

## Optimasi Polyvinilpyrrolidone K-30 dan Sodium Starch Glycolate pada Tablet Likuisolid Simvastatin dengan Desain Faktorial

### *(Optimization of Polyvinilpyrrolidone K-30 and Sodium Starch Glycolate on Liquisolid Simvastatin Tablets with Factorial Design)*

Agne Yuliana Nursatriya, Lusiana Oktora Ruma Kumala Sari\*, Dwi Nurahmanto  
Fakultas Farmasi Universitas Jember  
Jl. Kalimantan 37 Jember 68121  
\*e-mail: [oktora@unej.ac.id](mailto:oktora@unej.ac.id)

#### **Abstract**

*The liquisolid technique is one way to increase the drug dissolution rate, which has low solubility in water and can improve drug flow properties. This research aims to determine the optimum composition of a combination of polymer PVP K-30 and SSG on a liquisolid simvastatin tablet with factorial design. The factorial design method is used to determine the effect of the concentration of two factors, namely PVP K-30 and SSG on the response of hardness, friability, disintegration time and dissolution. PVP K-30 acts as a binder, and SSG works as a disintegration, determines the optimum formula using expert design software version 1. The result show that all formulas meet the requirements of hardness values (4-8 kg), friability (<1%), disintegration time no more than 15 minute and dissolution dissolve in 30 minutes. The use of PVP K-30 concentration of 6 mg and SSG 24 mg indicated the optimum formula with a desirability value of 0,806.*

**Keywords:** *simvastatin, liquisolid tablet, factorial design*

#### **Abstrak**

Teknik likuisolid merupakan salah satu cara untuk meningkatkan laju disolusi obat yang memiliki kelarutan rendah dalam air dan dapat meningkatkan sifat alir obat. Tujuan yang ingin dicapai dalam penelitian ini adalah mengetahui komposisi optimum kombinasi polimer PVP-K30 dan SSG pada tablet likuisolid simvastatin dengan rancangan formula desain faktorial. Metode desain faktorial digunakan untuk mengetahui pengaruh konsentrasi dua faktor, yaitu PVP K-30 dan SSG terhadap respon kekerasan, kerapuhan, waktu hancur dan disolusi. PVP K-30 berperan sebagai pengikat dan SSG berperan sebagai disintegran. Penentuan formula optimum menggunakan *software Design Expert* versi 11. Hasil menunjukkan bahwa semua memenuhi nilai kekerasan (4-8 kg), kerapuhan (<1%), waktu hancur tidak lebih dari 15 menit dan disolusi larut dalam 30 menit. Penggunaan PVP K-30 dengan konsentrasi 6 mg dan SSG 24 mg menghasilkan formula optimum dengan *desirability* sebesar 0,806.

**Kata kunci:** *simvastatin, tablet likuisolid, desain faktorial*

## Pendahuluan

Simvastatin merupakan pilihan pertama terapi hiperlipidemia. Menurut sistem klasifikasi (*Biopharmaceutical Classification System*) BCS, simvastatin masuk golongan obat kelas II yaitu obat dengan kelarutan yang rendah dalam air dan permeabilitas yang tinggi (2014) [1]. Kelarutan yang rendah adalah masalah utama mencapai sirkulasi sistemik untuk memberikan respon farmakologi (2010) [2]. Teknik likuisolid merupakan salah satu cara untuk meningkatkan laju disolusi obat yang memiliki kelarutan rendah dalam air dan dapat meningkatkan sifat alir obat (2009) [3]. Teknik ini dibuat dengan cara

mengubah obat menjadi suspensi atau bentuk cair dalam pelarut *non volatile* yang kemudian diubah menjadi bentuk serbuk yang mudah mengalir, *non-adherent* dan dikompresikan setelah penambahan bahan pembawa (*carrier*) dan bahan *coating* (2012) [4]. Keuntungan menggunakan teknik likuisolid untuk sediaan obat yaitu dapat meningkatkan pelepasan obat. Metode pembuatannya sederhana, biaya produksi tidak mahal,

Tabel 1. Formula tablet likuisolid simvastatin

Bahan	Jumlah (mg)				Fungsi Bahan
	F1	FA	FB	FAB	
Simvastatin	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	Bahan Obat
Propylene Glycol	12 mg	12 mg	12 mg	12 mg	Pelarut
PVP K-30	6 mg	15 mg	6 mg	15 mg	Pengikat
SSG	6 mg	6 mg	24 mg	24 mg	Disintegran
Aerosil	12 mg	12 mg	12 mg	12 mg	Pengering
Mg Stearat	6 mg	6 mg	6 mg	6 mg	Lubrikan
Avicel	248 mg	239 mg	230 mg	221 mg	Pembawa
Bobot Tablet	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	

meminimalkan pengaruh pH pada laju disolusi obat yang kurang larut dan modifikasi bahan tambahan yang sesuai dapat memperbaiki pelepasan obat dan cocok untuk produksi skala industri (2013) [5].

Dalam pembuatan tablet likuisolid polimer adalah komponen paling penting, dalam penelitian ini polimer yang digunakan adalah PVP K-30 dan SSG. Penggunaan polimer PVP K-30 dengan pelarut (*liquid medication*) dapat meningkatkan laju disolusi obat tersebut (2007) (Tabel 1) [6]. Sodium Starch Glycolate (SSG) berperan sebagai disintegran sehingga diharapkan dapat mempercepat waktu hancur tablet (2009) [5].

Penelitian kali ini akan dilakukan optimasi kombinasi polimer PVP K-30 dan SSG. Evaluasi serbuk meliputi uji sifat alir serbuk, kadar lembab

serbuk, *Fourier Transform Infra Red* (FTIR). Serbuk likuisolid ditempa dan dilakukan evaluasi tablet meliputi keseragaman ukuran, keseragaman kandungan, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, dan laju disolusi obat.

## Metode Penelitian

### Alat dan Bahan

Alat yang digunakan Alat-alat gelas, mortar, stemper, jangka sorong, stopwac, pH-meter (*Elmetron CP-502*), *hardness tester*, (*Pharmeq*), *friability tester* (*Pharmeq*), *powder flowability tester* (*Pharmeq*), *tapped density tester* (*Logam Instrumen*), *disintegration tester* (*Pharmeq*), alat pencetak tablet *single punch* (STH®), neraca analitik (*Ohaus*), alat uji disolusi (jenis dayung *pharmeq*), spektrofotometer FTIR (*Alpha Bruker*), spektrofotometer UV-VIS

(Genesys 10S, Thermo scientific), dan Software design expert versi 11.

Bahan yang digunakan Simvastatin PT. Kimia Farma(Persero), PVP-K30 (PT. Brataco Chemica), SSG (Gujarat), Aerosil (PT Brataco Chemica), PG (PT. Brataco Chemika), Mg stearat (PT Brataco Chemica), Avicel (PT. Brataco Chemica), Natrium Hidroksida (PT. Brataco Chemal), Kalium fosfat monobasa (PT Brataco Chemical), Aquadestilata (UD. Aneka Kimia).

### Pembuatan Tablet Likuisolid Simvastatin

Timbang semua bahan sesuai dengan formula yang sudah dirancang. Simvastatin 10 mg di haluskan dimortir, setelah itu ditambahkan pelarut propilen glikol. Bahan yang sudah dicampur ditambahkan avicel dan aerosil sedikit demi sedikit hingga terbentuk masa serbuk. Kemudian tambahkan SSG, PVP K-30, Mg stearat dan avicel kedalam campuran serbuk. Masa campuran serbuk dicampur hingga homogen. Lalu dilakukan pengujian serbuk meliputi sifat alir dan kadar lembab. Terbentuknya serbuk likuisolid simvastatin dikarakterisasi dengan analisis FTIR. Masa serbuk dikempa dengan alat pegempa sigle punch dengan tekanan yang sama dan bobot tiap tablet 300 mg.

### Evaluasi Campuran serbuk

#### Pengujian Sudut Diam

Pada pengujian ini dilakukan dengan metode corong, dengan cara timbang 100 g masa serbuk tablet, masukkan kedalam corong yang sudah tertutup dibagian bawahnya, penutup corong dibuka, dan catat waktu yang diperlukan seluruh masa serbuk untuk melalui corong.

#### Indeks Kompresibilitas

Pada pengujian ini dilakukan menggunakan alat *Tapped density tester*. Gelas ukur 100 ml yang telah diketahui bobotnya diisi dengan serbuk, hingga skala 100 ml tanpa pemampatan ( $V_1$ ). Gelas ukur dipasang ke penyangga, kemudian dilakukan pengetukan sebanyak 10, 500, dan 1250. Volume pada ketukan ke-10 ( $V_{10}$ ), ke-500 ( $V_{500}$ ), ke-1250 ( $V_{1250}$ ) dicatat. Jika ada perbedaan kurang dari 2 ml antara  $V_{500}$  dan  $V_{1250}$ , ulangi peningkatan seperti pengetukan 1250, hingga perbedaan pengukuran dari 2 ml. Akhir volume pengetukan dicatat sebagai volume mampat ( $V_2$ ).

### FTIR

*Scanning* simvastatin murni dan serbuk kering likuisolid simvastatin dengan instrumen spektrofotometer FTIR. Analisis FTIR dilakukan untuk mengetahui ada atau tidaknya perubahan gugus fungsi simvastatin dengan polimer SSG dan PVP K-30. Pada bilangan gelombang 4000-600  $\text{cm}^{-1}$  dilakukan pemeriksaan gugus fungsi.

### Uji Kadar Lembab

Sebanyak  $\pm 5$  gram serbuk diletakkan dan diratakan di atas piringan alat *Moiture Analyzer* yang sudah ditara terlebih dahulu. Alat dinyalakan pada suhu  $105^\circ\text{C}$ , apabila berat bahan uji telah konstan, alarm pada alat akan bunyi dan angka yang tertera pada petunjuk digital menunjukkan % kadar lembab.

### Evaluasi Tablet Likuisolid Simvastatin

#### Uji keseragaman sediaan

10 tablet simvastatin ditimbang satu persatu dari masing-masing sampel dan catat hasil penimbangan. Tablet diserbukkan, dan ditambahkan dengan 100 ml larutan metanol. Selanjutnya dipipet 1ml, kemudian diencerkan dengan metanol hingga 100 ml. Larutan ini mengandung kurang lebih 10  $\mu\text{g/ml}$  simvastatin ( $\pm 10$  ppm). Serapan lalu diukur dengan spektrofotometer UV-Visible dengan panjang gelombang 238 nm.

#### Uji Kekerasan

Sebanyak 20 tablet yang diambil secara acak diletakkan satu per satu secara horizontal pada alat *hardness tester*, kemudian penjepit akan bergerak menuju tablet dan menekan tablet hingga hancur lalu baca hasil tekanan tablet pada skala. Replikasi dilakukan sebanyak 10 kali.

#### Uji Kerapuhan

Sebanyak 20 tablet diambil dan dibersihkan dari debu. Tablet ditimbang ( $W_0$ ) lalu dimasukkan kedalam alat *friability tester* dan dijalankan dengan kecepatan 25 rpm selama 4 menit. Selanjutnya tablet dikeluarkan dan bersihkan dari debu yang menempel lalu ditimbang beratnya ( $W_1$ ). Replikasi dilakukan sebanyak 3 kali.

### Uji Waktu Hancur

Sebanyak 6 tablet diletakkan didalam alat *disintegrasi tester*. Tabung dimasukkan dalam benjana yang telah diisi air bersuhu  $37^{\circ} \pm 0,2^{\circ}C$ . Pengujian 12 tablet diulangi apabila 1 atau 2 tablet tidak hancur sempurna. Pengujian tablet harus sempurna tidak kurang dari 16 tablet dari 18 tablet yang diuji.

### Uji Disolusi

Uji disolusi tablet likuisolid simvastatin menggunakan alat disolusi tipe dua yaitu tipe dayung. Tablet dari setiap formula diisi kedalam masing-masing chamber disolusi. Setiap chamber berisi larutan buffer pH 7,0 sebanyak 900 ml menjadi media. media disolusi digunakan suhu  $37^{\circ}C \pm 0,5$ . Pengadukan dilakukan dengan kecepatan  $50 \text{ rpm} \pm 2$ . Uji disolusi dilakukan selama 30 menit. Sebanyak 5 ml diambil dengan spuit injeksi dengan interval waktu setiap sampel.

Tiap sampel yang selesai diambil segera diganti dengan media disolusi dalam jumlah yang sama sehingga volume disolusi selalu tetap. Alat spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum digunakan untuk menentukan kadar sampel yang sudah diambil.

### Hasil

Organoleptis serbuk likuisolid simvastatin dari setiap formula menunjukkan bentuk, warna dan bau yang sama. Bentuk serbuk yang didapat yakni serbuk halus, warnanya putih dan serbuk tidak memiliki bau.

### Hasil FTIR

Hasil spektra *overlay* antara spektra keempat formula dengan spektra simvastatin menunjukkan bahwa sediaan likuisolid simvastatin dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Hasil FTIR Simvastatin, PVP K-30, SSG, dan FAB

	Gugus Fungsi	Rentang Bilangan Gelombang ( $\text{cm}^{-1}$ )	Bilangan Gelombang ( $\text{cm}^{-1}$ )			
			Simvastatin	PVP K-30	SSG	FAB
A	-OH Hidroksil	3650-3200	3548,00		3589,70	3670
B	C=O Keton dan ester	1680-1750	1698,39			1693
C	C-OH Alkohol	1300-1000	1267,83			1058
D	N-H Amida	1630-1690		1651,76	1649,10	1642
	C-O-C Eter Alifatik	1000-1100			1013,80	
	-CH <sub>2</sub> Alkana	690-710			616,70	618
	C=C Alkena	880-900		843,12		895
	-CH <sub>3</sub> Alkana	1375-1450		1423,55		1399

### Hasil evaluasi serbuk

Hasil pengujian sifat alir campuran serbuk menunjukkan bahwa serbuk dari keempat formula dapat mengalir. Hasil *carr indeks* dan *hausner ratio* keempat formula memenuhi

persyaratan. Kadar lembab untuk formula B dan AB tidak memenuhi persyaratan dikarenakan sifat SSG sangat higroskopis (2009) [5].

Tabel 3. Hasil evaluasi campuran serbuk

Pengujian	Formula			
	1	A	B	A B
Sudut diam	34,85	34,41	35,93	36,04
Carrs indeks	14,37	15,55	16,75	13,38
Hausner ratio	1,18	1,18	1,17	1,15
Kadar lembab	2,77	3,08	5,23	5,46

\*Data disajikan sebagai rata-rata (n=3)

#### Hasil Evaluasi Tablet Likuisolid

Hasil Evaluasi Tablet Likuisolid dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Hasil evaluasi tablet likuisolid

Pengujian	Formula			
	1	A	B	A B
Keseragaman Kandungan (%)	94,05	94,41	93,08	94,72
Kekerasan (kg)	4,9	5,3	5,7	6,2
Kerapuhan (%)	0,429	0,360	0,314	0,267
Waktu Hancur (detik)	23,33	30,67	70	201
Disolusi (%)	107,05	83,29	103,64	87,78

\*Data disajikan sebagai rata-rata (n=3)

Hasil uji kekerasan tablet yang didapat Formula 1>A>B>AB. Formula AB memiliki kekerasan paling tinggi dikarenakan konsentrasi bahan pengikat yang digunakan lebih banyak. Faktor lain yang dapat mempengaruhi kekerasan tablet yaitu bahan pengikat (2017) [6].

Nilai efek faktor kekerasan dapat dilihat pada tabel 5. Nilai positif menandakan bahwa efek faktor dapat menaikkan respon dan sebaliknya nilai negatif dapat menurunkan respon.

Tabel 5. Nilai efek faktor beserta interaksinya terhadap nilai kekerasan

Faktor	Efek faktor
Jumlah PVP K-30	0,667
Jumlah SSG	1,167
Interaksi	0,583

Hasil Uji Kerapuhan tablet yang didapat adalah formula 1<A<B<AB.

Faktor yang dominan dari efek faktor terhadap nilai kerapuhan adalah SSG yaitu -0,104. Dari hasil penelitian SSG berfungsi sebagai disintegran yang apabila digunakan dalam jumlah yang banyak dapat mempengaruhi kerapuhan tablet (2011) [7]. Nilai efek faktor kerapuhan dapat dilihat pada tabel 6.

Tabel 6. Nilai efek faktor beserta interaksinya terhadap nilai kerapuhan

Faktor	Efek faktor
Jumlah PVP K-30	-0,058
Jumlah SSG	-0,104
Interaksi	-0,046

Hasil uji waktu hancur dari keempat formula yang memiliki waktu hancur paling rendah adalah formula 1 dikarenakan konsentrasi PVP K-30 pada aras rendah.

Faktor yang dominan dari efek faktor terhadap nilai waktu hancur adalah SSG yaitu 108,05. Menurut penelitian Bala et al., 2012 SSG merupakan bahan penghancur yang higroskopis, dimana hal ini dapat menimbulkan masalah dengan obat yang sensitif terhadap kelembapan yang dapat memperlambat disintegran tablet. Nilai efek faktor waktu hancur dapat dilihat pada tabel 7.

Tabel 7. Nilai efek faktor beserta interaksinya terhadap nilai waktu hancur.

Faktor	Efek faktor
Jumlah PVP K-30	69,5
Jumlah SSG	108,5
Interaksi	65,5

Hasil uji disolusi tablet simvastatin dari keempat formula yang didapat formula A>AB>B>1. Laju pelepasan dapat dipengaruhi oleh jumlah disintegran yang digunakan. Penambahan bahan disintegran dapat mempercepat waktu disintegran tablet. sehingga meningkatkan laju pelepasan obat dari sediaan likuisolid (2011) [7].

Faktor yang dominan dari efek faktor terhadap nilai % disolusi adalah SSG yaitu 1,228. SSG akan mempercepat waktu hancur tablet sehingga akan mempercepat kelarutan bahan aktif simvastatin dilihat dari kadar bahan aktif yang diperoleh dari uji disolusi. Nilai efek faktor pelepasan dapat dilihat pada tabel 8.

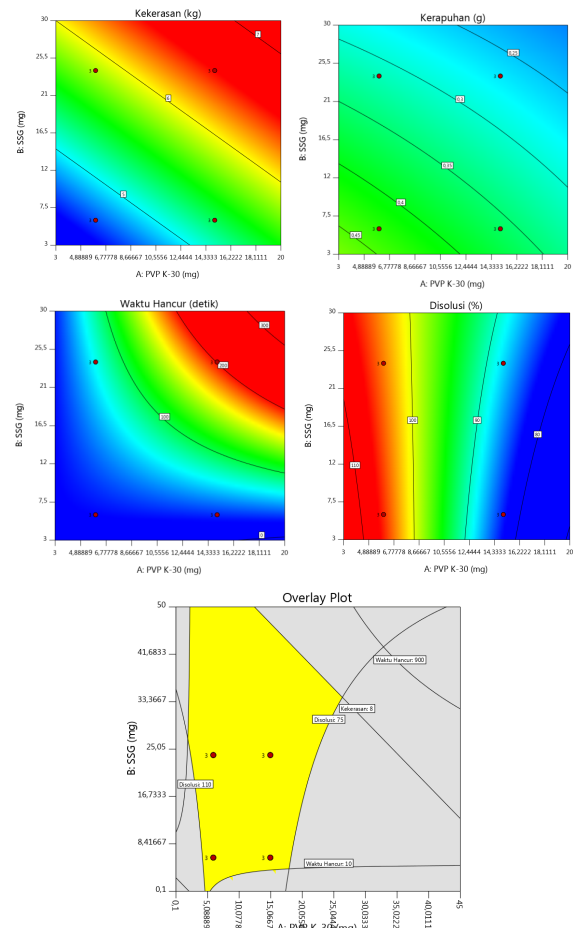
Tabel 8. Nilai efek faktor beserta interaksinya terhadap nilai pelepasan disolusi.

Efek Faktor	Efek faktor
Jumlah PVP K-30	-8,675
Jumlah SSG	1,228
Interaksi	2,307

### Pembahasan

Respon daerah optimum merupakan daerah yang dapat memenuhi criteria respon (kekerasan, kerapuhan, waktu hancur dan disolusi). Dan rentang level factor dari analisis

dengan metode desain faktorial. kriteria respon yang diinginkan adalah kekerasan 4-8 kg, kerapuhan < 1%, waktu hancur tidak lebih dari 15 menit dan pelepasan dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang 75% simvastatin. Perangkat lunak *Design Expert* juga digunakan untuk menampilkan gambar grafik dalam bentuk *Contour plot*. *Contour plot* yang didapat kemudian digabungkan menjadi *overlay plot*. *Contour plot* dari masing-masing respon dan *overlay plot* dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Contour plot dan overlay plot

overlay plot tablet likuisolid simvastatin daerah berwarna kuning pada gambar overlay plot merupakan daerah optimum yang memenuhi kriteria respon yang telah ditentukan.pada daerah overlay plot dapat diketahui rentang jumlah PVP K-30 dan SSG yang dapat memenuhi kriteria optimum. Dapat dilihat dari

data diatas, dipilih satu titik yang menunjukkan formula optimum dengan prediksi hasil secara teoritis. Titik yang terpilih adalah titik dengan komposisi PVP K-30 6 mg dan SSG 24 mg yang dapat memberikan nilai optimum yaitu kekerasan 5,7; kerapuhan 0,314, waktu hancur 1 menit 10 detik dan % pelepasan disolusi 95,08%.

### Simpulan dan Saran

Penggunaan 6 mg PVP K-30 dan 24 mg SSG menghasilkan nilai desirability paling mendekati satu yaitu 0,806 dengan nilai kekerasan 5,833 kg; kerapuhan 0,314 %; waktu hancur 70 detik dan % pelepasan disolusi 103,680%.

Saran perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai uji pelepasan in vivo untuk mengetahui bioavailabilitas dan farmakokinetikanya.

### Daftar Pustaka

- [1] Shah VP, Amidon GL. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm res.* 2014.12: 413 – 420.
- [2] Sahu V, Ghuge N, Bakde BV. A New Technique For Enhancement Of Drug Dissolution. *International Journal Of Pharmaceutical Sciences And Research*, 2012. 4(974): 302–306.
- [3] Vranikova B, Gajdziok J. Liquefied systems and aspects influencing their research and development. *Acta Pharm*, 2013. 63:447–465.
- [4] Javandest Y, Jafari-navimipour B, Nokhodchi A. Liquefied technique for dissolution rate enhancement of a high dose water-insoluble drug ( carbamazepine ). *Iranian Journal Of Pharmaceutical Research*. 2007.341: 26–34.
- [5] Rowe RC, Sheskey D, Quin PJ. *Handbook of pharmaceutical excipients*. Pharmaceutical Press and American Pharmacist Association. 2009. 6 edition. USA.
- [6] Fatmawati DA, Widjaja B, Setyawan D. Optimasi tablet levofloksasin yang mengandung bahan pengikat pvp k-30 dan disintegrans vivasol. *Jurnal Sains Farmasi Dan Klinik*, 2017. 4: 9–15.
- [7] Pahwa R, Gupta N. Super disintegrants In The Development Of Orally Disintegrating Tablets. *International Journal Of Pharmaceutical Sciences And Research*, 2011. 2(11): 2767–2780.
- [8] Bala R, Khanna S, Pawar P. Polymers in Fast Disintegrating Tablets-A Review. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* 2012.
- [9] Yadav V, Yadav A. Improvement of solubility and dissolution of indomethacin by liquefied and compaction granulation technique. *Journal Of Pharmaceutical Sciences And Research*, 2009. 1(2):44–51.