015). pH sediaan yang baik apabila berada dalam rentang pH *buccal* yaitu pH 5,6-7. Uji ini dilakukan dalam tiga replikasi.

3.4.8 Pengujian *Swelling Index*

Pengujian *swelling index* dilakukan dengan cara menimbang *film* yang dipilih (W_0) kemudian *film* ditempatkan di cawan petri yang telah ditimbang yang berisi 5 mL larutan dapar fosfat pH 6,6 dan dibiarkan membengkak. Setiap interval waktu 0,5, 1,0, 2,0 dan 4,0 jam, *film* diambil dengan hati-hati dan ditimbang kembali (W_t) (Tarai *et al.*, 2013). Rumus berikut digunakan untuk menghitung *swelling index* (Patel *et al.*, 2015).

$$\text{Swelling index} = \frac{(W_t - W_0)}{W_0}$$

Dimana W_0 adalah berat awal sebelum dimasukkan ke dalam dapar fosfat pH 6,6 dan W_t adalah berat *film* yang membengkak pada waktu t .

3.4.9 Penentuan *Recovery* Simvastatin dalam Sediaan *Buccal Film* Simvastatin

a. Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 6,6

Larutan dapar fosfat pH $6,6 \pm 0,05$ sebanyak 1000 mL dapat dibuat dengan melarutkan 27,22 g KH_2PO_4 dalam 1000 mL air, kemudian larutan diambil sebanyak 250 mL dan dimasukkan ke dalam labu ukur 1000 mL. Setelah itu tambahkan 82 mL NaOH 0,2 M. Larutan kemudian ditambah dengan air sampai tanda batas. Kemudian dilakukan pengujian pH menggunakan pH meter hingga pH $6,6 \pm 0,05$. Jika pH larutan dapar fosfat yang terbentuk tidak tepat $6,6 \pm 0,05$ maka ditambah dengan HCl atau NaOH sampai diperoleh pH $6,6 \pm 0,05$ (Ditjen POM, 1995).

b. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Simvastatin dalam Larutan Dapar Fosfat pH $6,6 \pm 0,05$ yang Mengandung Natrium Dodesil Sulfat 0,15%

Ditimbang simvastatin sebanyak 10 mg kemudian dimasukkan dalam labu ukur 100 mL, ditambahkan dapar fosfat pH $6,6 \pm 0,05$ yang mengandung natrium dodesil

sulfat 0,15% dan dikocok hingga larut, kemudian ditambahkan dapar fosfat pH $6,6 \pm 0,05$ yang mengandung natrium dodesil sulfat 0,15% sampai tanda batas, maka akan diperoleh larutan baku induk dengan konsentrasi 100 ppm. Selanjutnya dipipet 1 mL dan dimasukkan ke dalam labu ukur 10 mL, setelah itu ditambah dengan dapar fosfat pH $6,6 \pm 0,05$ yang mengandung natrium dodesil sulfat 0,15% sampai tanda batas sehingga didapat konsentrasi 10 ppm. Diamati serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm. Ditentukan panjang gelombang maksimumnya.

c. Pembuatan Kurva Baku Simvastatin dalam Larutan Dapar Fosfat pH $6,6 \pm 0,05$ yang Mengandung Natrium Dodesil Sulfat 0,15%

Ditimbang simvastatin sebanyak 25 mg dan 40 mg kemudian dimasukkan dalam labu ukur 100 mL, ditambahkan dapar fosfat pH $6,6 \pm 0,05$ yang mengandung natrium dodesil sulfat 0,15% sampai tanda batas, maka akan diperoleh larutan baku induk dengan konsentrasi 250 dan 400 ppm. Selanjutnya larutan induk diencerkan hingga didapatkan 5 titik konsentrasi, diantaranya 5, 10, 12, 12,5 dan 20 ppm. Masing-masing larutan 5 titik konsentrasi (5, 10, 12, 12,5 dan 20 ppm) ditentukan serapannya dengan spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang maksimum, kemudian dibuat kurva kadar simvastatin terhadap serapan dari hasil pengukuran tersebut dan ditentukan persamaan regresinya. Konsentrasi dan absorbansi yang diperoleh kemudian diuji linieritas dengan menggunakan *software validation method of analysis*.

d. Penentuan *Recovery* Simvastatin dalam Sediaan *Buccal Film*

Film (2cm^2) yang secara teoritis mengandung 10 mg simvastatin dilarutkan dalam dapar fosfat pH $6,6 \pm 0,05$ yang mengandung natrium dodesil sulfat 0,15% kemudian disaring dan dimasukkan dalam labu ukur 50 mL, kemudian ditambah dengan dapar fosfat pH $6,6 \pm 0,05$ yang mengandung natrium dodesil sulfat 0,15% sampai tanda batas. Pengenceran dilakukan dengan memipet 0,5 mL larutan dimasukkan dalam labu ukur 10 mL kemudian ditambah dengan dapar fosfat pH $6,6 \pm 0,05$ yang mengandung natrium dodesil sulfat 0,15% sampai tanda batas. Secara

teoritis dalam larutan mengandung simvastatin dengan konsentrasi 10 ppm. Selanjutnya amati serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Blanko yang digunakan dalam pengujian ini adalah dapar fosfat pH $6,6 \pm 0,05$ yang mengandung natrium dodesil sulfat 0,15%. Rentang yang dipersyaratkan pada pengujian *recovery* bahan aktif sediaan dengan konsentrasi analit 10 ppm yaitu 80-110 % dengan nilai CV kurang dari 7,3% (Huber, 2007). Percobaan ini dilakukan dengan tiga kali replikasi dan *recovery* simvastatin dihitung dengan menggunakan persamaan:

$$\text{Recovery (\%)} = \frac{\text{Kadar hasil percobaan}}{\text{Kadar teoritis}} \times 100\%$$

3.4.10 Uji Kekuatan *Mucoadhesive In Vitro*

Uji kekuatan *mucoadhesive film* dapat dilakukan dengan menggunakan alat *texture analyzer* yang dihubungkan dengan komputer dan dijalankan dengan XTRA Dimension Software. Jaringan *buccal* kambing didapatkan dari rumah penjalangan dan digunakan dalam waktu 2 jam dari penjalangan. Membran mukosa dipisahkan dengan melepaskan jaringan lemak yang mendasari. Membran dicuci dengan air suling dan kemudian dengan dapar fosfat pH $6,6 \pm 0,05$. Mukosa *buccal* kambing dipotong-potong, dicuci lagi dengan dapar fosfat pH $6,6 \pm 0,05$ (Padsala *et al.*, 2014), dan disimpan pada medium dapar fosfat pH $6,6 \pm 0,05$. Sepotong *mucoadhesive film* ditempelkan pada ujung *probe* dengan pita perekat ganda (Skulason *et al.*, 2009). Jaringan dilekatkan pada lempeng yang tersedia pada alat dengan posisi mukosa menghadap ke luar. Alat dinyalakan dan *probe* diatur agar memberikan gaya sebesar 500 gF dengan kecepatan 0,5 mm/detik di atas jaringan tersebut. *Film* dan mukosa dibiarkan kontak selama 75 detik dan selama kontak, diberikan 100 μ l cairan mirip saliva (2,38 g Na_2HPO_4 , 0,19 g KH_2PO_4 dan 8,00 g NaCl per liter dari aquadest disesuaikan dengan asam fosfat sampai pH $6,6 \pm 0,05$). Setelah itu, *probe* diangkat dengan kecepatan 1 mm/detik. Kurva antara waktu dengan besar gaya yang

diperlukan akan terekam pada alat hingga *film* lepas dari permukaan jaringan. Pengukuran akan didapatkan dalam bentuk kekuatan *mucoadhesive* dalam satuan *gram force* (gF) (Gotalia, 2012; Peh dan Wong, 1999).

3.4.11 Uji Pelepasan Simvastatin *In Vitro*

Uji pelepasan simvastatin dari sediaan *buccal film in vitro* dilakukan dengan menggunakan alat uji disolusi tipe dayung. Medium disolusi yang digunakan yaitu 500 mL dapar fosfat pH $6,6 \pm 0,05$ yang mengandung 0,15% natrium dodesil sulfat. Uji pelepasan dilakukan pada suhu $37 \pm 0,5$ °C dengan kecepatan pengadukan 50 rpm. *Buccal film* yang berisi 10 mg simvastatin dilekatkan pada kaca geser dengan menggunakan perekat sianokrilat dari satu sisi untuk memastikan pelepasan obat searah. Kaca geser ditempatkan pada dasar tabung disolusi sehingga *film* akan mengarah di bagian atas kaca geser. Kemudian sampel diambil 5 mL pada interval waktu tertentu (0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330 dan 360 menit) dan diganti dengan medium disolusi dengan volume yang sama. Sampel kemudian disaring dan dianalisis menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 239 nm. Jumlah obat yang dilepaskan pada interval waktu tersebut dihitung dan jumlah kumulatif obat yang dilepaskan dihitung sebagai fungsi waktu untuk menentukan kurva profil pelepasan obat (El-Maghraby dan Abdelzاهر, 2015).

$$Q_n = V_m \times C_n + V_s \times \sum_{t=0}^{t=n-1} C_n$$

Keterangan: Q_n = Jumlah obat terdisolusi pada waktu n (mg)

V_m = volume medium disolusi (mL)

C_n = konsentrasi obat terdisolusi pada waktu n (ppm)

V_s = volume pengambilan sampel (mL)

3.4.12 Analisis Data

Analisis data untuk memperoleh formula optimum dilakukan menggunakan desain faktorial. Dari data hasil pengujian pelepasan simvastatin dan kekuatan *mucoadhesive* sediaan *buccal film* simvastatin didapatkan harga untuk masing-masing respon, sehingga didapatkan persamaan umum hubungan antara faktor dan respon.

Berdasarkan persamaan umum $Y = b_0 + b_a X_A + b_b X_B + b_{ab} X_A X_B$ dapat dihitung nilai b_0 , b_a , b_b , dan b_{ab} . Hasil perhitungan dari rumus tersebut digunakan untuk memperoleh *contour plot* antara pelepasan simvastatin dan kekuatan *mucoadhesive* dengan menggunakan *software Design Expert 10* versi *trial*. Dari *contour plot* tersebut dapat diketahui komposisi optimum kombinasi polimer HPC dan PVP terhadap pelepasan simvastatin dan kekuatan *mucoadhesive buccal film* simvastatin. Dengan demikian formula optimum dapat ditentukan.

3.4.13 Karakterisasi

a. Uji waktu *mucoadhesive in vitro*

Uji waktu *mucoadhesive* dilakukan dengan menempelkan *mucoadhesive film* pada jaringan *buccal* kambing. Jaringan *buccal* kambing yang didapatkan dari rumah penjalagan dibersihkan dan disimpan pada medium dapar fosfat pH $6,6 \pm 0,05$. Jaringan dilekatkan pada bagian tengah kaca objek dengan perekat sianoakrilat dan ditempatkan dipinggir beaker 250 mL. Satu sisi dari *mucoadhesive film* (2 cm^2) dibasahi dengan medium dapar fosfat pH $6,6 \pm 0,05$ dan dilekatkan pada jaringan *buccal* kambing dengan bantuan ujung jari selama 30 detik. Beaker diisi dengan 200 mL medium dapar fosfat pH $6,6 \pm 0,05$ dan disimpan pada suhu $37^\circ \pm 0,5^\circ\text{C}$ yang disertai dengan pengadukan pengaduk magnetik dengan kecepatan 50 rpm. Daya lekat *film* diamati selama 6 jam. Waktu *mucoadhesive* diukur dari waktu pelekatan *mucoadhesive film* sampai *film* terlepas dari jaringan *buccal* kambing (Patel *et al.*, 2007).

b. Pengujian FTIR

Pengujian FTIR dilakukan untuk mengetahui ada atau tidaknya interaksi antara polimer *film* dengan simvastatin. Polimer yang digunakan merupakan kombinasi antara HPC dan PVP. *Scanning* dilakukan dengan menggunakan spektroskopi FTIR pada panjang gelombang 4000-600 cm^{-1} , masing-masing dilakukan pada simvastatin murni dan kompleks simvastatin – HPC – PVP (sampel formula optimum *buccal film*). Selanjutnya, masing-masing spektra dibandingkan untuk mengetahui ada atau tidaknya interaksi pada formula tersebut. Apabila hasil pengujian ini tidak menunjukkan adanya pergeseran pita serapan yang tajam (fluktuasi) pada panjang gelombang simvastatin, maka hal tersebut menunjukkan bahwa tidak adanya interaksi gugus fungsi yang dapat mempengaruhi efek terapi simvastatin (El-Maghraby dan Abdelzaher, 2015).

BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Pembuatan Sediaan *Buccal Film* Simvastatin

Pembuatan *buccal film* simvastatin dibuat dalam empat rancangan formula berdasarkan metode optimasi desain faktorial. Penelitian ini menggunakan dua variabel bebas yaitu konsentrasi HPC dan PVP dengan variabel terikat yang merupakan respon dari uji pelepasan simvastatin dalam sediaan *buccal film* dan kekuatan *mucoadhesive buccal film*. Penentuan konsentrasi HPC dan PVP yang digunakan pada penelitian ini berdasarkan hasil orientasi dengan hasil uji organoleptis harus memenuhi persyaratan. Komposisi HPC dan PVP untuk satu *film* ukuran 2×1 cm berdasarkan metode desain faktorial dapat dilihat pada Tabel 4.1

Tabel 4.1 Komposisi HPC dan PVP untuk satu *film* berdasarkan metode desain faktorial

Komposisi	Percobaan			
	1	A	B	AB
HPC (mg)	40	50	40	50
PVP (mg)	10	10	20	20

Buccal film simvastatin dibuat dengan metode penguapan pelarut (*solvent casting*), yaitu bahan obat dan polimer dilarutkan dalam pelarut yang sesuai (Salamat-Miller *et al.*, 2005). Larutan yang dihasilkan kemudian dicetak dan dikeringkan. Komposisi HPC dan PVP untuk satu *film* seperti yang ada pada Tabel 4.1, namun dalam pembuatannya, formula yang digunakan untuk membuat sediaan dalam satu cetakan adalah formula untuk 60 *film*. Lembaran *film* yang dihasilkan kemudian dipotong-potong menjadi *film* dengan ukuran 2×1 cm.

Langkah pertama dalam pembuatan *buccal film* yaitu menimbang simvastatin serta polimer HPC dan PVP untuk 60 *film* untuk membuat 120 mL larutan obat. HPC dilarutkan dalam 110 mL etanol 95%, sementara simvastatin dicampur dengan

BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan:

1. Faktor polimer HPC serta kombinasi HPC dan PVP dapat meningkatkan pelepasan simvastatin, namun faktor HPC dominan terhadap respon pelepasan simvastatin. Sementara faktor PVP dapat menurunkan pelepasan simvastatin jika penggunaan konsentrasi melebihi penggunaan optimum.
2. Faktor polimer HPC dapat meningkatkan kekuatan *mucoadhesive* sediaan *buccal film* simvastatin, sementara faktor PVP serta kombinasi HPC dan PVP dapat menurunkan kekuatan *mucoadhesive* sediaan *buccal film* simvastatin jika penggunaan konsentrasi melebihi penggunaan optimum.
3. Kombinasi optimum konsentrasi HPC dan PVP untuk memperoleh pelepasan simvastatin dan kekuatan *mucoadhesive* tertinggi pada *buccal film* simvastatin yaitu HPC sebesar 50 mg dan PVP sebesar 10 mg.
4. Hasil pengujian FTIR untuk sediaan *buccal film* simvastatin formula optimum FA menunjukkan bahwa polimer HPC dan PVP yang digunakan dalam pembuatan *buccal film* simvastatin tidak mempengaruhi gugus fungsi simvastatin, tidak menunjukkan adanya interaksi yang dapat mengubah gugus fungsi simvastatin dan tidak mempengaruhi efek terapi simvastatin, dan waktu tinggal *mucoadhesivenya* sebesar 186 menit.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disarankan:

1. Perlu dilakukan uji stabilitas untuk mengetahui stabilitas fisika kimia sediaan *film* simvastatin.
2. Perlu dilakukan pengujian *in vivo* untuk mengetahui efektifitas sediaan *film*.

DAFTAR PUSTAKA

- Bolton, S. 1990. *Pharmaceutical Statistic Practical and Clinical Application*. 3rd Ed. New York: Marcel Dekker inc. 326.
- Carvalho, Bruschi, Evangelista, dan Gremiã. 2010. Mucoadhesive Drug Delivery Systems. *Braz. J. Pharm. Sci.* Vol. 46: 1-17.
- Charyulu, Shripriya, Jose, dan Shetty. 2013. Design and Characterization of Mucoadhesive Buccal Patch Containing Antifungal Agent for Oral Candidiasis. *Int. J. Pharm. Phytopharm. Res. (eIJPPR)*.
- Dipiro, J.T., Talbert, R. L., dan Wells, B.G. 2008. *Pharmacotherapy Handbook*. 7th ed. New York: The McGraw-Hill Medical.
- Ditjen POM. 1995. *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- El-Maghraby, G. M., dan Abdelzاهر, M. M. 2015. Formulation and Evaluation of Simvastatin Buccal Film. *J. App. Pharm. Sci.* Vol. 5 (04): 070-077.
- Essa, E. A., dan Dwaikat, M. 2015. Enhancement of Simvastatin Dissolution by Surface Solid Dispersion: Effect of Carriers and Wetting Agents. *J. App. Pharm. Sci.* Vol. 5 (1): 046-053.
- Gandhi, P. A., Patel, M. R., Patel, K. R., dan Patel, N. M. 2011. A Review Article on Mucoadhesive Buccal Drug Delivery System. *Int. J. Pharm. Res. Dev.* Vol. 3(5): 159 - 173.
- Goodman dan Gilman. 2008. *Dasar Farmakologi dan Terapi*. Volume satu. Edisi kesepuluh. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. Hal. 431.
- Gotalia, Fungi. 2012. Formulasi Film Bukal Mukoadesif Dengan Prigelatinisasi Pati Singkong Ftalat Sebagai Polimer Pembentuk Film. *Skripsi*. Depok: Universitas Indonesia.
- Huber, L. 2007. *Validation and Qualification in Analytical Laboratories Second Edition*. New York: Informa USA, Inc.
- Jayaprakash, S., S. Mohamed Halith, P. U. Mohamed Firthouse. 2010. Preparation and Evaluation of Celecoxib Transdermal Patches. *Pak. J. Pharm. Sci.* Vol. 23 (3): 279-283.

- Katzung, B.G. 2002. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Penerjemah dan Editor: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Erlangga. Edisi VIII. Jakarta: Penerbit Salemba Medika. Hal. 433.
- Kellaway, I. W., Ponchel, G., dan Duchêne, D. 2003. "Oral mucosal drug delivery". Dalam Rathbone, M. J., Hadgraft, J., dan Roberts, M. S. *Modified release drug delivery technology*. New York dan Basel: Marcel Dekker Inc. Hal. 349-369.
- Koland, Charyulu, Vijayanarayana, dan Prabhu. 2012. *In Vitro and In Vivo Evaluation of Chitosan Buccal Films of Ondansetron Hydrochloride*. *Int. J. Pharm. Inves.* Vol. 1 (3): 164-171.
- Kumar, Geethika, Anusha, Jaweria, dan Prathyusha. 2014. The Potential of Statins for Buccal Delivery. *J. Mol. Pharm. Org. Process Res.* Vol. 2: 111.
- LIPI. 2009. *Pangan dan Kesehatan*. Jakarta: LIPI
- Malke, Shidhaye, Desai, dan Kadam. 2010. Oral Films – Patient Compliant Dosage Form For Pediatrics. *Int. J. Ped. Neonatology*. Vol. 11(2).
- Mathiowitz, E. 1999. *Controlled Drug Delivery*. Vol. 1 dan 2. New York: John Wiley & Sons, Inc.
- Mc. Elay, J. C., dan Hughes, C. M. 2007. "Drug Delivery: Buccal Route". Dalam Swarbrick, J. (Ed). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. New York: Informa Healthcare. Hal. 1071 – 1081
- Mishra, Shalini, G., Kumar, dan P., Kothiyal. 2012. Formulation and Evaluation of Buccal Patches of Simvastatin by Using Different Polymers. *Pharm. Innov.* Vol. 1 (7): 87-92.
- Mitra, A. K., Alur, K. H., dan Johnston, T. P. 2007. "Peptides and Proteins : Buccal Absorption". Dalam Swarbrick, J. (Ed). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. New York dan London: Informa Healthcare. Hal. 2664-2677.
- Moffat, A.C., M.D. Osselton, dan B. Widdop. 2004. *Clarke's Analysis of Drug and Poisons*. Third Edition. London: Pharmaceutical Press. Electronic version. Hal. 686, 1565.
- Morales, J.O. dan J.T. McConville. 2011. Manufacture and Characterization of Mucoadhesive Buccal Films. *Eur. J. Pharm. and Biopharm.* Vol. 77: 187-199.

- Mundada A.S. dan J.G.Avari. 2009. Damar batu as a novel matrix former for the transdermal drug delivery: in vitro evaluation. *Drug Dev Ind Pharm.* Vol. 35 (9): 1147-1154.
- Padsala, K. R., Desai, K., dan Swamy S. M. V. 2014. Formulation, Evaluation and Optimization of Mucoadhesive Buccal Tablet Of Simvastatin. *Pharm. Sci. Monitor.* Vol. 5 (2).
- Patel, N., Prabhu, P., Dubey, A., dan Kamath, J.V. 2015. Design and Evaluation of Buccal Patch Containing Combination of Hydrochlorothiazide and Lisinopril. *RGUHS J Pharm Sci.* Vol. 5 (4).
- Patel, K.R., Patel, M. R., Mehta, T. J., Patel, A. D., Patel, N. M.. 2011. Formulation, Development And Evaluation Of Mucoadhesive Buccal Patch Of Carvedilol. *Int. J. Drug Form. & Res.* Vol. 2 (2): 351-371
- Patel, V. M., Prajapati, B. G., dan Patel, M. M. 2007. Design and Characterization of Chitosan-Containing Mucoadhesive Buccal Patches of Propranolol Hydrochloride. *Acta Pharm.* Vol. 57: 61–72.
- Peh, K. K., dan Wong C. F. 1999. Polymeric Films as Vehicle for Buccal Delivery: Swelling, Mechanical, and Bioadhesive Properties. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* Vol. 2 (2): 53-61.
- Punitha, S. dan Girish, Y. 2010. Polymers in Mucoadhesive Buccal Drug Delivery System – A Review. *Int. J. Res. Pharm. Sci.* Vol. 1 (2): 170-186.
- Rabadiya, B., Thakkar, V., dan Rabadiya. 2013. Drug-Excipients Interaction and Solubility Enhancement Study of Simvastatin. *IJPRBS.* Vol. 2(1): 168-185
- Rao, N. G. R., Shrivani B., dan Reddy, M. S. 2013. Overview on Buccal Drug Delivery Systems. *J. Pharm. Sci. Res.* Vol.5 (4): 80-88.
- Reddy, A. K., Debnath, S., Babu, M. N. 2013. Design Development and Evaluation of Novel Nanoemulsion of Simvastatin. *Int. J. Adv. Pharm.* Vol. 3 (2): 94-101.
- Repka, M.A., Chen, L., dan Chan, R.S. 2011. “Buccal Drug Delivery”. Dalam Clive G. Wilson dan Patrick J. Crowley (Ed.). *Controlled Release in Oral Drug Delivery.* New York : Springer Science Business Media. Hal. 329-359.

- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., dan Quinn, M. E. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th edition. London: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association
- Roy, S.K., dan Prabhakar, B. 2010. Bioadhesive Polymeric Platforms for Transmucosal Drug Delivery System-a Review. *Tropical J. Pharm. Res.* Vol. 9 (1): 91-104.
- Salamat-Miller, N., Chittchang, M., dan Johnston, T. P. 2005. The Use of Mucoadhesive Polymer in Buccal Drug Delivery. *Adv. Drug Delivery Rev.* Vol. 57 : 1666-1691.
- Saurabh, R., Rishabha, M., dan Sharma, P.K. 2011. Trends in Buccal Film: Formulation Characteristics, Recent Studies and Patents. *Europ. J. App. Sci.* Vol. 3(3): 93-101.
- SDA. 1990. *Glycerin : An Overview*. New York: The Soap and Detergent.
- Semalty, M., Semalty, A., Kumar, G., dan Juyal, V. 2008. Development of Mucoadhesive Buccal Films of Glipizide. *Ind. J. Pharm. Sci.* Vol. 1 (2): 184-190.
- Sharatchandra. 2011. *Buccal drug delivery system*. New York: Informa USA, Inc.
- Skulason, S., Asgeirsdottir, M.S., Magnusson, J.P., dan Kristmundsdottir, T. 2009. Evaluation of Polymeric Films for Buccal Drug Delivery. *Pharmazie*64. 197–201.
- Smart, J.D. 2005. The Basics and Underlying Mechanisms of Mucoadhesion. *Advanced Drug Deliv. Rev.* Vol 57:1556-1568.
- Solomonidou, D., Cremer, K., Krumme, M., Kreuter, J. 2001. Effect of carbomer concentration and degree of neutralization on the mucoadhesive properties of polymer films. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 12. 1191–1205.
- Staf Pengajar Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. 2009. *Kumpulan Kuliah Farmakologi*. Edisi 2. Jakarta : EGC
- Sukandar, E.Y., Andrajati, R., Sigit, J.I., Adnyana, I K., Setiadi, A.A.P., dan Kusnandar. 2010. *ISO Farmakoterapi*. Jakarta: PT. ISFI.

- Suyatna, F., dan Tony, H. 1995. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi Keempat. Editor Sulistia G., Rianto S., Frans D. dan Purwastyastuti. Jakarta: Penerbit Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Hal. 374-375.
- Sweetman, S.C. 2009. *Martindale: The Complete Drug Reference*. Thirty-sixth Edition. London: Pharmaceutical Press.
- Tan, H. T., dan Rahardja, K. 2007. *Obat-Obat Penting*. Edisi Ke Enam. Jakarta: Penerbit PT. Elek Media Komputindo: 575-576, 580.
- Tarai, M., Meher, J.G., Patnaik, A., Mishra, P., dan Lalhlenmawia, H. 2013. Novel, bucco-compatible simvastatin buccal film: An integrative study of the effect of formulation variables. *J. Sci. Innov. Res.* Vol. 2 (5): 903-913.
- Verma, S., Kaul, M., Rawat, A., dan Saini, S. 2011. An Overview on Buccal Drug Delivery System. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* Vol. 2 (6): 1303-1321.
- WHO. 2002. "Quantifying selected major risks to health". Dalam The World Health Report 2002. *Reducing Risks, Promoting Healthy Life*. Geneva: World Health Organization.
- WHO. 2008. <http://apps.who.int/gho/data/node.main.A884>. [4 Maret 2016].
- Witztum, J. L. 1996. "Drugs Used in the Treatment of Hyperlipoproteinemias". Dalam Molinoff, P.B., and Ruddon, R.W. (Ed). Goodman & Gilman's. *The Pharmacological Basic of Therapeutics*. Ninth Edition. New York: McGraw Hill, Inc. 887.
- Yener, Uner, Ganullu, Yildirim, dan Kilic. 2010. Design of Meloxicam and Lornoxicam Transdermal Patches: Preparation, Physical Characterization, Ex Vivo and In Vivo Studies. *Chem. Pharm. Bull.* Vol. 58 (11): 1466-1473.

LAMPIRAN

A. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Ketebalan *Film*

A.1 Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Ketebalan *Film* Formula 1

	Replikasi 1(cm)	Replikasi 2(cm)	Replikasi 3(cm)
Titik 1	0,020	0,020	0,020
Titik 2	0,020	0,020	0,020
Titik 3	0,020	0,020	0,020
Titik 4	0,015	0,020	0,020
Titik 5	0,020	0,020	0,020
Rata-rata	0,019	0,020	0,020
Rata-rata ± SD	0,019 ± 0,002	0,020 ± 0,000	0,020 ± 0,000
Total rata-rata ± SD		0,020 ± 0,001	

A.2 Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Ketebalan *Film* Formula A

	Replikasi 1(cm)	Replikasi 2(cm)	Replikasi 3(cm)
Titik 1	0,025	0,025	0,025
Titik 2	0,020	0,025	0,025
Titik 3	0,025	0,025	0,020
Titik 4	0,025	0,025	0,025
Titik 5	0,020	0,025	0,025
Rata-rata	0,023	0,025	0,024
Rata-rata ± SD	0,023 ± 0,002	0,025 ± 0,000	0,024 ± 0,002
Total rata-rata ± SD		0,024 ± 0,002	

A.3 Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Ketebalan *Film* Formula B

	Replikasi 1(cm)	Replikasi 2(cm)	Replikasi 3(cm)
Titik 1	0,020	0,020	0,020
Titik 2	0,020	0,020	0,020
Titik 3	0,020	0,020	0,020
Titik 4	0,020	0,020	0,020
Titik 5	0,020	0,020	0,020
Rata-rata	0,020	0,020	0,020
Rata-rata ± SD	0,020 ± 0,000	0,020 ± 0,000	0,020 ± 0,000
Total rata-rata ± SD		0,020 ± 0,000	

A.4 Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Ketebalan *Film* Formula AB

	Replikasi 1(cm)	Replikasi 2(cm)	Replikasi 3(cm)
Titik 1	0,025	0,025	0,025
Titik 2	0,025	0,025	0,025
Titik 3	0,025	0,025	0,025
Titik 4	0,025	0,025	0,025
Titik 5	0,025	0,025	0,025
Rata-rata	0,025	0,025	0,025
Rata-rata \pm SD	0,025 \pm 0,000	0,025 \pm 0,000	0,025 \pm 0,000
Total rata-rata \pm SD		0,025 \pm 0,000	

B. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot *Film*

Replikasi	Bobot Sediaan (mg)			
	Formula 1	Formula A	Formula B	Formula AB
1	39,80	45,80	42,30	52,50
2	40,00	45,00	43,60	50,80
3	40,60	45,30	43,40	50,00
Rata-rata \pm SD	40,13 \pm 0,416	45,37 \pm 0,404	43,10 \pm 0,700	51,10 \pm 1,277

C. Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan *Film*

Replikasi	pH permukaan <i>film</i>			
	Formula 1	Formula A	Formula B	Formula AB
1	6,04	5,85	6,11	6,01
2	6,05	5,93	6,09	6,07
3	6,06	5,95	6,14	6,04
Rata-rata \pm SD	6,05 \pm 0,010	5,91 \pm 0,053	6,11 \pm 0,030	6,04 \pm 0,030

D. Tabulasi Hasil Pengujian *Swelling Index*

$$\text{Swelling Index (SI)} = \frac{W_t - W_0}{W_0}$$

Keterangan:

W_t = Berat *film* pada waktu ke-t

W_0 = Berat *film* awal

D.1 Tabulasi Hasil Perhitungan *Swelling Index* Formula 1

❖ Replikasi 1

$W_0 = 0,0428$ gram

- t ke-0,5 jam

$$SI = \frac{0,0528 - 0,0428}{0,0428} = 0,234$$

- t ke-1 jam

$$SI = \frac{0,0669 - 0,0428}{0,0428} = 0,563$$

- t ke-2 jam

$$SI = \frac{0,0900 - 0,0428}{0,0428} = 1,103$$

- t ke-4 jam

$$SI = \frac{0,1230 - 0,0428}{0,0428} = 1,874$$

❖ Replikasi 2

$W_0 = 0,0417$ gram

- t ke-0,5 jam

$$SI = \frac{0,0499 - 0,0417}{0,0417} = 0,197$$

- t ke-1 jam

$$SI = \frac{0,0609 - 0,0417}{0,0417} = 0,460$$

- t ke-2 jam

$$SI = \frac{0,0823 - 0,0417}{0,0417} = 0,974$$

- t ke-4 jam

$$SI = \frac{0,1121 - 0,0417}{0,0417} = 1,688$$

❖ Replikasi 3

$$W_0 = 0,0436 \text{ gram}$$

- t ke-0,5 jam

$$SI = \frac{0,0529 - 0,0436}{0,0436} = 0,213$$

- t ke-1 jam

$$SI = \frac{0,0685 - 0,0436}{0,0436} = 0,571$$

- t ke-2 jam

$$SI = \frac{0,0915 - 0,0436}{0,0436} = 1,099$$

- t ke-4 jam

$$SI = \frac{0,1222 - 0,0436}{0,0436} = 1,803$$

t ke- (jam)	Indeks mengembang		
	R1	R2	R3
0,5	0,234	0,197	0,213
1	0,563	0,460	0,571
2	1,103	0,974	1,099
4	1,874	1,688	1,803
Rata-rata		1,788	
SD		0,018	

D.2 Tabulasi Hasil Perhitungan *Swelling Index* Formula A

❖ Replikasi 1

$$W_0 = 0,0459 \text{ gram}$$

- t ke-0,5 jam

$$SI = \frac{0,0634 - 0,0459}{0,0459} = 0,381$$

- t ke-1 jam

$$SI = \frac{0,0725 - 0,0459}{0,0459} = 0,579$$

- t ke-2 jam

$$SI = \frac{0,0999 - 0,0459}{0,0459} = 1,176$$

- t ke-4 jam

$$SI = \frac{0,1483 - 0,0459}{0,0459} = 2,231$$

❖ Replikasi 2

$$W_0 = 0,0472 \text{ gram}$$

- t ke-0,5 jam

$$SI = \frac{0,0728 - 0,0472}{0,0472} = 0,542$$

- t ke-1 jam

$$SI = \frac{0,0812 - 0,0472}{0,0472} = 0,720$$

- t ke-2 jam

$$SI = \frac{0,1044 - 0,0472}{0,0472} = 1,212$$

- t ke-4 jam

$$SI = \frac{0,1606 - 0,0472}{0,0472} = 2,402$$

❖ Replikasi 3

$$W_0 = 0,0463 \text{ gram}$$

- t ke-0,5 jam

$$SI = \frac{0,0676 - 0,0463}{0,0463} = 0,460$$

- t ke-1 jam

$$SI = \frac{0,0749 - 0,0463}{0,0463} = 0,618$$

- t ke-2 jam

$$SI = \frac{0,1035 - 0,0463}{0,0463} = 1,235$$

- t ke-4 jam

$$SI = \frac{0,1527 - 0,0463}{0,0463} = 2,298$$

t ke- (jam)	Indeks mengembang		
	R1	R2	R3
0,5	0,381	0,542	0,460
1	0,579	0,720	0,618
2	1,176	1,212	1,235
4	2,231	2,402	2,298
Rata-rata		2,310	
SD		0,086	

D.3 Tabulasi Hasil Perhitungan *SwellingIndex* Formula B

❖ Replikasi 1

$$W_0 = 0,0436 \text{ gram}$$

- t ke-0,5 jam

$$SI = \frac{0,0528 - 0,0436}{0,0436} = 0,211$$

- t ke-1 jam

$$SI = \frac{0,0645 - 0,0436}{0,0436} = 0,479$$

- t ke-2 jam

$$SI = \frac{0,0793 - 0,0436}{0,0436} = 0,819$$

- t ke-4 jam

$$SI = \frac{0,1120 - 0,0436}{0,0436} = 1,569$$

❖ Replikasi 2

$$W_0 = 0,0447 \text{ gram}$$

- t ke-0,5 jam

$$SI = \frac{0,0529 - 0,0447}{0,0447} = 0,183$$

- t ke-1 jam

$$SI = \frac{0,0612 - 0,0447}{0,0447} = 0,369$$

- t ke-2 jam

$$SI = \frac{0,0771 - 0,0447}{0,0447} = 0,725$$

- t ke-4 jam

$$SI = \frac{0,1111 - 0,0447}{0,0447} = 1,485$$

❖ Replikasi 3

$$W_0 = 0,0435 \text{ gram}$$

- t 0 ke-0,5 jam

$$SI = \frac{0,0511 - 0,0435}{0,0435} = 0,175$$

- t ke-1 jam

$$SI = \frac{0,0607 - 0,0435}{0,0435} = 0,395$$

- t ke-2 jam

$$SI = \frac{0,0776 - 0,0435}{0,0435} = 0,784$$

- t ke-4 jam

$$SI = \frac{0,1108 - 0,0435}{0,0435} = 1,547$$

t ke- (jam)	Indeks mengembang		
	R1	R2	R3
0,5	0,211	0,183	0,175
1	0,479	0,369	0,395
2	0,819	0,725	0,784
4	1,569	1,485	1,547
Rata-rata		1,534	
SD		0,043	

D.4 Tabulasi Hasil Perhitungan *Swelling Index* Formula AB

- ❖ Replikasi 1

$$W_0 = 0,0508 \text{ gram}$$

- t ke-0,5 jam

$$SI = \frac{0,0697 - 0,0508}{0,0508} = 0,372$$

- t ke-1 jam

$$SI = \frac{0,0812 - 0,0508}{0,0508} = 0,598$$

- t ke-2 jam

$$SI = \frac{0,0994 - 0,0508}{0,0508} = 0,957$$

- t ke-4 jam

$$SI = \frac{0,1527 - 0,0508}{0,0508} = 2,006$$

❖ Replikasi 2

$$W_0 = 0,0532 \text{ gram}$$

- t ke-0,5 jam

$$SI = \frac{0,0755 - 0,0534}{0,0534} = 0,414$$

- t ke-1 jam

$$SI = \frac{0,0855 - 0,0534}{0,0534} = 0,601$$

- t ke-2 jam

$$SI = \frac{0,1109 - 0,0534}{0,0534} = 1,077$$

- t ke-4 jam

$$SI = \frac{0,1646 - 0,0534}{0,0534} = 2,082$$

❖ Replikasi 3

$$W_0 = 0,0529 \text{ gram}$$

- t ke-0,5 jam

$$SI = \frac{0,0781 - 0,0529}{0,0529} = 0,476$$

- t ke-1 jam

$$SI = \frac{0,0856 - 0,0529}{0,0529} = 0,618$$

- t ke-2 jam

$$SI = \frac{0,1129 - 0,0529}{0,0529} = 1,134$$

- t ke-4 jam

$$SI = \frac{0,1647 - 0,0529}{0,0529} = 2,113$$

t ke- (jam)	Indeks mengembang		
	R1	R2	R3
0,5	0,372	0,414	0,476
1	0,598	0,602	0,618
2	0,957	1,077	1,134
4	2,006	2,082	2,113
Rata-rata		2,067	
SD		0,055	

E. Tabulasi Hasil Serapan Simvastatin dalam Dapar Fosfat pH 6,6±0,05 yang mengandung natrium dodesil sulfat 0,15% pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

λ	Abs	Λ	Abs	Λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs
200	0,234	242	0,472	284	0,054	326	0,062	368	0,074
201	0,234	243	0,419	285	0,055	327	0,062	369	0,076
202	0,21	244	0,39	286	0,054	328	0,062	370	0,078
203	0,179	245	0,379	287	0,055	329	0,061	371	0,081
204	0,175	246	0,391	288	0,054	330	0,064	372	0,081
205	0,175	247	0,413	289	0,055	331	0,065	373	0,079
206	0,172	248	0,419	290	0,054	332	0,064	374	0,077
207	0,173	249	0,398	291	0,055	333	0,063	375	0,08
208	0,168	250	0,345	292	0,054	334	0,066	376	0,081
209	0,17	251	0,269	293	0,055	335	0,064	377	0,081
210	0,174	252	0,196	294	0,054	336	0,064	378	0,081
211	0,182	253	0,15	295	0,054	337	0,065	379	0,083
212	0,186	254	0,121	296	0,054	338	0,067	380	0,083
213	0,197	255	0,094	297	0,054	339	0,066	381	0,083
214	0,206	256	0,077	298	0,055	340	0,068	382	0,084
215	0,222	257	0,069	299	0,055	341	0,066	383	0,084
216	0,23	258	0,063	300	0,054	342	0,067	384	0,085
217	0,248	259	0,06	301	0,054	343	0,068	385	0,086
218	0,259	260	0,058	302	0,055	344	0,068	386	0,089
219	0,271	261	0,058	303	0,054	345	0,067	387	0,086
220	0,29	262	0,057	304	0,055	346	0,069	388	0,09

221	0,311	263	0,056	305	0,054	347	0,07	389	0,09
222	0,331	264	0,055	306	0,055	348	0,07	390	0,093
223	0,353	265	0,055	307	0,057	349	0,069	391	0,09
224	0,375	266	0,057	308	0,056	350	0,071	392	0,093
225	0,387	267	0,054	309	0,056	351	0,067	393	0,095
226	0,396	268	0,055	310	0,057	352	0,07	394	0,097
227	0,414	269	0,055	311	0,057	353	0,069	395	0,1
228	0,444	270	0,055	312	0,056	354	0,072	396	0,102
229	0,472	271	0,055	313	0,058	355	0,069	397	0,102
230	0,498	272	0,055	314	0,058	356	0,073	398	0,106
231	0,519	273	0,055	315	0,059	357	0,07	399	0,109
232	0,524	274	0,055	316	0,059	358	0,073	400	0,112
233	0,513	275	0,055	317	0,059	359	0,07		
234	0,497	276	0,055	318	0,058	360	0,07		
235	0,492	277	0,054	319	0,058	361	0,073		
236	0,501	278	0,056	320	0,059	362	0,073		
237	0,531	279	0,055	321	0,061	363	0,076		
238	0,567	280	0,055	322	0,06	364	0,073		
239	0,591	281	0,055	323	0,062	365	0,076		
240	0,579	282	0,054	324	0,062	366	0,078		
241	0,531	283	0,055	325	0,063	367	0,078		

F. Hasil Perhitungan Kurva Baku Simvastatin dalam Dapar Fosfat Salin pH 6,6±0,05 yang mengandung natrium dodesil sulfat 0,15%

Method : Linearity
 Probability : 95%
 Number of data : 5
 Line equation : $Y = -0.07169066 + 0.05222611X$
 Corelation coefficient : 0.99920320
 Sy value : 0.01303850
 Vx0 value : 2.09793900%
 Xp value : 1.75455800

The Corelation coefficient is fullfilled the requirement (> 0.99)

The Vx0 value is fullfilled the requirement (0% to 5%)

The Xp value is OK (< 5.00000000)

- Preparasi larutan induk simvastatin 250 ppm dan 400 ppm
 - Menimbang simvastatin 25 mg: $\frac{25 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times 1000 \text{ ppm} = 250 \text{ ppm}$
 - Menimbang simvastatin 40 mg: $\frac{40 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times 1000 \text{ ppm} = 400 \text{ ppm}$
- Pengenceran larutan kurva baku simvastatin
 - Konsentrasi 5 ppm : $\frac{2 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 25 \text{ ppm} = 5 \text{ ppm}$
 - Konsentrasi 10 ppm : $\frac{5 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 20 \text{ ppm} = 10 \text{ ppm}$
 - Konsentrasi 12 ppm : $\frac{1 \text{ mL}}{25 \text{ mL}} \times 120 \text{ ppm} = 12 \text{ ppm}$
 - Konsentrasi 12,5 ppm : $\frac{0,5 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 250 \text{ ppm} = 12,5 \text{ ppm}$
 - Konsentrasi 20 ppm : $\frac{0,5 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 400 \text{ ppm} = 20 \text{ ppm}$
 - Konsentrasi 25 ppm : $\frac{1 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 250 \text{ ppm} = 25 \text{ ppm}$
 - Konsentrasi 120 ppm : $\frac{3 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 400 \text{ ppm} = 120 \text{ ppm}$

G. Tabulasi Hasil Penentuan *Recovery* Simvastatin dalam Sediaan *Buccal Film* Simvastatin

- Persamaan regresi penetapan kadar simvastatin dalam *film* simvastatin
 $y = 0,0522x + 0,0717$
- Kadar simvastatin secara teoritis
 - $\frac{10 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times 1000 \text{ ppm} = 200 \text{ ppm}$
 - Pengenceran : $\frac{0,5 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 200 \text{ ppm} = 10 \text{ ppm}$

G.1 Tabulasi Hasil Penentuan *Recovery* Simvastatin dari *Film* Formula 1

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	<i>Recovery</i> (%)
1	0,395	8,941	89,41
2	0,396	8,960	89,60
3	0,399	9,017	90,17
Rata-rata ± SD			89,73 ± 0,395
CV			0,440%

- Perhitungan

- Replikasi 1

$$\% \text{ recovery} = \frac{8,941 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 89,41\%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ recovery} = \frac{8,960 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 89,6\%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,017 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 90,17\%$$

$$\text{rata-rata} \% \text{ recovery} = \frac{89,41\% + 89,6\% + 90,17\%}{3} = 89,727\%$$

G.2 Tabulasi Hasil Penentuan *Recovery* Simvastatin dari *Film* Formula A

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	<i>Recovery</i> (%)
1	0,439	9,783	97,83
2	0,440	9,803	98,03
3	0,441	9,822	98,22
Rata-rata ± SD			98,03 ± 0,195
CV			0,199%

- Perhitungan

- Replikasi 1

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,783 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 97,83\%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,803 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 98,03\%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,822 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 98,22\%$$

$$\text{rata-rata} \% \text{ recovery} = \frac{97,83\% + 98,03\% + 98,22\%}{3} = 98,027 \%$$

G.3 Tabulasi Hasil Penentuan *Recovery* Simvastatin dari *Film* Formula B

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	<i>Recovery</i> (%)
1	0,446	9,918	99,18
2	0,449	9,975	99,75
3	0,447	9,937	99,37
Rata-rata ± SD			99,43 ± 0,290
CV			0,292%

- Perhitungan

- Replikasi 1

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,918 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 99,18\%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,975 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 99,75\%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,937 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 99,37\%$$

$$\text{rata-rata} \% \text{ recovery} = \frac{99,18\% + 99,75\% + 99,37\%}{3} = 99,43 \%$$

G.4 Tabulasi Hasil Penentuan *Recovery* Simvastatin dari *Film* Formula AB

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	<i>Recovery</i> (%)
1	0,461	10,205	102,05
2	0,457	10,128	101,28
3	0,452	10,032	100,32
Rata-rata ± SD			101,37 ± 0,887
CV			0,875%

- Perhitungan

- Replikasi 1

$$\% \text{ recovery} = \frac{10,205 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 102,05\%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ recovery} = \frac{10,128 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 101,28\%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ recovery} = \frac{10,032 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 100,32\%$$

$$\text{rata-rata} \% \text{ recovery} = \frac{102,05\% + 101,28\% + 100,32\%}{3} = 101,37\%$$

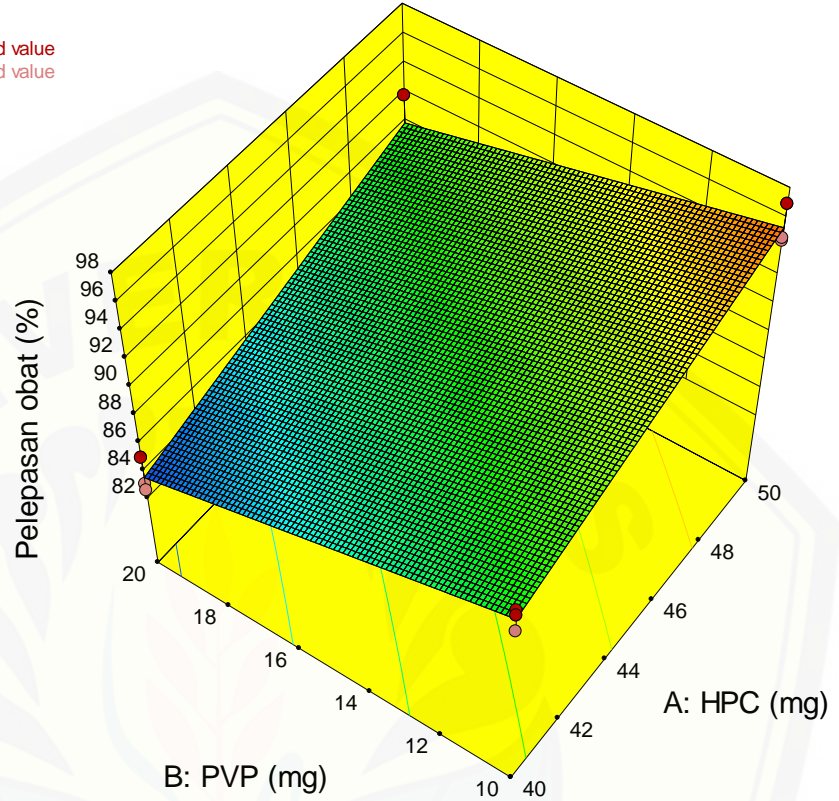
H. Tabulasi Hasil Uji Pelepasan *Film*

Waktu (menit)	F1 (% Pelepasan Obat)			FA (% Pelepasan Obat)		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3
0	6,86	6,86	6,86	6,86	6,86	6,86
15	8,59	9,13	10,96	10,10	11,53	9,04
30	10,37	16,99	15,47	21,01	19,21	16,32
45	18,33	18,78	17,64	24,01	26,01	24,71
60	29,72	22,61	24,23	25,49	26,94	28,69
90	32,21	26,47	28,58	29,32	32,08	37,98
120	33,39	37,26	31,54	30,61	37,76	40,84
150	40,03	39,25	41,81	36,08	40,33	44,02
180	47,32	45,76	54,38	47,92	43,69	47,60
210	50,55	49,07	57,21	52,30	51,67	50,16

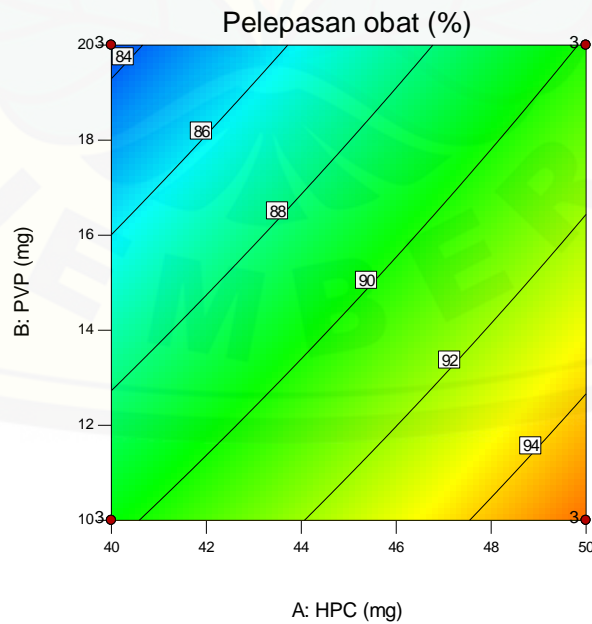
240	58,98	61,23	63,21	60,18	67,78	63,00
270	78,13	69,96	67,08	71,29	73,69	66,76
300	81,56	77,62	79,49	85,86	77,18	80,32
330	84,63	84,20	82,35	92,91	88,16	86,26
360	90,32	88,73	89,94	96,95	94,55	94,73

Waktu (menit)	FB (% Pelepasan Obat)			FAB (% Pelepasan Obat)		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3
0	6,86	6,86	6,86	6,86	6,86	6,86
15	8,75	10,48	9,71	8,85	9,99	10,29
30	9,99	14,51	16,61	13,25	12,02	14,41
45	11,62	17,82	18,88	17,50	21,04	18,48
60	21,41	19,14	22,32	25,24	25,65	27,47
90	22,00	23,25	26,85	31,71	30,31	30,52
120	29,02	26,45	31,04	37,10	35,50	37,24
150	33,99	29,48	38,04	41,39	47,62	42,39
180	37,77	34,08	40,52	46,86	54,31	49,41
210	41,20	38,42	47,52	51,14	57,90	58,82
240	50,41	44,73	51,90	67,34	62,76	67,10
270	62,29	58,08	69,35	70,28	69,21	69,77
300	70,45	66,40	67,69	76,99	80,21	81,54
330	79,55	74,50	80,26	86,31	82,88	83,94
360	85,09	83,06	82,56	91,99	89,12	89,23

Design-Expert® Software
 Factor Coding: Actual
 Pelepasan obat (%)
 ● Design points above predicted value
 ● Design points below predicted value
 96,95
 82,56
 X1 = A: HPC
 X2 = B: PVP



Design-Expert® Software
 Factor Coding: Actual
 Pelepasan obat (%)
 ● Design Points
 96,95
 82,56
 X1 = A: HPC
 X2 = B: PVP



Response 2 Pelepasan obat**ANOVA for selected factorial model****Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]**

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	211,06	3	70,35	40,69	< 0.0001	significant
A-HPC	113,28	1	113,28	65,52	< 0.0001	
B-PVP	97,30	1	97,30	56,28	< 0.0001	
AB	0,48	1	0,48	0,28	0,6140	
Pure Error	13,83	8	1,73			
Cor Total	224,89	11				

The Model F-value of 40,69 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

Values of "Prob > F" less than 0,0500 indicate model terms are significant.

In this case A, B are significant model terms.

Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant.

If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Std. Dev.	1,31	R-Squared	0,9385
Mean	89,69	Adj R-Squared	0,9154
C.V. %	1,47	Pred R-Squared	0,8616
PRESS	31,12	Adeq Precision	15,596
-2 Log Likelihood	35,76	BIC	45,70
		AICc	49,47

The "Pred R-Squared" of 0,8616 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,9154; i.e. the difference is less than 0.2.

"Adeq Precision" measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 15,596 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient		Standard Error	95% CI		VIF
	Estimate	df		Low	High	
Intercept	89,69	1	0,38	88,81	90,56	
A-HPC	3,07	1	0,38	2,20	3,95	1,00
B-PVP	-2,85	1	0,38	-3,72	-1,97	1,00
AB	0,20	1	0,38	-0,68	1,07	1,00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \text{Pelepasan obat} = & \\ & +89,69 \\ & +3,07 * A \\ & -2,85 * B \\ & +0,20 * AB \end{aligned}$$

The equation in terms of coded factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. By default, the high levels of the factors are coded as +1 and the low levels of the factors are coded as -1. The coded equation is useful for identifying the relative impact of the factors by comparing the factor coefficients.

Final Equation in Terms of Actual Factors:

$$\begin{aligned} \text{Pelepasan obat} = & \\ & +75,95667 \\ & +0,49500 * \text{HPC} \\ & -0,92800 * \text{PVP} \\ & +7,96667\text{E-}003 * \text{HPC} * \text{PVP} \end{aligned}$$

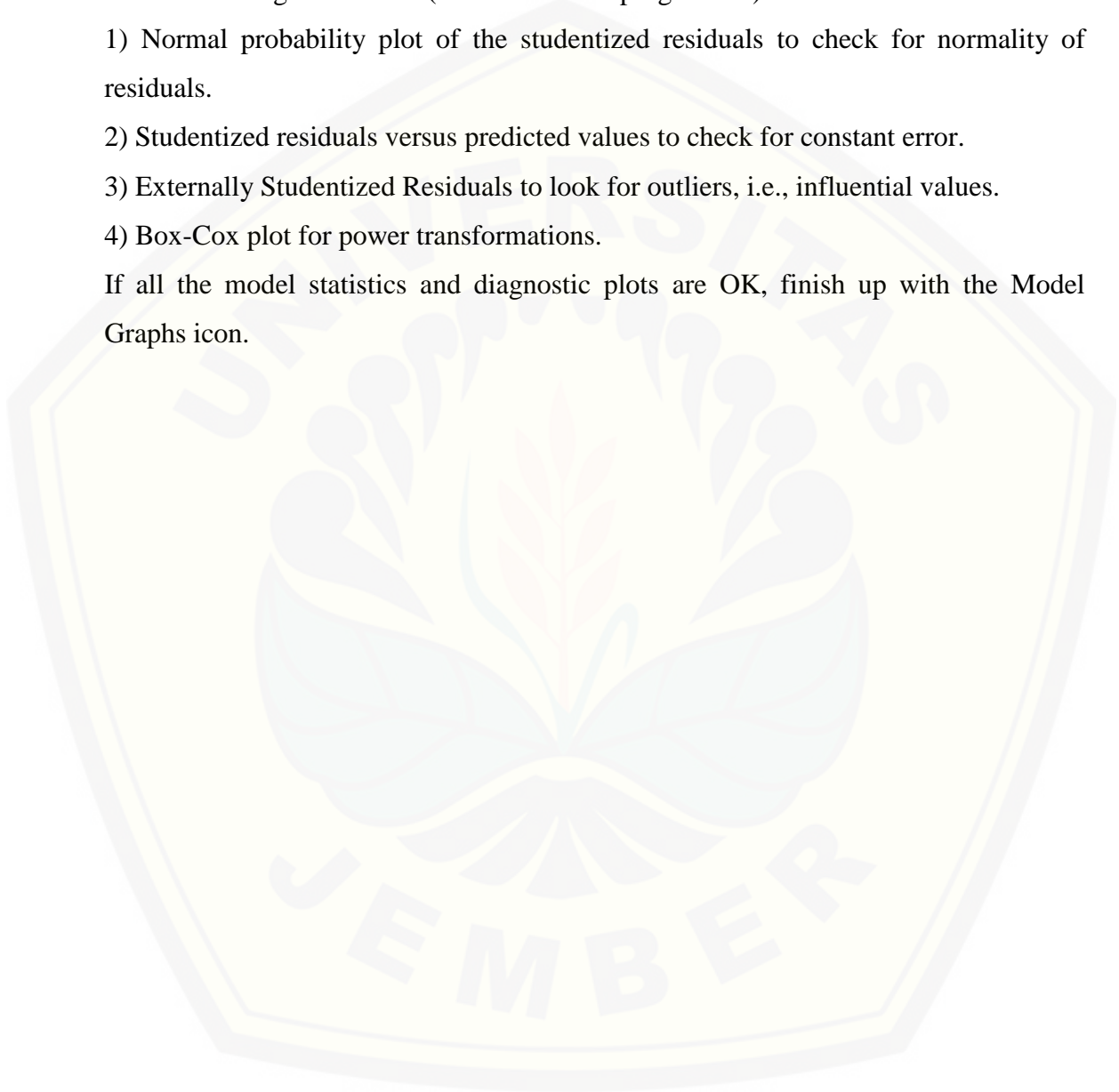
The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the

relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space.

Proceed to Diagnostic Plots (the next icon in progression). Be sure to look at the:

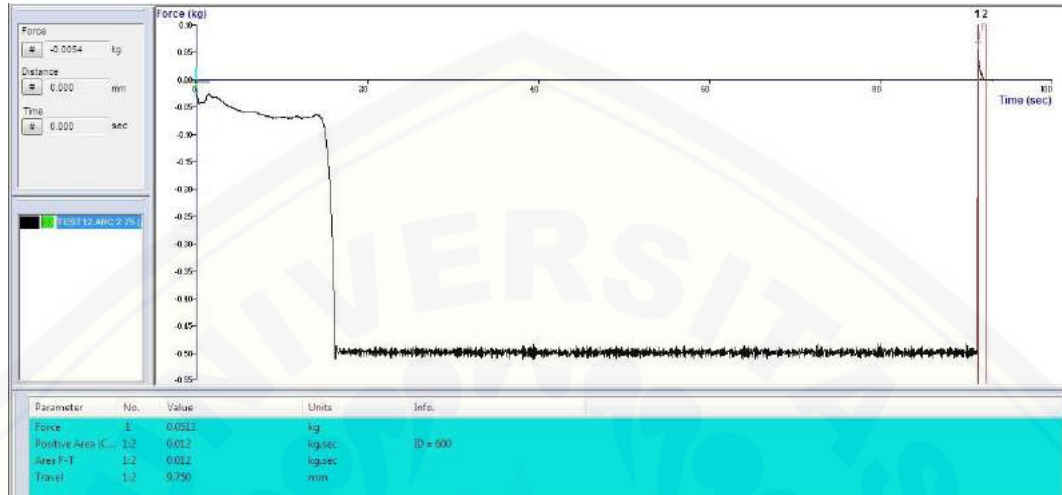
- 1) Normal probability plot of the studentized residuals to check for normality of residuals.
- 2) Studentized residuals versus predicted values to check for constant error.
- 3) Externally Studentized Residuals to look for outliers, i.e., influential values.
- 4) Box-Cox plot for power transformations.

If all the model statistics and diagnostic plots are OK, finish up with the Model Graphs icon.

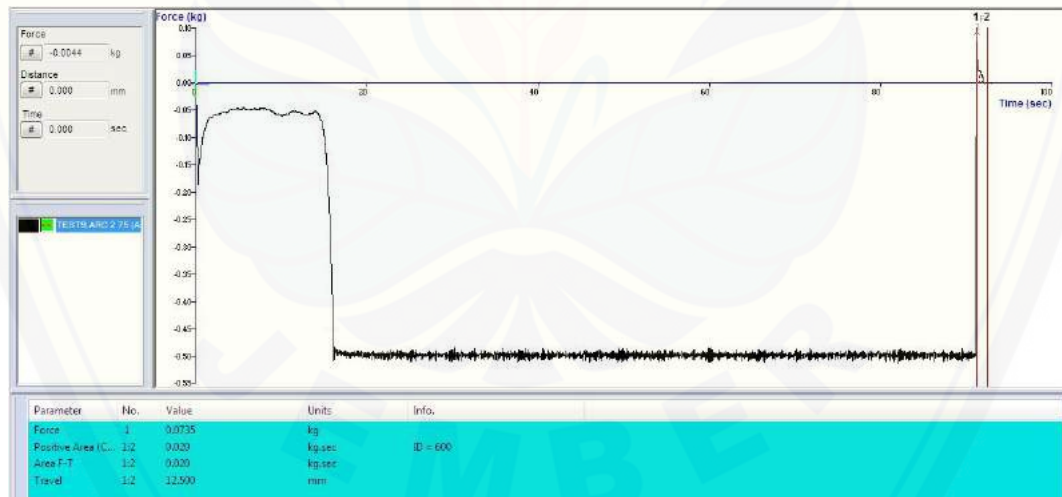


I. Tabulasi Hasil Uji kekuatan Mucoadhesive *Buccal Film* Simvastatin

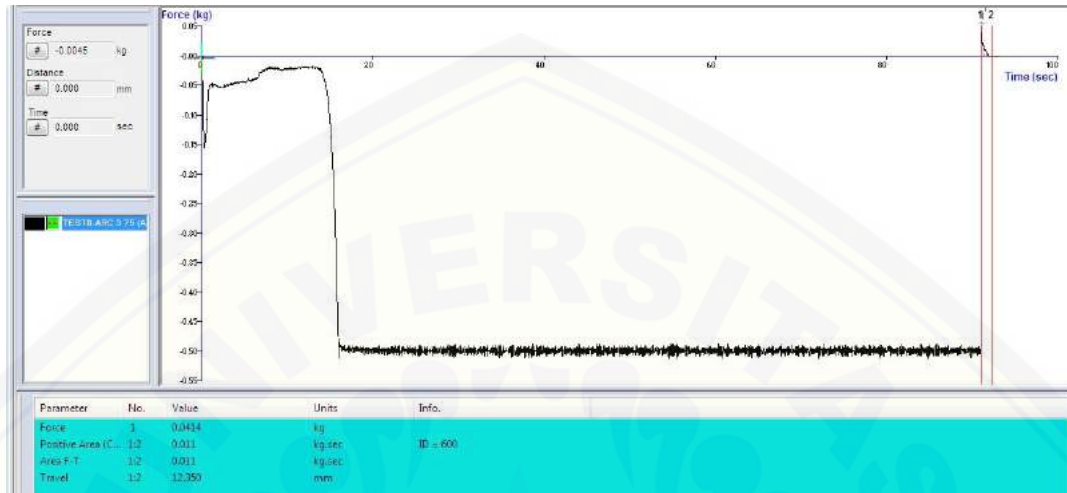
I.1 Hasil Uji kekuatan Mucoadhesive *Buccal Film* Simvastatin Formula 1



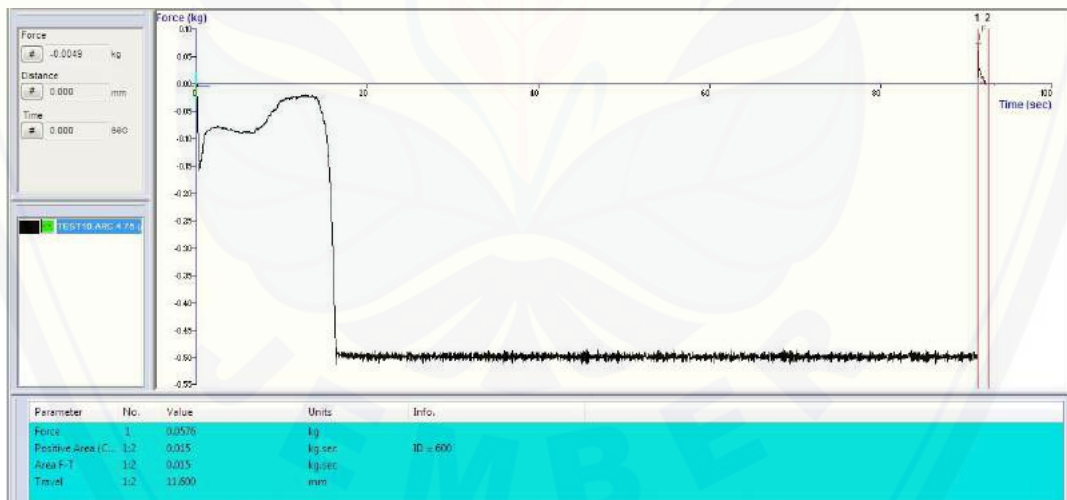
I.2 Hasil Uji kekuatan Mucoadhesive *Buccal Film* Simvastatin Formula A



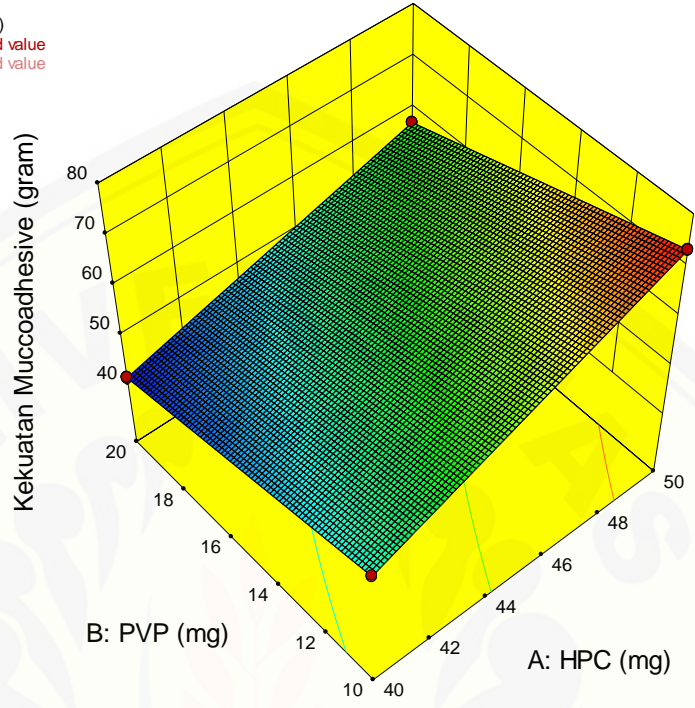
I.3 Hasil Uji kekuatan Mucocohesive *Buccal Film* Simvastatin Formula B



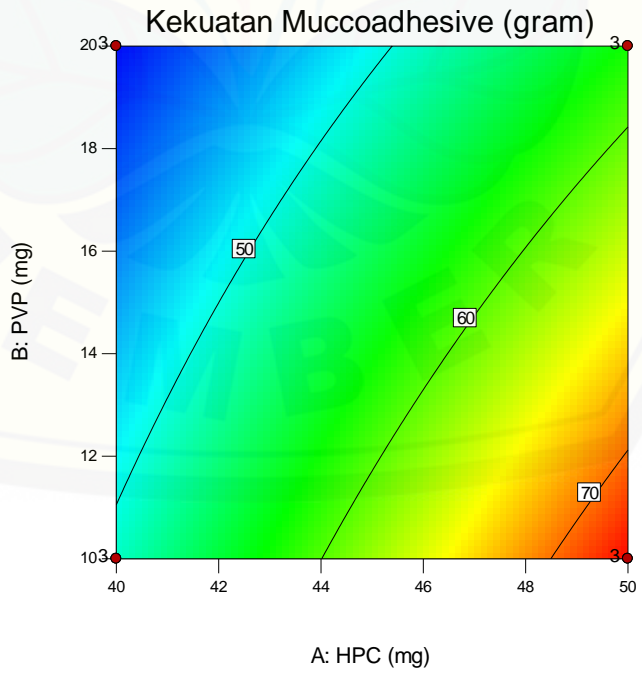
I.4 Hasil Uji kekuatan Mucocohesive *Buccal Film* Simvastatin Formula AB



Design-Expert® Software
Factor Coding: Actual
Kekuatan Mucoadhesive (gram)
● Design points above predicted value
● Design points below predicted value
73,5
41
X1 = A: HPC
X2 = B: PVP



Design-Expert® Software
Factor Coding: Actual
Kekuatan Mucoadhesive (gram)
● Design Points
73,5
41
X1 = A: HPC
X2 = B: PVP



Response 1 Kekuatan Mucocohesive**ANOVA for selected factorial model****Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]**

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value
Model	1639,16	3	546,39	21855,42	< 0.0001 significant
A-HPC	1117,47	1	1117,47	44698,80	< 0.0001
B-PVP	494,08	1	494,08	19763,33	< 0.0001
AB	27,60	1	27,60	1104,13	< 0.0001
Pure Error	0,20	8	0,025		
Cor Total	1639,36	11			

The Model F-value of 21855,42 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

Values of "Prob > F" less than 0,0500 indicate model terms are significant.

In this case A, B, AB are significant model terms.

Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant.

If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Std. Dev.	0,16	R-Squared	0,9999
Mean	55,78	Adj R-Squared	0,9998
C.V. %	0,28	Pred R-Squared	0,9997
PRESS	0,45	Adeq Precision	352,003
-2 Log Likelihood	-15,08	BIC	-5,14
		AICc	-1,36

The "Pred R-Squared" of 0,9997 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,9998; i.e. the difference is less than 0.2.

"Adeq Precision" measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 352,003 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient		Standard Error		95% CI		High VIF
	Estimate	df	Error	Low	High		
Intercept	55,78	1	0,046	55,68	55,89		
A-HPC	9,65	1	0,046	9,54	9,76	1,00	
B-PVP	-6,42	1	0,046	-6,52	-6,31	1,00	
AB	-1,52	1	0,046	-1,62	-1,41	1,00	

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \text{Kekuatan Muccoadhesive} = & \\ & +55,78 \\ & +9,65 * A \\ & -6,42 * B \\ & -1,52 * AB \end{aligned}$$

The equation in terms of coded factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. By default, the high levels of the factors are coded as +1 and the low levels of the factors are coded as -1. The coded equation is useful for identifying the relative impact of the factors by comparing the factor coefficients.

Final Equation in Terms of Actual Factors:

$$\begin{aligned} \text{Kekuatan Muccoadhesive} = & \\ & -52,76667 \\ & +2,84000 * \text{HPC} \\ & +1,44667 * \text{PVP} \\ & -0,060667 * \text{HPC} * \text{PVP} \end{aligned}$$

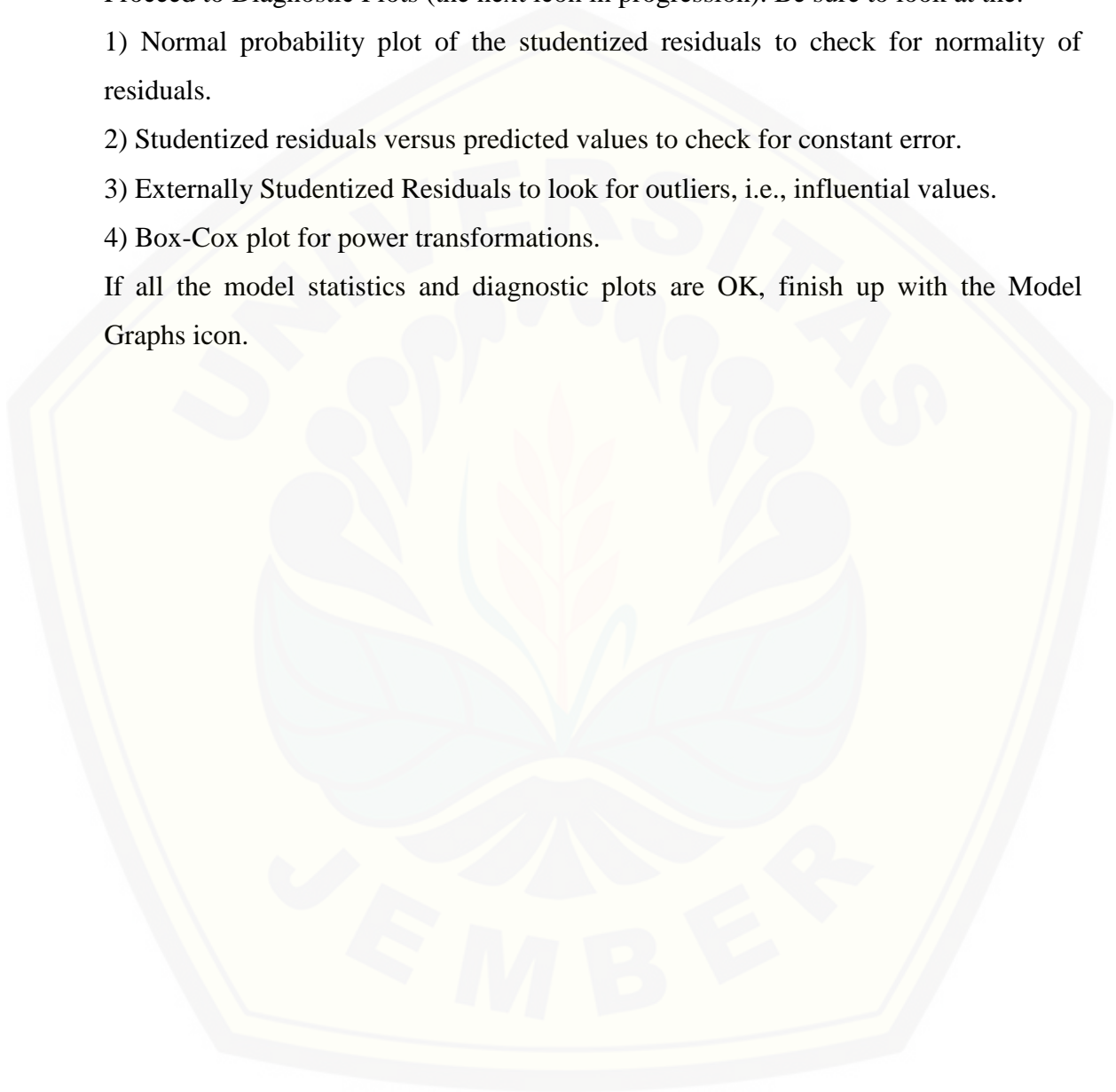
The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the

relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space.

Proceed to Diagnostic Plots (the next icon in progression). Be sure to look at the:

- 1) Normal probability plot of the studentized residuals to check for normality of residuals.
- 2) Studentized residuals versus predicted values to check for constant error.
- 3) Externally Studentized Residuals to look for outliers, i.e., influential values.
- 4) Box-Cox plot for power transformations.

If all the model statistics and diagnostic plots are OK, finish up with the Model Graphs icon.



J. Analisa Data Menggunakan *Design Expert* versi 10

K.	Factor 1	Factor 2	Response 1	Response 2	
Std Run	A:HPC	B:PVP	Kekuatan Mucocoadhesive	Pelepasan obat	
	mg	Mg	gram	%	
1	6	40	10	51,2	90,32
2	10	40	10	51	88,73
3	2	40	10	50,9	89,94
4	5	50	10	73,5	96,95
5	1	50	10	73,4	94,55
6	7	50	10	73,2	94,73
7	11	40	20	41,4	85,09
8	4	40	20	41	83,06
9	12	40	20	41,3	82,56
10	3	50	20	57,6	91,99
11	9	50	20	57,4	89,12
12	8	50	20	57,5	89,23

Constraints

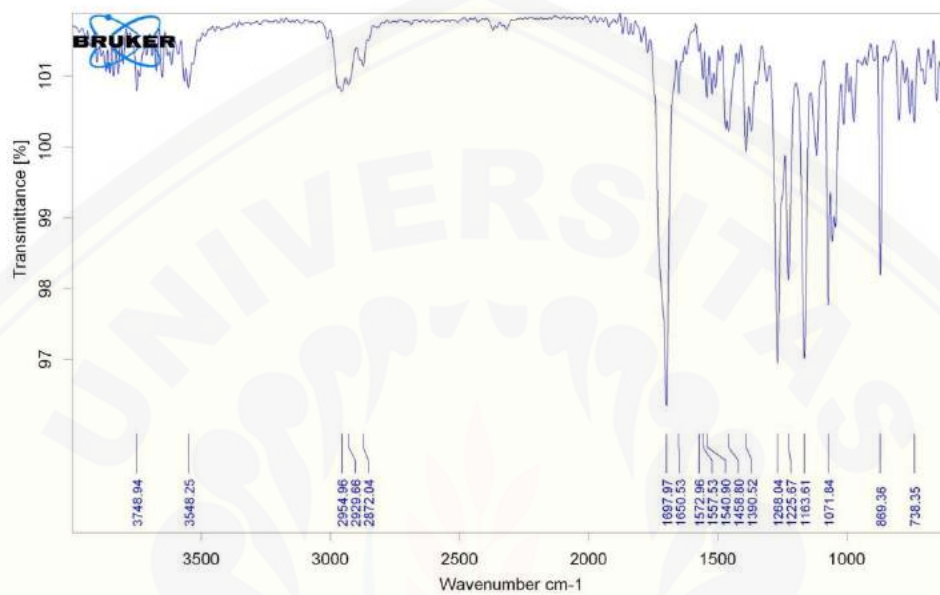
Name	Goal	Lower Limit	Upper Limit	Lower Weight	Upper Weight	Importance
A:HPC	is in range	40	50	1	1	3
B:PVP	is in range	10	20	1	1	3
Kekuatan Mucocoadhesive	maximize	41	73,5	1	1	3
Pelepasan obat	maximize	82,56	96,95	1	1	3

Solutions

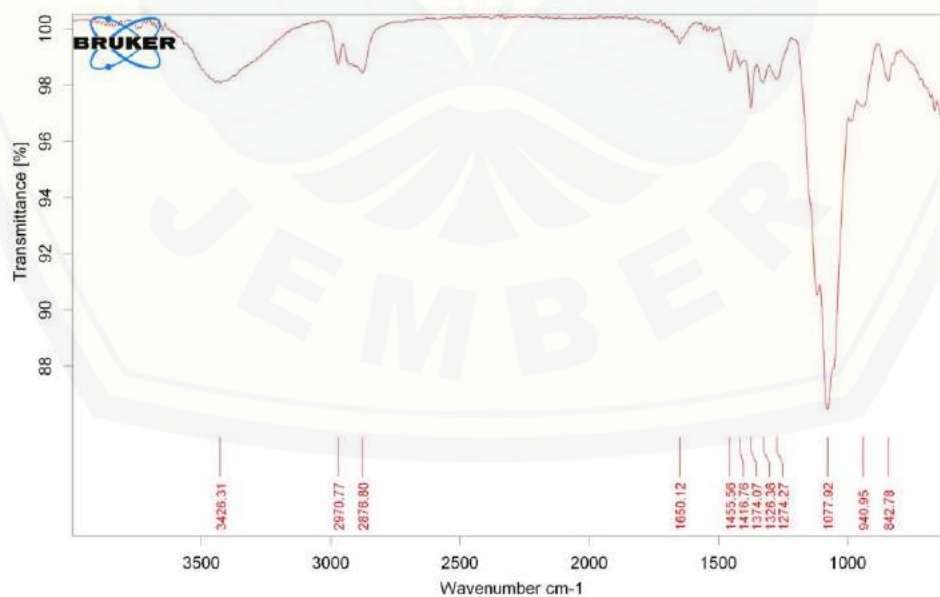
Number	HPC	PVP	Kekuatan Mucocoadhesive	Pelepasan obat	Desirability
1	<u>50,000</u>	<u>10,000</u>	<u>73,367</u>	<u>95,410</u>	<u>0,943</u> <u>Selected</u>
2	50,000	10,101	73,207	95,357	0,939
3	50,000	10,146	73,135	95,333	0,937
4	49,844	10,000	73,019	95,320	0,935
5	50,000	10,594	72,425	95,096	0,918
6	49,302	10,000	71,808	95,009	0,906

K. Hasil FTIR Formula Optimum Buccal Film Simvastatin

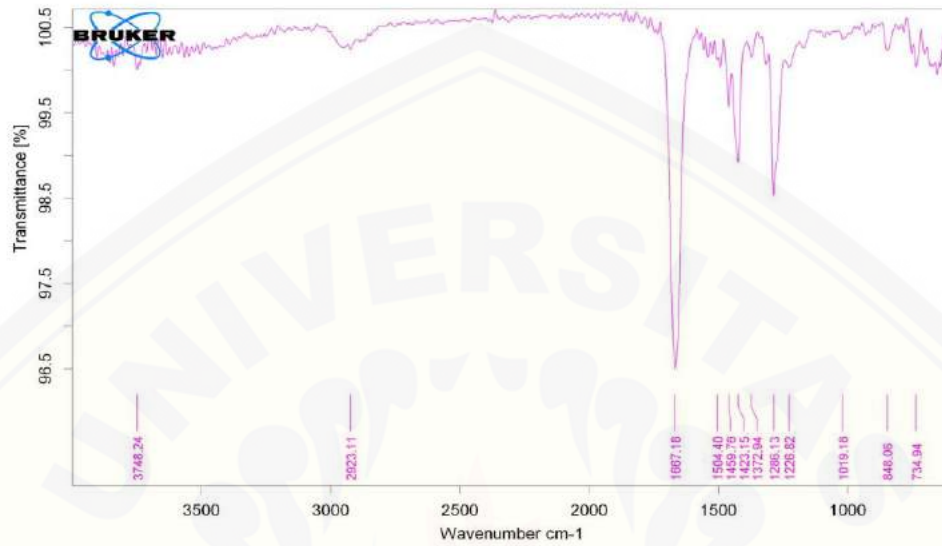
K.1 Spektra Simvastatin



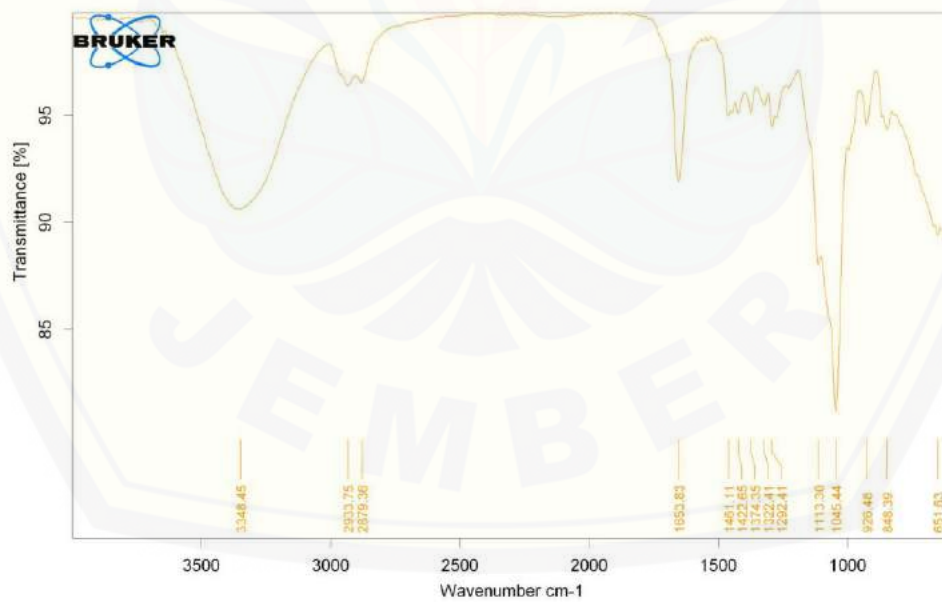
K.2 Spektra HPC



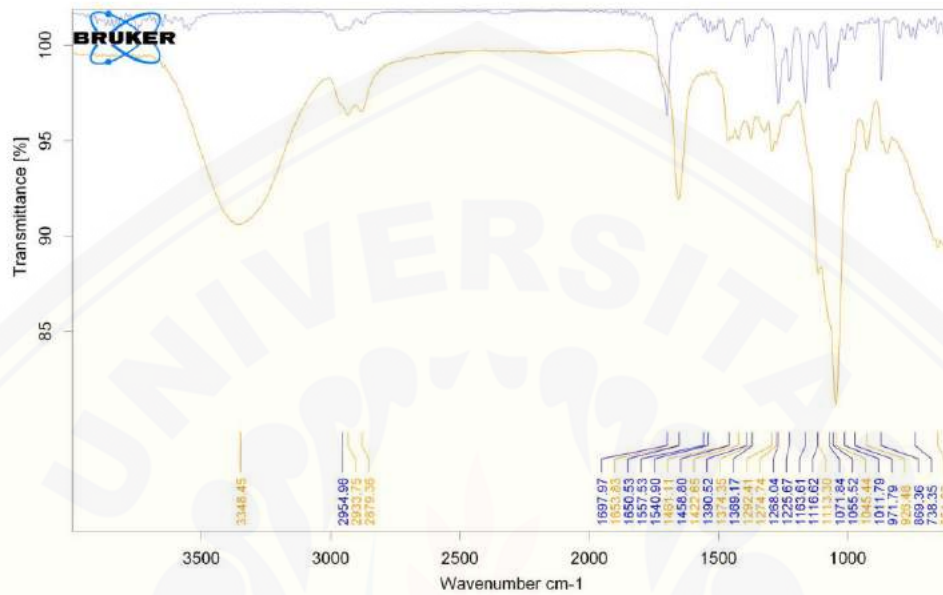
K.2 Spektra PVP



K.4 Spektra Film simvastatin Formula A



K.5 Spektra Film Simvastatin Formula A dan Simvastatin murni



L. Dokumentasi

L.1 Uji Ketebalan *Film*



L.2 Uji Keseragaman Bobot *Film*



L.3 Uji Ketahanan Lipat *film*



L. 4 Uji Penetapan Kadar *Film*

Standard Group
Test Name: RT4
11:07 3Jan16

ID#	Abs	Result
86	0.452	10.03
87	0.457	10.12
88	0.461	10.20

Page 18 of 18, Samples 86 - 88
Press ↑ or ↓ to view data

Measure	Save	View	Measure
Blank	Data	Graph	Sample

L.5 Uji Indeks Mengembang *Film*



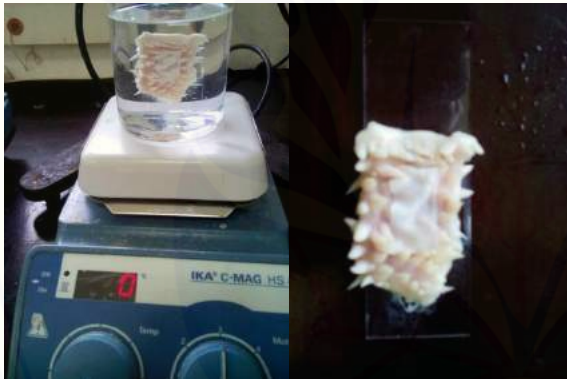
L.6 Uji pH Permukaan



L.7 Uji Kekuatan *Mucocohesivde Film*



L.8 Uji Waktu Tinggal *Mucocohesive Film*



M. Sertifikat Analisis Simvastatin

fermic, s.a. de c.v.

Analysis Certificate No. 2013050
SIMVASTATIN USP 36

Reforma No. 873
Col. San Nicolás Tolentino
Delegación Iztapalapa
C.P. 09850 México, D.F.
P.O. BOX: 150-045 C.P. 09870
México, D.F.
Website: www.fermic.com.mx
Teléfono ++ (52-56) 5037-0000
Fax ++ (52-56) 5656-1542

Batch: SMV-219
Quantity: 100.00 Kg Wt
Manufacturing Date: November 3, 2013
Expiration Date: November, 2017

SPECIFICATIONS AS USP 36

TEST	SPECIFICATIONS	RESULTS
Description	White to off-white powder.	Meets Requirements
Identification		
a) IR	Positive	Positive
b) HPLC	Positive	Positive
Solubility:	Practically insoluble in water; freely soluble in chloroform, in methanol, and alcohol; sparingly soluble in propylene glycol; very slightly soluble in hexane.	Meets Requirements
Specific rotation:	+285° to +298°	+292°
Loss on drying:	NMT 0.5%	0.2%
Residue on ignition	NMT 0.1%	0.03%
Heavy Metals:	NMT 0.002 %	Less than 0.002%
Chromatography purity:		
Simvastatin hydroxyacid	NMT 0.4 %	0.04%
Lovastatin and Epilovastatin	NMT 1.0%	0.23%
Methylene Simvastatin	NMT 0.4 %	0.03%
Acetyl Simvastatin	NMT 0.4 %	0.05%
Anhydro Simvastatin	NMT 0.4 %	0.11%
Simvastatin Dimer	NMT 0.4 %	0.03%
Any other individual impurity	NMT 0.1 %	Meets Requirements
Total impurities other than lovastatin and epilovastatin	NMT 1.0%	0.27%
HPLC Assay Anhydrous Basis:	98.0 - 102.0 %	99.5%

ND = Not Detected
NQ = Not Quantifiable
Approval Date: Mexico City, November 11, 2013
Issuing Date: Mexico City, November 12, 2013

Preserve in well-closed containers, under Nitrogen. Store between 15°C and 30°C, or under refrigeration

Quality Control Manager
Carlos Roberto Gutierrez Garcia B.S.
Ced. Prof. 1183914
R.F.C. GUGCS40911-AF4