

## Optimasi Konsentrasi Hidroksipropil Selulosa dan Polivinilpirolidon dalam Sediaan *Buccal Film* Simvastatin (*Optimization Of Hydroxypropyl Cellulose and Polyvynylpyrrolidone Concentration in Simvastatin Buccal Film*)

Nurul Qomariyah, Lidya Ameliana, Lusya Oktora Ruma Kumala Sari  
Fakultas Farmasi Universitas Jember  
Jln. Kalimantan 37, Jember 68121  
e-mail korespondensi: nurulqomariyah95@gmail.com

### **Abstract**

*Simvastatin, an antihyperlipidemia drug belongs to HMG-CoA reductase inhibitor, has extend first-pass metabolism and low bioavailability (5%) with 95-98% protein bond and short half-life (2 hours). The problem of low bioavailability can be solved by buccal delivery systems with producing simvastatin mucoadhesive buccal film. Concentration of HPC and PVP can affect the value of simvastatin release and mucoadhesive strength of film. Optimization using factorial design method determine the optimum concentration of HPC and PVP with highest simvastatin release and mucoadhesive strength. Solvent casting method used for preparation of 4 formula according to factorial design. The result was formula A (FA) with HPC and PVP concentration ratio (50: 10) gave the highest simvastatin release at 95.41% and the highest mucoadhesive strength at 73.37 grams. FTIR analysis results of FA indicated that there were no change in the functional groups on simvastatin as an active ingredient, and the mucoadhesive residence time showed that FA buccal films can be attached to the goat buccal tissues for 186 minutes.*

**Keywords:** *Buccal film, mucoadhesive, simvastatin, HPC, PVP, factorial design.*

### **Abstrak**

Simvastatin merupakan obat antihiperlipidemia termasuk dalam golongan obat inhibitor HMG-CoA reduktase yang mengalami metabolisme lintas pertama yang tinggi sehingga bioavailabilitasnya sangat rendah (5%) dengan ikatan protein 95-98% serta memiliki waktu paruh yang pendek (2 jam). Masalah bioavailabilitas oral yang rendah dapat diatasi dengan pemberian simvastatin melalui rute lain yaitu sistem penghantaran *buccal* dengan bentuk sediaan *mucoadhesive film*. Konsentrasi polimer HPC dan PVP yang digunakan berpengaruh pada pelepasan simvastatin dan kekuatan *mucoadhesive film*. Optimasi menggunakan desain faktorial dapat menentukan konsentrasi HPC dan PVP yang menghasilkan *buccal film* dengan pelepasan simvastatin dan kekuatan *mucoadhesive* yang tinggi. Metode *solvent casting* digunakan untuk preparasi 4 formula desain faktorial. Hasilnya formula A (FA) dengan perbandingan konsentrasi HPC dan PVP (50 : 10) mampu menghasilkan pelepasan simvastatin tertinggi sebesar 95,41% dan kekuatan *mucoadhesive* tertinggi sebesar 73,37 gram. Hasil analisis FTIR FA menunjukkan bahwa tidak ada perubahan gugus fungsi simvastatin sebagai bahan aktif, dan hasil waktu tinggal *mucoadhesive* menunjukkan bahwa *buccal film* FA dapat menempel pada jaringan *buccal* kambing selama 186 menit.

**Kata kunci:** *Buccal film, mucoadhesive, simvastatin, HPC, PVP, desain faktorial.*

## Pendahuluan

Hiperlipidemia adalah peningkatan salah satu atau lebih kolesterol total, *low density lipoprotein* (LDL), atau trigliserida, dan atau penurunan *high density lipoprotein* (HDL) [1]. Terapi farmakologi pilihan pertama adalah obat golongan inhibitor 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) reduktase, salah satunya simvastatin yang memiliki kemampuan lebih besar untuk menurunkan kadar LDL dan meningkatkan kadar HDL [2]. Simvastatin dengan rute administrasi peroral mengalami metabolisme lintas pertama di hati yang menyebabkan bioavailabilitas oral yang sangat rendah yaitu 5% [3], dengan ikatan protein 95-98%, serta memiliki waktu paruh yang pendek yaitu 2 jam [1].

Sistem penghantaran *buccal* merupakan suatu sistem penghantaran obat melalui mukosa *buccal*, obat diletakkan di antara 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, dapat diterapkan pada pasien yang tidak kooperatif saat terapi dibutuhkan, dapat digunakan untuk obat dengan waktu paruh dan rentang terapi pendek. Absorpsi yang optimal diperlukan pada penghantaran obat secara *buccal* agar jumlah zat aktif yang masuk ke sirkulasi sistemik berada pada dosis terapi. dengan cara memformulasikan obat menjadi bentuk sediaan yang bersifat *mucoadhesive*. Salah satu bentuk sediaan *mucoadhesive* untuk penghantaran *buccal* adalah *film* dengan bentuknya yang tipis, lebih ringan, dan lebih fleksibel dibandingkan lainnya sehingga nyaman untuk penggunaan pasien [4].

Pada penelitian ini sediaan *buccal film* dipreparasi dengan metode penguapan pelarut (*solvent casting*) dengan kombinasi polimer hidroksipropil selulosa (HPC) dan polivinilpirolidon (PVP). Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan komposisi terbaik konsentrasi HPC dan PVP yang digunakan dengan respon berupa pelepasan simvastatin dan kekuatan *mucoadhesive film*. Evaluasi lain yang dilakukan meliputi uji organoleptis, keseragaman bobot, ketebalan film, ketahanan lipat, pH permukaan, penetapan kadar dan *swelling index*. Nilai pelepasan simvastatin dan kekuatan *mucoadhesive film* yang didapatkan diolah menggunakan metode desain faktorial

sehingga didapatkan formula optimum. Formula optimum dengan pelepasan simvastatin dan kekuatan *mucoadhesive film* tertinggi dikarakterisasi meliputi identifikasi pembentukan kompleks menggunakan spektroskopi FTIR dan uji waktu tinggal *mucoadhesive*.

## Metode Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorik yang dilakukan di Laboratorium Farmasetika dan Laboratorium Kimia Analisis Fakultas Farmasi Universitas Jember. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah simvastatin sebagai bahan aktif (Kalbe Farma, Indonesia), HPC (Lawsim Zecha, Indonesia) dan PVP (Bratachem, Indonesia) sebagai polimer, gliserin sebagai *plasticizer* (Bratachem, Indonesia), etanol 95% dan etanol 97% sebagai pelarut (Bratachem, Indonesia) dan *buccal* mukosa kambing (diperoleh dari rumah penjalangan, Jember).

Desain faktorial dua faktor dua *level* digunakan untuk menentukan jumlah formula yang akan dipreparasi. Hal yang membedakan masing-masing formula adalah perbandingan konsentrasi polimer HPC dan PVP. Susunan *level* rendah dan *level* tinggi masing-masing faktor untuk satu film dapat dilihat pada Tabel 1. 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 2x1 cm (mengandung simvastatin  $\pm 10$  mg). Susunan formula *buccal film* secara keseluruhan untuk 1 kali pembuatan dalam satu cetakan (60 *film*) dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 1. 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

*Buccal film* simvastatin dibuat dengan melarutkan polimer HPC dalam etanol 95%, sementara simvastatin dan polimer PVP dilarutkan dalam etanol 97%. Kedua larutan tersebut dicampur dan ditambahkan gliserin dan diaduk hingga homogen. Setelah homogen larutan dituang ke dalam cetakan dan didiamkan selama semalam pada suhu kamar dengan ditutup aluminium foil. Setelah itu dikeringkan dalam oven pada suhu 50°C selama 20 jam.

Film yang kering kemudian dilepaskan dari cetakan dan dipotong secara hati-hati dengan ukuran 2×1 cm.

Tabel 2. Susunan formula buccal film (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 mucoadhesive
PVP	0,6 g	0,6 g	1,2 g	1,2 g	Polimer film former
Gliserin	2 mL	2 mL	2 mL	2 mL	Plasticizer
Etanol 97%	10 mL	10 mL	10 mL	10 mL	Pelarut
Etanol 95%	110 mL	110 mL	110 mL	110 mL	

#### Uji organoleptis buccal film

Uji organoleptis dilakukan dengan pengamatan secara visual meliputi tekstur, warna, bau, bentuk dan kondisi permukaan buccal film yang dihasilkan.

#### Uji keseragaman ketebalan buccal film

Pengujian keseragaman ketebalan film diukur dengan menggunakan jangka sorong di lima titik yang berbeda dari film. Kemudian dihitung rata-rata dan standar deviasinya [5].

#### Uji keseragaman bobot buccal film

Pengujian keseragaman bobot dilakukan dengan mengambil 3 sampel (2 cm<sup>2</sup>) dan ditimbang masing-masing. Kemudian dihitung rata-rata dan standar deviasinya [6].

#### Uji ketahanan lipat buccal film

Pengujian ketahanan lipat dilakukan secara manual dengan cara melipat film berulang kali di tempat yang sama sampai rusak atau hingga 300 kali [7].

#### Uji pH permukaan

Pengujian pH permukaan buccal film dilakukan dengan cara merendam film dengan 10 mL akuades bebas CO<sub>2</sub> dalam cawan petri selama 1 jam pada suhu kamar kemudian pH permukaan diukur dengan menggunakan pH meter. pH sediaan yang baik apabila berada dalam rentang pH buccal yaitu pH 5,6-7 [8].

#### Uji indeks mengembang (swelling index)

Pengujian swelling index dilakukan dengan cara menimbang film (W<sub>0</sub>) kemudian film ditempatkan di cawan petri yang berisi 5 mL larutan dapar fosfat pH 6,6 dan dibiarkan mengembang. Setiap interval waktu 0,5, 1,0, 2,0 dan 4,0 jam, film diambil dan ditimbang kembali (W<sub>t</sub>) [9]. Swelling index dihitung dengan Persamaan 1 [7].

$$\text{Swelling index} = (W_t - W_0) / W_0 \dots \dots \dots (1)$$

Keterangan:

W<sub>0</sub> = berat awal film

W<sub>t</sub> = berat film yang mengembang pada waktu t.

#### Penentuan recovery simvastatin dalam sediaan buccal film

Penentuan kadar simvastatin dalam sediaan buccal film dilakukan dengan menentukan panjang gelombang maksimum simvastatin dalam dapar fosfat pH 6,6 yang mengandung sodium dodesil sulfat (SDS) 0,15%. Kemudian membuat kurva baku simvastatin dalam dapar fosfat pH 6,6 yang mengandung SDS 0,15% dengan konsentrasi 5, 10, 12, 12,5 dan 20 ppm. Penetapan kadar simvastatin dalam sediaan buccal film dilakukan dengan cara melarutkan film (2 cm<sup>2</sup>) yang secara teoritis mengandung 10 mg simvastatin dalam dapar fosfat pH 6,6 yang mengandung SDS 0,15% dan diencerkan hingga secara teoritis dalam larutan mengandung simvastatin dengan konsentrasi 10 ppm. Selanjutnya diamati serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Percobaan ini dilakukan dengan tiga kali replikasi dan recovery simvastatin dihitung dengan menggunakan Persamaan 2.

$$\text{Recovery (\%)} = \frac{\text{kadar hasil percobaan}}{\text{kadar teoritis}} \times 100\% \dots (2)$$

#### Uji kekuatan mucoadhesive in-vitro

Uji kekuatan mucoadhesive film 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 akuades dan kemudian dengan dapar fosfat pH 6,6 dan kemudian direndam dengan menggunakan dapar fosfat pH 6,6 sampai jaringan akan digunakan [10]. Sampel film ditempelkan pada

ujung *probe* dengan pita perekat ganda [11]. 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 [12], dan selama kontak diberikan 100 µl cairan mirip saliva (2,38 g Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 0,19 g KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> dan 8,00 g NaCl per liter dari akuades disesuaikan dengan asam fosfat sampai pH 6,6 ± 0,05) [13]. 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) [12].

### Uji pelepasan simvastatin *in-vitro*

Uji pelepasan simvastatin dilakukan dengan menggunakan alat uji disolusi tipe dayung. Medium disolusi yang digunakan yaitu 500 mL dapar fosfat pH 6,6 yang mengandung SDS 0,15%. Uji pelepasan dilakukan pada suhu 37±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. 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 dapar fosfat pH 6,6 yang mengandung SDS 0,15% dengan volume yang sama. Sampel kemudian dianalisis menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 239 nm. Jumlah obat yang dilepaskan pada interval waktu tersebut dihitung jumlah kumulatifnya dengan persamaan 3 [8]:

$$Q_n = V_m \times C_n + V_s \times \sum_{t=0}^{t=n-1} C_n \dots\dots\dots(3)$$

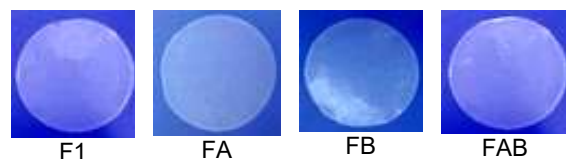
Q<sub>n</sub> = jumlah obat terdisolusi pada waktu n (mg)  
 V<sub>m</sub> = volume medium disolusi (mL)  
 C<sub>n</sub> = konsentrasi obat terdisolusi pada waktu n (ppm)  
 V<sub>s</sub> = volume pengambilan sampel (mL).

Nilai pelepasan simvastatin dan kekuatan *mucoadhesive* masing-masing formula dinyatakan sebagai respon yang diamati. Respon tersebut dimasukkan dalam *software design expert 10.0.0* versi *trial*, sehingga nantinya akan didapatkan formula optimum.

Formula optimum adalah formula yang menghasilkan nilai pelepasan simvastatin dan kekuatan *mucoadhesive* yang paling tinggi. Formula optimum selanjutnya dipreparasi sesuai dengan cara yang telah dijelaskan sebelumnya. Formula optimum kemudian dikarakterisasi untuk identifikasi pembentukan kompleks menggunakan spektroskopi FTIR dan mengetahui waktu tinggal *mucoadhesive film*.

### Hasil Penelitian

Hasil sediaan *film* simvastatin F1, FA, FB dan FAB dapat dilihat pada Gambar 1. Secara organoleptis, F1, FA, FB dan FAB memiliki tekstur yang lentur, tidak berbau, warna putih merata, kondisi permukaan yang kering dan halus serta rasa yang manis. Tabel 3 menunjukkan hasil pengujian sifat fisik dari sediaan *buccal film* simvastatin. Hasil pengujian pH permukaan, *swelling index* dan *recovery* simvastatin dapat dilihat pada Tabel 4.



Gambar 1. *Buccal film* simvastatin

Tabel 3. Hasil pengujian sifat fisik *buccal film*

F	Keseragaman ketebalan (cm)	Bobot sediaan (mg)	Ketahanan lipat (kali)
1	0,020 ± 0,001	40,13 ± 0,416	>300
A	0,024 ± 0,002	45,37 ± 0,404	>300
B	0,020 ± 0,000	43,10 ± 0,700	>300
AB	0,025 ± 0,000	51,10 ± 1,277	>300

\*data disajikan dalam rerata ± SD (n=3)

Tabel 4. Hasil pengujian pH permukaan, *swelling index* dan *recovery* simvastatin

F	pH	<i>Swelling index</i>	<i>Recovery</i> (%)
1	6,05 ± 0,010	1,788 ± 0,018	89,73 ± 0,395
A	5,91 ± 0,053	2,310 ± 0,086	98,03 ± 0,195
B	6,11 ± 0,030	1,534 ± 0,043	99,43 ± 0,290
AB	6,04 ± 0,030	2,067 ± 0,055	101,37 ± 0,887

\*data disajikan dalam rerata ± SD (n=3)

Berdasarkan hasil uji pelepasan simvastatin dan kekuatan *mucoadhesive* masing-masing formula yang ditunjukkan oleh

Tabel 5. dapat disimpulkan bahwa formula A memiliki pelepasan simvastatin dan nilai kekuatan *mucoadhesive* yang paling tinggi.

Tabel 5. Hasil uji pelepasan simvastatin dan nilai kekuatan *mucoadhesive film*

F	Pelepasan simvastatin (%)	Kekuatan <i>mucoadhesive film</i> (gram)
1	89,66±0,830	51,03± 0,152
A	95,41±1,337	73,37± 0,153
B	83,57±1,340	41,23± 0,208
AB	90,11±1,626	57,50± 0,100

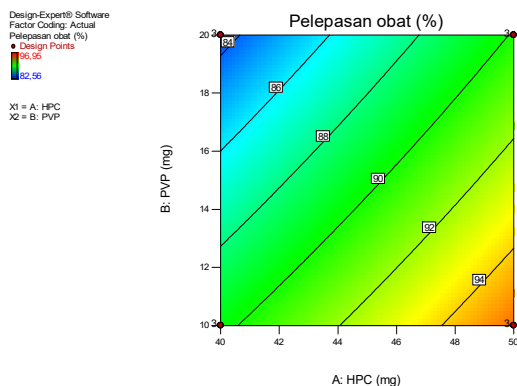
\*data disajikan dalam rerata ± SD (n=3)

Nilai pelepasan simvastatin dan kekuatan *mucoadhesive film* masing-masing formula selanjutnya dimasukkan dalam *software design expert 10.0.0* versi *trial*, sehingga didapatkan persamaan 1 untuk pelepasan simvastatin dan persamaan 2 untuk nilai kekuatan *mucoadhesive*.

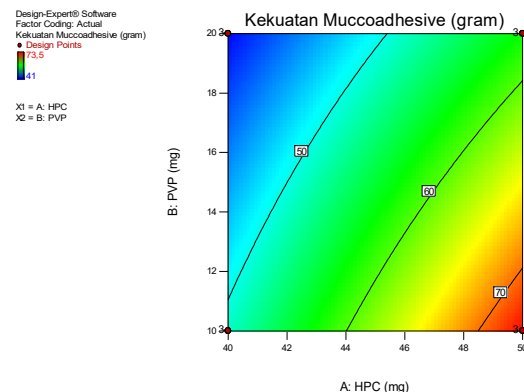
$$\text{Pelepasan simvastatin} = 89,69 + 3,07 \cdot A - 2,85 \cdot B + 0,20 \cdot AB \dots (1)$$

$$\text{Kekuatan } \mu\text{coadhesive} = 55,78 + 9,65 \cdot A - 6,42 \cdot B - 1,52 \cdot AB \dots (2)$$

Pada *software design expert 10.0.0* versi *trial* juga didapatkan *contour plot* (Gambar 2 dan 3), dari persamaan dan *contour plot* yang dihasilkan dapat diketahui pengaruh masing-masing faktor terhadap respon. Faktor dalam penelitian ini adalah konsentrasi HPC dan PVP sedangkan responnya adalah pelepasan simvastatin dan nilai kekuatan *mucoadhesive*. Daerah yang berwarna merah memiliki pelepasan simvastatin dan nilai kekuatan *mucoadhesive* prediksi yang paling tinggi sedangkan daerah yang berwarna biru memiliki pelepasan simvastatin dan nilai kekuatan *mucoadhesive* prediksi yang paling rendah.

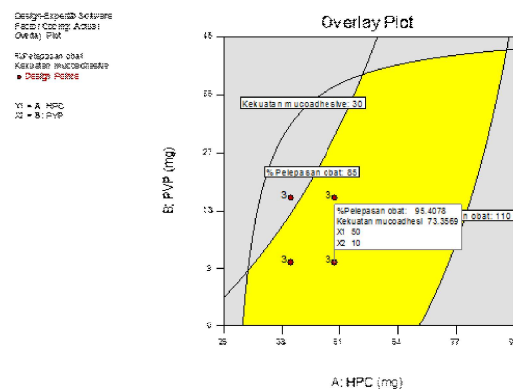


Gambar 2. Contour plot pelepasan obat



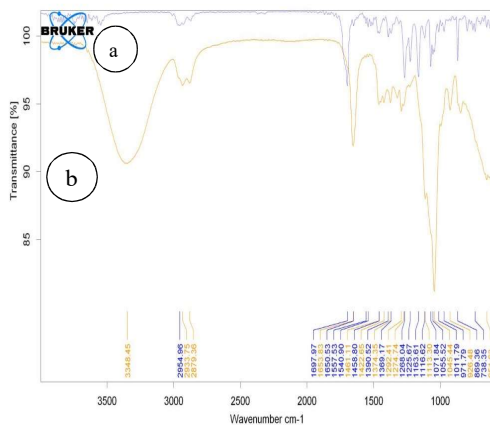
Gambar 3. Contour plot kekuatan *mucoadhesive*

Formula yang ditawarkan oleh *software design expert 10.0.0* versi *trial* ditampilkan dalam bentuk *overlay plot* (Gambar 4). Daerah yang berwarna abu-abu memiliki pelepasan simvastatin prediksi di bawah 85% dan nilai kekuatan *mucoadhesive* prediksi di bawah 30 gram, sedangkan daerah yang berwarna kuning memiliki pelepasan simvastatin di atas 85% dan nilai kekuatan *mucoadhesive* di atas 30 gram. Berdasarkan *overlay plot* diketahui bahwa untuk menghasilkan pelepasan simvastatin dan kekuatan *mucoadhesive* tertinggi, konsentrasi HPC yang digunakan adalah 50 mg dan konsentrasi PVP adalah 10 mg (formula A).



Gambar 4. Overlay plot penentuan daerah optimum formula

Hasil karakterisasi formula optimum FA menunjukkan bahwa *buccal film* memiliki waktu *mucoadhesive* selama 186 menit (3 jam 6 menit). Hasil analisis FTIR antara simvastatin murni dan *buccal film* formula optimum FA ditunjukkan pada Gambar 5.



Gambar 5. Overlay Spektra (a) simvastatin murni, (b) buccal film simvastatin formula optimum (FA)

- : Simvastatin
- : Buccal film formula simvastatin optimum (FA)

## Pembahasan

Pada hasil uji keseragaman ketebalan dan bobot sediaan menunjukkan bahwa ketebalan dan bobot dari masing-masing *film* seragam. Hal ini ditunjukkan dengan kecilnya nilai SD dari keempat formula. Faktor yang mempengaruhi perbedaan ketebalan dan bobot antar formula yaitu konsentrasi polimer yang digunakan tiap formula berbeda. Hasil pengujian ketahanan lipat menunjukkan nilai ketahanan lipat dari keempat formula lebih dari 300 kali lipatan. Dari hasil pengujian ini dapat diketahui bahwa *film* yang dihasilkan sudah sesuai persyaratan, yakni sediaan *film* dikatakan baik apabila memiliki nilai ketahanan lipat lebih dari 300 kali [7]. Hasil yang diperoleh ini menunjukkan bahwa konsentrasi gliserin yang digunakan sebagai *plasticizer* dalam formulasi ini sudah optimum. Hasil pengukuran pH permukaan menunjukkan bahwa pH sediaan yang dihasilkan dari keempat formula telah memenuhi kriteria rentang pH buccal yaitu 5,6-7 [14]. pH permukaan *film* disesuaikan dengan pH buccal untuk mencegah kemungkinan terjadinya iritasi.

Hasil pengujian *swelling index* yang telah dilakukan menunjukkan bahwa nilai *swelling index*  $FB < F1 < FAB < FA$ . Formula dengan konsentrasi polimer HPC lebih besar (FA dan FAB) menghasilkan nilai *swelling index* yang lebih besar. Hasil ini menunjukkan bahwa semakin besar konsentrasi HPC menghasilkan kemampuan absorpsi air yang lebih kuat.

Penggunaan polimer yang bersifat hidrofilik akan meningkatkan kemampuan *film* agar terbasahi dan mempermudah air untuk berpenetrasi ke dalam *film*. Nilai *swelling index* menurun dengan bertambahnya konsentrasi PVP yang digunakan [7,8,15]. Tingkat hidrasi polimer terkait kemampuan polimer *mucoadhesive* untuk menginduksi terjadinya mobilitas rantai polimer yang memperbesar proses interpenetrasi antar polimer dan musin [6]. Hasil penentuan *recovery* simvastatin menunjukkan bahwa keempat formula telah memenuhi rentang yang dipersyaratkan yaitu 80-110% dengan nilai CV kurang dari 7,3% [16].

Hasil uji pelepasan simvastatin *in-vitro* menunjukkan bahwa pelepasan simvastatin  $FB < F1 < FAB < FA$ . Besarnya jumlah obat yang terlepas dipengaruhi besarnya *swelling index film*, semakin besar nilai *swelling index film* maka semakin besar pula jumlah obat yang dapat terlepas [7,15].

Hasil uji kekuatan *mucoadhesive* menunjukkan bahwa  $FB < F1 < FAB < FA$ . Nilai kekuatan *mucoadhesive* dipengaruhi oleh berbagai faktor, diantaranya kapasitas ikatan hidrogen, *swelling index*, konsentrasi polimer dan faktor lingkungan [17]. *Buccal film* dengan konsentrasi polimer yang terlalu sedikit akan mengurangi jumlah rantai polimer per unit yang akan berpenetrasi dan menyebabkan ketidakseimbangan interaksi antara polimer dan mukus. Pada umumnya, peningkatan jumlah polimer akan menghasilkan waktu penetrasi polimer ke dalam mukus yang lebih lama dan meningkatkan kekuatan *mucoadhesive*. Dari hasil pengamatan dapat dilihat bahwa peningkatan konsentrasi PVP menurunkan kekuatan *mucoadhesivenya*. Konsentrasi yang tinggi dari polimer *film* seperti PVP sebagai polimer pembentuk *film* tidak bisa meningkatkan sifat *mucoadhesive* polimer [18], hal ini justru menurunkan kekuatan *mucoadhesive*. Sedangkan untuk polimer HPC, dari hasil pengujian dapat diketahui bahwa formula dengan konsentrasi HPC yang lebih besar akan menghasilkan kekuatan *mucoadhesive* yang lebih besar sehingga kekuatan *mucoadhesive* FA dan FAB lebih besar daripada F1 dan FB. Hasil yang sama juga diperlihatkan oleh penelitian lain bahwa peningkatan konsentrasi HPC akan meningkatkan kekuatan *mucoadhesive* sementara peningkatan konsentrasi PVP akan menurunkan kekuatan *mucoadhesive buccal film* kombinasi lisinopril dan hydrochlorothiazide [7] dan juga pada *buccal film* miconazole [15].

Hasil analisis menggunakan software design expert 10.0.0 versi trial menunjukkan faktor polimer HPC serta kombinasi HPC dan PVP dapat meningkatkan pelepasan simvastatin, tetapi faktor HPC dominan terhadap respon pelepasan simvastatin. Sementara faktor PVP dapat menurunkan pelepasan simvastatin. Sementara untuk respon kekuatan *mucoadhesive*, faktor polimer HPC dapat meningkatkan kekuatan *mucoadhesive*, sementara faktor PVP serta kombinasi HPC dan PVP dapat menurunkan kekuatan *mucoadhesive* sediaan *buccal film* simvastatin.

Formula optimum ditentukan berdasarkan nilai pelepasan simvastatin dan kekuatan *mucoadhesive* prediksi yang paling tinggi. Berdasarkan Gambar 4. dipilih formula optimum dengan perbandingan konsentrasi HPC dan PVP 50 : 10 yang diprediksi menghasilkan nilai pelepasan simvastatin tertinggi sebesar 95,41% dan kekuatan *mucoadhesive* tertinggi sebesar 73,37 gram (Formula A).

Hasil pengujian FTIR simvastatin murni dan *buccal film* formula optimum FA menunjukkan bahwa spektra yang teridentifikasi sudah masuk ke dalam rentang spektra karakteristik simvastatin. Hasil pengujian FTIR menunjukkan tidak adanya pergeseran pita serapan yang tajam (fluktuasi) pada panjang gelombang yang dihasilkan, sehingga dapat dikatakan 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.

Hasil dari uji waktu *mucoadhesive* yang diperoleh menunjukkan bahwa *film* dapat menempel pada jaringan *buccal* kambing selama 186 menit (3 jam 6 menit). Semakin besar kekuatan *mucoadhesive* maka akan semakin lama waktu tinggal *mucoadhesive* sediaan. Konsentrasi HPC yang semakin besar dapat meningkatkan waktu tinggal *mucoadhesive* pada sediaan *buccal film*, sedangkan konsentrasi PVP yang semakin besar dapat menurunkan waktu tinggal *mucoadhesive buccal film* [7].

## Simpulan dan Saran

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan menunjukkan bahwa faktor polimer HPC serta kombinasi HPC dan PVP dapat meningkatkan pelepasan simvastatin, tetapi faktor HPC lebih dominan, sementara faktor

PVP dapat menurunkan pelepasan simvastatin. Untuk respon kekuatan *mucoadhesive*, faktor polimer HPC dapat meningkatkan kekuatan *mucoadhesive*, sementara faktor PVP serta kombinasi HPC dan PVP dapat menurunkan kekuatan *mucoadhesive* sediaan *buccal film* simvastatin. 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 (Formula A). Hasil pengujian FTIR menunjukkan tidak adanya interaksi antara polimer HPC dan PVP dengan simvastatin dan waktu tinggal *mucoadhesive* formula A sebesar 186 menit.

Saran yang dapat diberikan untuk penelitian selanjutnya adalah perlu dilakukan uji secara *in vivo* untuk mengetahui efektifitas sediaan dan uji stabilitas penyimpanan sediaan *buccal film* simvastatin.

## Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih ditujukan kepada PT. Kalbe Farma yang telah membantu tersedianya bahan aktif simvastatin serta PT. Lawsim Zecha yang telah membantu tersedianya polimer HPC pada penelitian ini.

## Daftar Pustaka

- [1] Talbert RL. Hyperlipidemia. In: Dipiro JT, Talbert RL, Wells BG. Pharmacotherapy handbook. 7th ed. New York: The McGraw-Hill Medical; 2008. p. 386.
- [2] Hsu I, Spinler SA, Johnson NE. Comparative evaluation of the safety and efficacy of HMG-CoA reductase inhibitor monotherapy in the treatment of primary hypercholesterolemia. *Ann Pharmacother*. 1995; 29: 743-759.
- [3] Desager JP, Horsmans Y. Clinical pharmacokinetics of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 1996; 31: 348-371.
- [4] Repka MA, Chen L, Chan RS. Buccal drug delivery. In: Clive GW, Patrick JC. Controlled release in oral drug delivery. New York: Springer Science Business Media; 2011. p. 329-359.
- [5] Mishra S, Kumar G, Kothiyal P. Formulation and evaluation of buccal patches of simvastatin by using different polymers. *Pharm Innov*. 2012; 1(7): 87-92.

- [6] Semalty M, Semalty A, Kumar G, Juyal V. Development of mucoadhesive buccal films of glipizide. *Ind J Pharm Sci.* 2008; 1(2): 184-190.
- [7] Patel N, Prabhu P, Dubey A, Kamath JV. Design and evaluation of buccal patch containing combination of hydrochlorothiazide and lisinopril. *RGUHS J Pharm Sci.* 2015; 5(4).
- [8] El-Maghraby GM, Abdelzاهر MM. Formulation and evaluation of simvastatin buccal film. *J App Pharm Sci.* 2015; 5(4): 070-077.
- [9] Tarai M, Meher JG, Patnaik A, Mishra P, Lalhlemawia H. Novel, bucco-compatible simvastatin buccal film: An integrative study of the effect of formulation variables. *J Sci Innov Res.* 2013; 2(5): 903-913.
- [10] Padsala KR, Desai K, Swamy SMV. Formulation, evaluation and optimization of mucoadhesive buccal tablet of simvastatin. *Pharm Sci Monitor.* 2014; 5(2).
- [11] Skulason S, Asgeirsdottir MS, Magnusson JP, Kristmundsdottir T. Evaluation of polymeric films for buccal drug delivery. *Pharmazie*64. 2009; 197–201.
- [12] Gotalia F. Skripsi. Formulasi film bukal mukoadesif dengan pragelatinisasi pati singkong ftalat sebagai polimer pembentuk film. Depok: Universitas Indonesia; 2012.
- [13] Peh KK, Wong CF. Polymeric films as vehicle for buccal delivery: Swelling, mechanical, and bioadhesive properties. *J Pharm Pharmaceut Sci.* 1999; 2(2): 53-61.
- [14] Sharatchandra. Buccal drug delivery system. New York: Informa USA, Inc; 2011.
- [15] Charyulu RN, Shripriya BS, Jose J, Shetty AV. Design and characterization of mucoadhesive buccal patch containing antifungal agent for oral candidiasis. *Int J Pharm Phytopharm Res (eIJPPR).* 2013; 3(3): 245-249.
- [16] Huber L. Validation and qualification in analytical laboratories. 2nd Ed. New York: Informa USA, Inc; 2007.
- [17] Salamat-Miller N, Chittchang M, Johnston TP. The use of mucoadhesive polymer in buccal drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2005; 57: 1666-1691.
- [18] Solomonidou D, Cremer K, Krumme M, Kreuter J. Effect of carbomer concentration and degree of neutralization on the mucoadhesive properties of polymer films. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2001; 12(11): 1191–1205.