

**PENGARUH PERBANDINGAN TWEEN 80, MINYAK ZAITUN, PEG 400
TERHADAP KARAKTERISTIK DAN KESTABILAN FISIK SNEDDS
(*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*) SIMVASTATIN**



Oleh :

**Venesya Airrizha Lubis
20144184A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2018**

**PENGARUH PERBANDINGAN TWEEN 80, MINYAK ZAITUN, PEG 400
TERHADAP KARAKTERISTIK DAN KESTABILAN FISIK SNEDDS
(*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*) SIMVASTATIN**

SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)*

*Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

Oleh:

**Venesya Airrizha Lubis
20144184A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2018**

PENGESAHAN SKRIPSI

berjudul

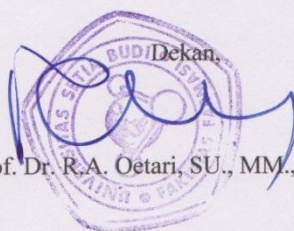
**PENGARUH PERBANDINGAN TWEEN 80, MINYAK ZAITUN, PEG 400
TERHADAP KARAKTERISTIK DAN KESTABILAN FISIK SNEDDS
(Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System) SIMVASTATIN**

Oleh:

**Venesya Airrizha Lubis
20144184A**

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : juli 2018

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi



Prof. Dr. R. A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt

Pembimbing,

Siti Aisyah, M.Si., Apt
Pembimbing pendamping

Ilham Kuncahyo, S.Si., M.Sc., Apt
Penguji

1. Dra. Suhartinah, M.Sc., Apt
2. Dr. Supriyadi, M.Si
3. Nur Aini Dewi Purnamasari, M.Sc., Apt
4. Siti Aisyah, M.Si., Apt

1.
2.
3.
4.

PERNYATAAN

Saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah dituliskan atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu oleh naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penelitian atau karya ilmiah atau skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, juli 2018



Venesya Airrizha Lubis

HALAMAN PERSEMBAHAN

“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya. Dia mendapat (pahala) dari (kebajikan) yang dikerjakan dan dia akan mendapatkan (siksa) dari (kejahatan) yang diperbuatnya.”

(Q.S Al-Baqarah-02:286)

“Sesungguhnya Allah akan senantiasa menolong seorang hamba-Nya selama hamba itu menolong orang yang lain.”

(HR. Bukhori dan Muslim)

Skripsi ini saya persembahkan kepada :

Kedua orang tua tercinta, ibu Yayuk Sri Rahayu dan bapak Firdaus Lubis juga adik Feby Varetha Lubis yang tanpa lelah menyayangi, mendoakan, memberi semangat serta dukungan baik moril maupun materiil.

KATA PENGANTAR

Syukur Alhamdulillah penulis panjatkan kehadiran Allah SWT atas segala limpahan rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“PENGARUH PERBANDINGAN TWEEN 80, MINYAK ZAITUN, PEG 400 TERHADAP KARAKTERISTIK DAN KESTABILAN FISIK SNEDDS (*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*) SIMVASTATIN”**. Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai derajat Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta. Penulis berharap dengan adanya skripsi ini dapat memberikan manfaat kepada pembaca serta memberikan pengetahuan tentang farmasi dalam bidang industri khususnya formulasi.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan serta penulisan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, dukungan, bimbingan serta doa dari berbagai pihak sehingga penulis menyampaikan terimakasih kepada :

1. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA selaku Rektor Universitas Setia Budi.
2. Prof. Dr. R. A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt, selaku Ketua Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Siti Aisyah, M.Si., Apt selaku pembimbing utama yang telah memberikan bimbingan, dukungan, nasihat serta ilmunya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi sesuai dengan waktunya.
4. Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt., selaku pembimbing pendamping yang telah banyak membantu penulis dalam memberikan bimbingan, pengarahan, dukungan, nasehat serta ilmu yang bermanfaat pada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
5. Tim penguji yang telah menyediakan waktu untuk menguji dan memberikan masukan, kritik, dan saran dalam penyempurnaan skripsi ini.

6. Segenap dosen, staff, laboran dan asisten laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi yang telah banyak membantu demi kelancaran skripsi ini.
7. Bapak Firdaus Lubis , Ibu Yayuk Sri Rahayudan Feby Varetha Lubis tercinta yang selalu mendoakan , memberikan semangat, kasih sayang, motivasi dan nasehat sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
8. Terimakasih kepada M. Abi Rohman telah memberikan dukungan, doa, semangat dan perhatian yang tulus selama masa perkuliahan hingga dapat menyelesaikan skripsi ini serta Fita, Tila, Adela dan Vianda yang selalu ada disaat susah maupun senang, memberi bantuan, dukungan serta semangat.
9. Maya, Anis, Via, Asalia dan Aswadi yang telah menemani, membantu dan memberi dukungan sehingga mampu melalui masa sulit selama perkuliahan.
10. Teman-teman S-1 Farmasi angkatan 2014, FSTOA 2014.
11. Keluarga besar Himpunan Mahasiswa Jurusan S1 Farmasi terima kasih atas kesempatan yang telah diberikan untuk belajar dan memahami organisasi serta rasa kekeluargaan dan persaudaraannya.
12. Semua pihak yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu yang telah banyak memberikan bantuan kepada penulis sampai selesainya skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa tanpa dukungan dan bantuan dari pihak terkait maka skripsi ini tidak akan selesai dengan baik dan tepat waktu. Penulis juga menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran sehingga skripsi ini dapat menjadi lebih baik lagi. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan berguna bagi penulis khususnya dan bagi pembaca umumnya, aamiin.

Surakarta, juli 2018

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN JUDUL.....	i
PENGESAHAN SKRIPSI.....	Error! Bookmark not defined.
PERNYATAAN	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiii
INTISARI	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Kegunaan Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Simvastatin.....	6
B. SNEDDS	7
1. Evaluasi Karakteristik SNEDDS	10
1.1 Drug loading.	10
1.2 Waktu emulsifikasi.....	10
1.3 Persen transmittan.	10
1.4 Ukuran partikel.	11
1.5 Zeta potensial.	11
1.6 Indeks polidispersitas.	11
2. Evaluasi Kestabilan fisik SNEDDS	11

2.1	Cycling test.....	11
2.2	Uji disolusi.....	11
C.	Minyak.....	12
D.	Surfaktan.....	13
E.	Kosurfaktan.....	15
F.	Landasan Teori.....	17
G.	Hipotesis	19
BAB III METODE PENELITIAN		20
A.	Populasi dan Sampel.....	20
B.	Variabel dalam penelitian	20
1.	Identifikasi Variabel Utama.....	20
2.	Klasifikasi Variabel Utama	20
3.	Definisi Operasional Variabel Utama	21
C.	Bahan dan Alat.....	22
1.	Bahan	22
2.	Alat.....	22
D.	Jalannya Penelitian	22
1.	Tempat Penelitian	22
2.	Kurva Kalibrasi dan Validasi Metode Analisis	22
2.1	Pembuatan kurva kalibrasi.....	22
2.2	Validasi metode analisis	23
3.	<i>Simplex Lattice Design</i> (SLD).....	24
4.	Pembuatan SNEDDS Simvastatin.	25
5.	Karakterisasi dan Uji Stabilitas SNEDDS Simvastatin.	25
6.1	Penetapan drug loading.	25
6.2	Waktu emulsifikasi.....	25
6.3	Persen transmitan.	25
6.4	Ukuran partikel.	26
6.5	Indeks polidispersitas.	26
6.6	Zeta potensial.	26
6.7	Cycling test.	26
6.8	Uji disolusi.....	26
E.	Analisis Data.....	27
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN		28
A.	Kurva Kalibrasi dan Validasi Metode Analisis	28
1.	Penentuan panjang gelombang maksimum simvastatin (λ_{maks} simvastatin).....	28
2.	Penentuan <i>operating time</i>	28
3.	Kurva kalibrasi.....	28
F.	Validasi Metode Analisis	29
1.	Linieritas.....	30
2.	Penentuan LOD dan LOQ	30
3.	Penetapan presisi.....	31
4.	Penetapan akurasi.....	31
G.	Formula SNEDDS Simvastatin.....	32
H.	Pembuatan SNEDDS simvastatin	32
I.	Uji Karakterisasi dan Stabilitas Fisik SNEDDS simvastatin	32
1.	Penetapan <i>Drug loading</i>	33

2.	Waktu emulsifikasi	34
3.	Persen transimatan	35
4.	Uji PSA	36
4.1	Ukuran partikel.	36
4.2	Indeks polidispersitas.	37
4.3	Zeta potensial.	41
5.	<i>Cycling test</i>	41
6.	Uji disolusi	41
J.	Analisis data.....	43
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN		45
A.	Kesimpulan	45
B.	Saran.....	45
DAFTAR PUSTAKA		46
LAMPIRAN		50

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur Kimia Simvastatin (USP Convention 2007).	6
Gambar 2. Ilustrasi terbentuknya nanoemulsi (Zhao 2015).....	8
Gambar 3. Mekanisme SNEDDS dalam tubuh (Zhao 2015).....	10
Gambar 4. Struktur kimia asam oleat (Rowe <i>et al.</i> 2009)	13
Gambar 5. Struktur Kimia Tween 80 (Anonim 2001).....	14
Gambar 6. Struktur Kimia PEG 400 (Rowe <i>et al.</i> 2009).....	16
Gambar 7. Kurva kalibrasi simvastatin dengan pelarut metanol	29
Gambar 8. Ukuran partikel SNEDDS simvastatin (F1).....	37
Gambar 9. Ukuran partikel SNEDDS simvastatin (F2).....	38
Gambar 10. Ukuran partikel SNEDDS simvastatin (F3).....	38
Gambar 11. Ukuran partikel SNEDDS simvastatin (F4).....	39
Gambar 12. Ukuran partikel SNEDDS simvastatin (F5).....	39
Gambar 13. Ukuran partikel SNEDDS simvastatin (F6).....	40
Gambar 14. Ukuran partikel SNEDDS simvastatin (F7).....	40
Gambar 15. Perbandingan profil pelepasan simvastatin murni dengan SNEDDS simvastatin	42

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Range masing masing komposisi SNEDDS (Wahyuningsih 2015)	24
Tabel 2. Perbandingan formulasi SNEDDS simvastatin berdasarkan konsep <i>Simplex Lattice Design</i>	24
Tabel 3. Hasil formula SNEDDS simvastatin.....	24
Tabel 4. Hasil validasi analisis.....	29
Tabel 5. Formulasi SNEDDS Simvastatin.....	32
Tabel 6. Hasil karakterisasi SNEDDS simvastatin	33

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Penelitian.....	52
Lampiran 2. <i>Certificate of analysis</i>	53
Lampiran 3. Kurva kalibrasi dan validasi metode analisis.....	54
Lampiran 4. Bentuk sediaan SNEDDS simvastatin.....	61
Lampiran 5. Karakterisasi SNEDDS simvastatin.....	61
Lampiran 6. Perhitungan <i>drug loading</i> SNEDDS simvastatin.....	62
Lampiran 7. Uji waktu emulsifikasi dan persen transmittan.....	64
Lampiran 8. <i>Cycling test</i>	65
Lampiran 9. Uji PSA.....	66
Lampiran 10. Panjang gelombang maksimum simvastatin dalam dapar fosfat pH 7,0	74
Lampiran 11. Kurva kalibrasi simvastatin dengan pelarut dapar phosphat pH 7,0.....	75
Lampiran 12. Data SPSS metode <i>Paired samples t-test</i>	82
Lampiran 13. Dokumentasi penelitian.....	84

DAFTAR SINGKATAN

AUC	<i>Area Under Curve</i>
BCS	<i>Biopharmaceutical classification system</i>
DE	<i>Dissolution Efficiency</i>
SNEDDS	<i>Self-nanoemulsifying Drug Delivery System</i>
PEG	Polietilen glikol
PSA	<i>Particle size analyzer</i>
HLB	<i>Hydrophylic Lipophylic Balance</i>
SLD	<i>Simplex Lattice Design</i>
GIT	<i>Gastro Intestinal</i>
PDI	Polidispers indeks
LOD	<i>Limit of Detection</i>
LOQ	<i>Limit of Quantification</i>
g	gram
mg	miligram
µg	mikrogram
ml	mililiter
nm	nanometer
rpm	rotasi per menit
p.a	<i>pro analyst</i>
ppm	<i>part per million</i>

INTISARI

LUBIS, VA. 2018. PENGARUH PERBANDINGAN TWEEN 80, MINYAK ZAITUN, PEG 400 TERHADAP KARAKTERISTIK DAN KESTABILAN FISIK SNEDDS (*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*) SIMVASTATIN. SKRIPSI. FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI. SURAKARTA.

Simvastatin merupakan obat golongan statin, bekerja sebagai agen penurun kolesterol yang sangat efektif. Simvastatin termasuk dalam obat golongan BCS kelas II. Simvastatin memiliki kelarutan yang rendah dalam air yaitu sebesar 0,003 g/L sehingga dapat dibuat sediaan nanoemulsi dengan metode SNEDDS untuk meningkatkan bioavailabilitas obat dalam tubuh. Penelitian ini bertujuan untuk memperoleh formula terbaik pada kombinasi minyak, surfaktan dan kosurfaktan berdasarkan uji karakterisasi dan kestabilan fisik yaitu waktu emulsifikasi, *drug loading*, persen transmittansi, waktu emulsifikasi, uji PSA dan *cycling test* serta untuk melihat hasil uji disolusi formula terbaik SNEDDS simvastatin terhadap simvastatin murni.

Penelitian ini menggunakan tujuh formula yang diperoleh berdasarkan konsep *Simplex Lattice Design* yang terdiri dari kombinasi minyak zaitun, tween 80 sebagai surfaktan dan PEG 400 sebagai kosurfaktan, kemudian tujuh formula SNEDDS diuji karakterisasi dan kestabilan fisik yaitu waktu emulsifikasi, *drug loading*, persen transmittansi, waktu emulsifikasi, uji PSA dan *cycling test*. Hasil formula terbaik selanjutnya dilakukan uji disolusi yang dibandingkan dengan simvastatin murni.

Formula SNEDDS simvastatin terbaik (F5) dengan kandungan minyak zaitun 0% (1,3 mg), tween 80 50% (5,1 mg), PEG 400 50% (3,6 mg) menunjukkan waktu emulsifikasi sebesar 19 detik, persen transmittansi sebesar 1,8 %, *drug loading* sebesar 206,685 ppm, ukuran partikel 251,0 nm dengan nilai PDI 0,658, zeta potensial -21,2 mV dan hasil *cycling test* jernih. Uji disolusi SNEDDS simvastatin (F5) pada media dapar fosfat pH 7,0 menggambarkan peningkatan persen terdisolusi mencapai 101,91% dalam waktu 45 menit lebih tinggi dibandingkan dengan simvastatin murni yaitu 29,88%.

Kata kunci : SNEDDS, simvastatin, minyak zaitun, PEG 400, Tween 80

ABSTRACT

LUBIS, VA. 2018. THE EFFECT OF TWEEN 80, OLIVE OIL, PEG 400 RATIO TO CHARACTERISTICS AND PHYSICAL STABILITY OF SIMVASTATIN SNEDDS (Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System). SKRIPSI. FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Simvastatin is a statin drug, working as a very effective cholesterol-lowering agent. Simvastatin is a drug belonging to BCS class II. Simvastatin has a low solubility in water of 0,003 g/L so it was the reason to make nanoemulsion preparations with SNEDDS methods to improve drug bioavailability in human body. The aim of this research is to obtain the best formula on the combination of oil, surfactant and cosurfactant based on characterization test and physical stability ie emulsification time, drug loading, transmittance percentage, emulsification time, PSA test and cycling test and to see dissolution test result of SNEDDS simvastatin formula against pure simvastatin.

This research uses seven formulas obtained based on Simplex Lattice Design concept consisting of combination of olive oil, tween 80 as surfactant and PEG 400 as cosurfactant, then seven SNEDDS formula tested characterization and physical stability ie emulsification time, drug loading, percent transmittance, emulsification time, PSA test and cycling test. The best result of the next formula is dissolution test compared with pure simvastatin.

The best simvastatin SNEDDS formula (F5) with olive oil content 0% (1.3 mg), tween 80 50% (5.1 mg), PEG 400 50% (3.6 mg) showed an emulsification time of 19 seconds, transmittance percent of 1.8% drug loading of 206,685 ppm, 251.0 nm particle size with a PDI value of 0.658, zeta potential -21.2 mV and clear cycling test results. The dissolution test of SNEDDS simvastatin (F5) on phosphate buffer media pH 7.0 depicts a percentile increase of 101.91% within 45 minutes higher than the pure simvastatin of 29.88%.

Keywords : simvastatin, olive oil, PEG 400, tween 80

BAB I PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Simvastatin merupakan obat golongan statin, bekerja sebagai agen penurun kolesterol yang sangat efektif dengan menghambat reduktase 3-hidroksi-3-methyl-glutaryl-coenzyme A (HMG-CoA), enzim ini berperan mengkatalisis perubahan sisi enzim HMG-CoA menjadi mevalonat, dimana hal ini merupakan tahap awal dan laju pembatas dalam biosintesis kolesterol (Khaled 2014). Simvastatin berbentuk serbuk kristal putih, non-higroskopis (Ambike *et al.* 2005). Kelarutan simvastatin dalam air praktis tidak larut, mudah larut dalam kloroform, metanol, dan etanol, agak sukar larut dalam propilen glikol, sangat sukar larut dalam n-heksan (Kemkes 2014).

Salah satu problem yang dimiliki simvastatin adalah kelarutannya yang rendah, tercatat kelarutan simvastatin di dalam media air adalah sebesar 0,003 g/L (Clarke 2005). Simvastatin dalam *Biopharmaceutical Class System* (BCS) termasuk golongan kelas II. Obat pada golongan kelas ini memiliki karakteristik permeabilitas yang tinggi tetapi memiliki kelarutan yang rendah, dengan kelarutan yang rendah maka obat akan sulit untuk menembus *barrier* membran saluran cerna, hal ini juga akan menunjukkan tingkat penyerapan yang terbatas sehingga menyebabkan absorpsi, distribusi, dan *targeted-organ delivery* menjadi buruk. Hasil terapeutik akan tercapai apabila obat yang diberikan secara oral diserap dengan baik ke seluruh saluran pencernaan. Kelarutan dalam air yang rendah inilah yang menjadi salah satu tantangan terbesar di bidang farmasi (Patel 2007). Permasalahan kelarutan dan bioavailabilitas yang rendah ini dapat diatasi dengan beberapa metode berupa mikroemulsi/nanoemulsi, *Self-Emulsifying Drug Delivery System* (SEDDS), *Self-Microemulsifying Drug Delivery System* (SMEDDS), *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) dan liposom. Salah satu diantara macam strategi tersebut, desain dan pengembangan SNEDDS menawarkan keuntungan yang potensial (Wahyuningsih *et al.* 2015).

Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) adalah campuran isotropik dari minyak alami atau sintetis, surfaktan, dan kosurfaktan. Sistem ini secara spontan mengemulsi saat terkena cairan gastrointestinal untuk membentuk minyak dalam nanoemulsi air dengan ukuran tetesan nanometrik (Elnaggar *et al.* 2009), sedangkan motilitas pencernaan perut dan usus memberikan agitasi yang diperlukan untuk proses *self emulsification–dispersion* (Neslihan & Benita 2004). Agitasi ringan dari usus akan membentuk suatu nanoemulsi yang merupakan wujud dispersi minyak dan air dengan ukuran partikel dispers 50 – 500 nm (Shakeel *et al.* 2008). *Droplet* yang berukuran nano tersebut diyakini mampu meningkatkan kecepatan disolusi dan absorpsi oral sehingga secara signifikan meningkatkan bioavailabilitas dalam tubuh dan memberikan profil *blood-time* yang reproduisibel (Wahyuningsih *et al.* 2015).

SNEDDS simvastatin dapat di formulasi dengan menggabungkan komponen minyak, surfaktan dan kosurfaktan. Hasil sediaan SNEDDS harus stabil dan memiliki *self emulsification* yang baik (Ananda *et al.* 2015). Pemilihan Minyak, surfaktan dan kosurfaktan yang tepat sangat berpengaruh dalam merancang formula SNEDDS yang baik, komposisi minyak akan menentukan ukuran nanoemulsi yang terbentuk, minyak juga merupakan basis obat dalam SNEDDS sehingga pemilihan jenis minyak didasarkan dari kemampuannya untuk melarutkan obat. Minyak zaitun memiliki kandungan asam oleat yang tinggi sehingga dipilih sebagai pilihan fase minyak, alasannya karena asam oleat ini memiliki kemampuan *self-emulsifying* yang tinggi dan kapasitas pelarutan obat yang besar. Pengembangan minyak zaitun menjadi bentuk sediaan stabil seperti nanoemulsi menjadi sangat potensial jika terkait dengan banyaknya khasiat yang dimiliki (Fanum 2010).

Surfaktan berperan penting dalam menurunkan tegangan muka, banyaknya komposisi surfaktan akan memperkecil ukuran nanoemulsi yang dihasilkan, namun penggunaan surfaktan yang tinggi dapat mengiritasi saluran cerna sehingga dalam perancangan SNEDDS surfaktan yang paling banyak direkomendasikan adalah surfaktan non-ionik dengan keseimbangan lipofilik hidrofilik yang relatif tinggi (HLB). Surfaktan yang dipakai dalam penelitian adalah tween 80 (HLB 15)

karena surfaktan ini stabil terhadap elektrolit, asam lemah dan basa (Rowe *et al.* 2009), juga Tween 80 tergolong surfaktan nonionik yang umumnya aman digunakan sehingga lebih diterima untuk konsumsi oral. Penggunaan tween 80 sebagai surfaktan secara tunggal tidak cukup dapat menurunkan tegangan permukaan agar membentuk nanoemulsi.

Kosurfaktan dalam sediaan SNEDDS dapat meningkatkan fleksibilitas dari film antara minyak dan air (Sheikh *et al.* 2007). Komposisi kosurfaktan menentukan ukuran nanoemulsi dan waktu emulsifikasi di dalam media karena molekul kosurfaktan akan menempatkan dirinya diantara surfaktan (Makadia *et al.* 2003). PEG 400 termasuk dalam kategori *generally regarded as nontoxic and nonirritant material* (Rowe *et al.* 2009). PEG 400 digunakan sebagai kosurfaktan karena senyawa ini mampu membantu kelarutan zat terlarut dalam medium dispers dengan meningkatkan fleksibilitas lapisan sekitar area *droplet* (Lawrence *et al.* 2000).

Keberhasilan formula SNEDDS dipengaruhi oleh komposisi yang tepat antara minyak, surfaktan, kosurfaktan dan juga obat simvastatin dan dapat dilihat dari karakteristik fisik, kestabilan fisik maupun pelepasan obatnya sehingga akan meningkatkan bioavailabilitas obat (Ananda *et al.* 2015). Parameter yang digunakan yaitu waktu emulsifikasi, *drug loading*, persen transmisi, ukuran partikel, zeta potensial, indeks polidispersitas, *cycling test*, uji disolusi. Penelitian ini menggunakan konsep *Simplex Lattice Design* (SLD) untuk merancang, menyusun, dan interpretasi data secara matematis. Sistem pemberian secara oral sediaan SNEDDS yang mengandung simvastatin diformulasikan dengan tujuan meningkatkan kelarutan, SNEDDS simvastatin yang dihasilkan harus stabil agar sistem nanoemulsi akan tetap mampu melindungi obat untuk mempermudah menembus membran saluran cerna serta keberhasilan penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi mengenai pengembangan sediaan farmasi menggunakan zat aktif simvastatin dengan metode SNEDDS sebagai alternatif dalam meningkatkan bioavailabilitas obat.

Fathoroni (2014) telah melakukan penelitian mengenai SNEDDS simvastatin yang diformulasikan dengan menggunakan dua jenis minyak yang

berbeda yaitu *virgin coconut oil* dan minyak zaitun, surfaktan tween 80, kosurfaktan PEG 400. Kesimpulan dari penelitian Fathoroni yaitu dengan komposisi minyak zaitun sebanyak 10%, tween 80 sebanyak 80%, PEG 400 sebanyak 10% serta penambahan zat aktif simvastatin 50 mg mampu menghasilkan SNEDDS yang homogen. Hasil dari uji karakteristik sediaan SNEDDS tersebut yaitu ukuran partikel sebesar $26,166 \pm 7,52$ nm, potensial zeta - $22,78 \pm 1,91$ mV dan waktu emulsifikasi di bawah satu menit (suhu 37°C) pada media aquadest.

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya maka peneliti tertarik untuk melakukan formulasi SNEDDS simvastatin dengan menggunakan komposisi minyak zaitun, surfaktan tween 80, kosurfaktan PEG 400 dan penambahan zat aktif simvastatin, dimana pembuatan formula dilakukan menggunakan konsep *Simplex Lattice Design* kemudian diamati pengaruh perbandingan komposisi SNEDDS tersebut terhadap uji karakteristik dan kestabilan fisik yang meliputi waktu emulsifikasi, *drug loading*, persen transmittan, ukuran partikel, indeks polidispersitas, zeta potensial, *cycling test* dan uji disolusi.

B. Rumusan Masalah

Pertama, apakah kombinasi minyak zaitun, surfaktan tween 80 dan kosurfaktan PEG 400 mampu menghasilkan formula SNEDDS simvastatin yang memenuhi uji karakterisasi dan kestabilan fisik meliputi waktu emulsifikasi, *drug loading*, persen transmittan, ukuran partikel, indeks polidispersitas, zeta potensial, *cycling test* dan uji disolusi ?

Kedua, bagaimana profil disolusi SNEDDS simvastatin yang terpilih terhadap simvastatin murni ?

C. Tujuan Penelitian

Pertama, mengetahui kombinasi minyak zaitun, surfaktan tween 80 dan kosurfaktan PEG 400 mampu menghasilkan formula SNEDDS simvastatin yang memenuhi uji karakterisasi dan kestabilan fisik meliputi waktu emulsifikasi, *drug*

loading, persen transmittansi, ukuran partikel, indeks polidispersitas, zeta potensial, *cycling test* dan uji disolusi.

Kedua, mengetahui profil disolusi SNEDDS simvastatin yang terpilih terhadap simvastatin murni.

D. Kegunaan Penelitian

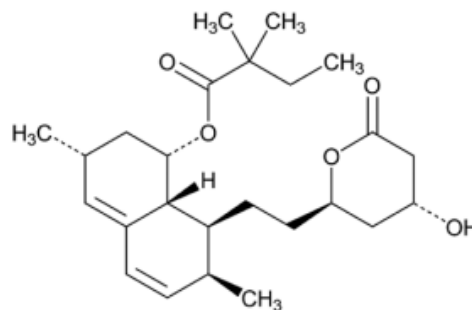
Penelitian ini diharapkan mampu memberikan manfaat pengetahuan mengenai perkembangan SNEDDS serta memberikan informasi tentang SNEDDS simvastatin sehingga dapat menjadi inovasi terbaru penggunaan simvastatin untuk sediaan oral.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Simvastatin

Simvastatin merupakan obat golongan statin yang berfungsi untuk menurunkan kadar kolesterol dalam darah, termasuk obat pilihan pertama yang paling baru dan sangat efektif dalam menurunkan kolesterol total dan LDL (Neal 2006). Simvastatin termasuk dalam BCS kelas II dengan karakteristik kelarutan yang rendah namun memiliki permeabilitas yang tinggi (Abdelbary 2012). Simvastatin bekerja dengan menghambat sintesis kolesterol di hati, dengan menghambat enzim HMG-CoA reduktase, dimana enzim ini mengkatalis perubahan HMG-CoA menjadi asam mevalonat yang merupakan langkah awal dari sintesis kolesterol (Tjay & Rahardja 2007). Penyimpanan simvastatin harus terlindung dari cahaya. Penggunaan dosis harian berada pada rentang 10-80 mg (Raesuddin 2011).



Gambar 1. Struktur Kimia Simvastatin (USP Convention 2007).

Simvastatin memiliki nama kimia asam 2,2-dimetilbutirat, 8 ester dengan (4R,6R)-6-2-[(1S,2S,6R,8S,8 α R)-1,2,6,7,8,8 α -heksahidro-8-hidroksi-2,6-dimetil-1-naftil]etil] tetrahidro-4-hidroksi-2H-piran-2-on dan nama sinonim synvinolin pemerian simvastatin adalah serbuk kristal warna putih, praktis tidak larut dalam air, mudah larut dalam kloroform, metanol, dan etanol, agak sukar larut dalam propilen glikol, sangat sukar larut dalam n-heksan (Kemkes 2014). Koefisien partisi simvastatin adalah 4,68 berifat asam lemah dengan nilai pKa \pm 5,5 . (Katty & Magdassi 2009).

Senyawa ini didalam tubuh termetabolisme menjadi simvastatin asam β -hidroksi yang secara farmakologis menghambat HMG-CoA reduktase. Metabolit lainnya yang dihasilkan yaitu 3-hidroksi, 3-hidroksi-3-metil-, dan turunan 3-oksimetilen dan analog 6-hidroksimetil- serta asam 6-karboksilat. Resorpsi simvastatin baik di usus, namun mengalami *first pass effect* yang besar. Simvastatin bersama metabolitnya dieksresikan melalui empedu sebanyak 69%, urin sebanyak 13% dan feses sebanyak 60% (Raesuddin 2011). Waktu paruh plasma obat ini berkisar dari 1 jam hingga 3 jam (Katzung 2010).

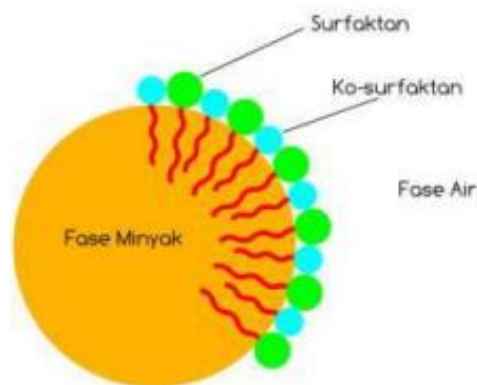
Simvastatin memiliki target kepada sel hepatosit (salah satu sel pada hepar) dan menghambat kinerja HMG-CoA reduktase (enzim yang bertanggung jawab mengubah HMG-CoA menjadi asam mevalonat) melalui pengikatan pada sisi aktif HMG-CoA reduktase sehingga mengubah konformasi enzim tersebut. Pengubahan konformasi pada sisi aktif HMG-CoA reduktase menjadikan enzim tersebut tidak dapat berikatan dengan substratnya sehingga mencegah pengubahan HMG-CoA menjadi asam mevalonat. Hal ini akan menyebabkan penurunan konsentrasi kolesterol pada tingkat intrasellular, sehingga menginduksi *sterol regulatory element binding proteins* (SREBPs) untuk mengekspresikan LDL reseptor, peningkatan jumlah LDL reseptor akan menurunkan jumlah LDL (*Low Density Lipid*) di dalam tubuh (Raesuddin 2011).

B. SNEDDS

SNEDDS (*Self Nano Emulsifying Drug Delivery System*) merupakan campuran isotropik dari minyak natural atau sintetis, surfaktan, kosurfaktan dan dengan satu atau lebih pelarut (Patel *et al.* 2008). Sistem ini bisa terdispersi ketika bertemu dengan media air disertai agitasi yang ringan supaya membentuk sistem nanoemulsi untuk meningkatkan bioavailabilitas obat dalam tubuh dengan meningkatkan kelarutan obat (Constantinides 1995) dan memiliki ukuran partikel dispers 50 – 500 nm (Shakeel *et al.* 2008).

Penggunaan formula *self-emulsifying* lebih disukai karena kemampuan untuk melarutkan obat yang bersifat lipofil, serta dapat menyelesaikan permasalahan terkait absorpsi dan bioavailabilitas obat yang termasuk dalam BCS

(*Biopharmaceutical Classification System*) kelas II (Patel *et al.* 2008). BCS kelas II memiliki karakteristik rendahnya kelarutan dalam air tetapi memiliki permeabilitas yang tinggi. Sistem formulasi SNEDDS mampu meningkatkan ketersediaan hayati obat dalam tubuh dengan cara meningkatkan solubilisasi obat (obat tidak larut air biasanya akan mudah larut dalam minyak), selanjutnya permeasi obat menembus membran intestinal akan lebih baik karena ukuran *droplet* yang kecil (Wang *et al.* 2011). Fase minyak akan secara selektif memudahkan obat melalui sirkulasi limfatik sehingga menurunkan kemungkinan obat melalui *first-pass effect* (Raesuddin 2011). Nanoemulsi yang terbentuk berupa bagian minyak yang terlindungi oleh bagian hidrofob dari surfaktan dan pada bagian hidrofil dari surfaktan akan berinteraksi dengan molekul air sehingga akan membentuk tetesan emulsi yang terdispersi dalam air (Fathoroni 2014).



Gambar 2. Ilustrasi terbentuknya nanoemulsi (Zhao 2015)

SNEDDS dipengaruhi oleh beberapa pertimbangan diantaranya penggunaan obat dengan dosis yang sangat tinggi tidak sesuai untuk formulasi SNEDDS kecuali bila obat tersebut menunjukkan kelarutannya yang baik pada salah satu komponen SNEDDS, tepatnya dalam fase lipofilik, obat yang menunjukkan kelarutan rendah dalam air dan lemak sangat sulit untuk dilepaskan oleh SNEDDS. Kemampuan SNEDDS mempertahankan obat dalam bentuk larutan sangat dipengaruhi oleh kelarutan obat dalam minyak. Kombinasi antara surfaktan dan kosurfaktan dalam jumlah yang lebih besar untuk larutan obat akan menimbulkan resiko terjadinya presipitasi, seperti pengenceran SNEDDS menyebabkan penurunan kapasitas pelarut dalam surfaktan maupun kosurfaktan.

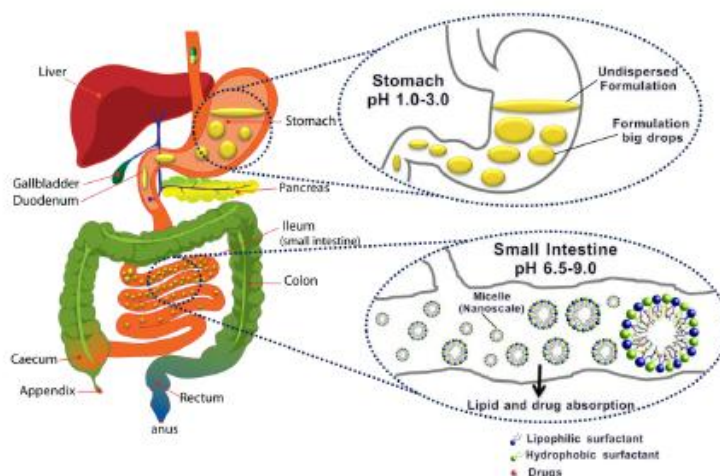
Faktor yang mendukung SNEDDS berupa sifat fisikokimia alami dan konsentrasi fase minyak, surfaktan, kosurfaktan, rasio komponen terutama rasio minyak-surfaktan, suhu dan pH fase air dimana proses nanoemulsifikasi terjadi faktor fisikokimia obat seperti hidrofilik atau lipofilisitas, pKa dan polaritas (Kim *et al.* 2006).

SNEDDS memiliki keuntungan yaitu melindungi organ lambung dari zat obat yang sensitif terhadap lambung, meningkatkan bioavailabilitas zat aktif obat melalui penggunaan secara oral, mampu mengurangi frekuensi pemberian obat karena memiliki sistem yang stabil, mampu membawa dan menyampaikan zat aktif obat hingga ke sel targetnya tanpa mempengaruhi kondisi sekitarnya, serta meningkatkan luas permukaan didalam saluran cerna (Patel *et al.* 2008). SNEDDS juga menimbulkan kerugian dalam penggunaannya yaitu membutuhkan dasar lipid yang berbeda untuk membuat formulasi, kurangnya model predikatif *in-vitro* yang baik untuk menilai formulasi karena metode disolusi tradisional tidak bekerja pada sistem ini, karena formula ini bergantung secara potensial pada kondisi pencernaan sesaat sebelum pelepasan obat serta perlu formulasi berbasis lipid dengan prototipe yang berbeda untuk dikembangkan dan diuji secara *in vivo* pada model hewan yang sesuai (Prajapati *et al.* 2007; Vergote *et al.* 2001).

Menurut Reiss, *self-emulsification* terjadi saat energi entropi fase terdispersi lebih besar daripada energi yang diperlukan untuk meningkatkan luas permukaan fase terdispersi (Reiss 1975). Energi bebas dalam emulsi konvensional nilainya sebanding dengan energi yang diperlukan untuk memperluas permukaan antara fase minyak sebagai fase terdispersi terhadap air sebagai fase dispers, sesuai dengan persamaan :

$$\Delta G = \Sigma N 4\pi r^2 \sigma \dots\dots\dots(1)$$

Keterangannya meliputi ΔG sebagai energi bebas, N sebagai jumlah *droplet*, r sebagai jari-jari *droplet*, dan σ sebagai energi antar muka. Dua fase emulsi cenderung memisah bukan disebabkan karena penurunan energi bebas dan energi antar muka tetapi emulsi distabilkan oleh agen pengemulsi dimana membentuk monolayer *droplet* emulsi, oleh sebab itu energi antar muka dapat untuk mencegah terjadinya *coalescence* (Makadia *et al.* 2013).



Gambar 3. Mekanisme SNEDDS dalam tubuh (Zhao 2015)

1. Evaluasi Karakteristik SNEDDS

1.1 Drug loading. Penentuan *drug loading* digunakan untuk mengetahui kemampuan SNEDDS dalam melarutkan obat hingga tepat jenuh serta mengetahui kadar obat didalam formula SNEDDS. Penentuannya dilakukan dengan spektrofotometer UV-Vis yang dibaca serapannya pada panjang gelombang maksimum (Yuliani 2016).

1.2 Waktu emulsifikasi. Perhitungan waktu emulsifikasi dilakukan untuk mengetahui waktu yang dibutuhkan formula SNEDDS untuk terdispersi homogen didalam media dengan kecepatan rendah. Pengujian dilakukan dengan cara formula nanoemulsi didispersikan dalam media aquadest menggunakan alat *magnetic stirrer* yang dijaga konstan kecepatannya dan dalam suhu ruangan. Pengamatan dilakukan terhadap waktu yang diperlukan sejak awal penetesan hingga terbentuk konsistensi nanoemulsi. Efisiensi nanoemulsi berupa kecepatan waktunya kurang dari satu menit, transparansi, serta pemisahan fase antara komponen nanoemulsi yang satu dengan lainnya. Nanoemulsi yang terbentuk dapat ditandai dengan terlarutnya SNEDDS secara sempurna kedalam media dimana waktu yang diperlukan terbentuk nanoemulsi kurang dari satu menit (Patel *et al.* 2011).

1.3 Persen transmitan. Pengujian persen transmitan dilakukan untuk menilai bahwa sediaan nanoemulsi yang terbentuk jernih dan tidak terjadi pemisahan dalam kisaran persen 99-100%. Pengujian dilakukan dengan

spektrofotometer UV-Vis dimana digunakan aquadest sebagai blankonya, bila hasil yang diperoleh mendekati 100% maka dapat dikatakan bahwa nanoemulsi memiliki kejernihan yang seperti air (Yuliani 2016).

1.4 Ukuran partikel. Pengujian ukuran partikel ini dilakukan untuk mengetahui apakah *droplet* yang terbentuk memenuhi kriteria pada sistem nanoemulsi yaitu rentang 50 – 500 nm. Alat yang digunakan adalah *partikel size analyzer* (PSA), prinsip dasar alat ini adalah sampel akan ditembak dengan sinar laser dan akan terjadi penghamburan cahaya, cahaya tersebut akan dideteksi pada sudut tertentu secara cepat. Hasil pengukuran *droplet* dinyatakan sebagai diameter dari *droplet* yang terdapat dalam medium dispers (Volker 2009).

1.5 Zeta potensial. Pengujian zeta potensial dilakukan untuk mengukur besarnya gaya tolak menolak antar partikel dalam dispersi. Partikel harus memiliki muatan atau potensial zeta yang tinggi dibandingkan dengan medium pendispersi untuk mencegah agregasi. Pengendalian potensial zeta akan mampu menciptakan kondisi yang ideal untuk tidak terjadi agregasi. Nanopartikel dapat dikatakan stabil jika memiliki nilai zeta potensial (+/-) 30 mV (Mardiyadi *et al.* 2012)

1.6 Indeks polidispersitas. Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui distribusi ukuran partikel dari sistem nanopartikel (Nidhin 2008), dimana rentang nilai 0,1-0,25 menunjukkan distribusi ukuran yang sempit sementara nilai < 0,5 menunjukkan distribusi yang luas (Lu *et al.* 2011), nilai indeks polidispersitas yang baik adalah yang mendekati nilai nol yang berarti tidak ada pendistribusian yang berbeda (Choiri 2017).

2. Evaluasi Kestabilan fisik SNEDDS

2.1 Cycling test. Pengujian *cycling test* bertujuan untuk mengetahui kestabilan sediaan SNEDDS terhadap variasi suhu selama waktu penyimpanan tertentu. SNEDDS dikatakan stabil apabila tidak terjadi perubahan warna, pengendapan, serta pengkristalan (Ananda *et al.* 2015).

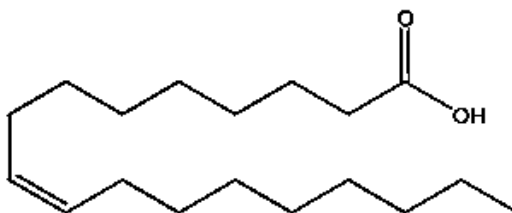
2.2 Uji disolusi. Pelepasan obat atau uji disolusi didefinisikan sebagai proses melarutnya suatu obat dari sediaan kedalam medium tertentu. Uji ini

dilakukan dengan membandingkan sediaan SNEDDS simvastatin dengan simvastatin murni (Ananda *et al.* 2015).

C. Minyak

Fase minyak merupakan media pembawa obat dalam formulsi SNEDDS, minyak merupakan komponen penting dalam sediaan SNEDDS karena komponen ini yang memfasilitasi terjadinya emulsifikasi, selain itu minyak harus mampu meningkatkan fraksi obat lipofil untuk tersirkulasi dalam sistem limfatik, sehingga mengurangi kemungkinan obat termetabolisme lintas pertama (Raesuddin 2011). Minyak yang mengandung trigliserida rantai panjang sulit untuk teremulsi dibandingkan minyak yang rantai trigliseridanya lebih sedikit (Wulandari 2013). Minyak nabati mengandung rantai trigliserida yang tidak terlalu panjang sehingga mudah untuk melarutkan obat yang bersifat lipofil. Modifikasi pada panjang dan pendeknya rantai trigliserida, beserta tingkat kejenuhan rantai trigliserida merupakan hal yang paling menentukan dan menjadi faktor penentu berhasil atau tidaknya suatu formulasi SNEDDS. Faktor terpenting yang terbaik untuk formula SNEDDS adalah minyak nabati yang mengandung asam lemak kaproat, asam oleat, laurat, dan asam miristat (Singh *et al.* 2009). Penggunaan campuran minyak dapat digunakan untuk membuat fase minyak tersebut menjadi optimum, menggunakan konsep yang sama telah digunakan pada nanoemulsi dan mikroemulsi (Anton *et al.* 2009; Jumaa *et al.* 2002). SNEDDS simvastatin ini menggunakan minyak nabati yaitu minyak zaitun.

Minyak zaitun mengandung asam palmitat 7,5-20%; palmitoleat <3,5%; stearat 0,5-5%; oleat 56-85%; linoleat 3,5-20%; linolenat <1,2%; arachidonat <0,7%; eikosenoat <0,4%; gadoleat dan lignoserik <0,2%. Kandungan tertinggi pada minyak zaitun yaitu asam oleat $n.CH_3(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7COOH$ (*cis-9-octadecenoic acid*) (Ansel *et al.* 2011).



Gambar 4. Struktur kimia asam oleat (Rowe *et al.* 2009)

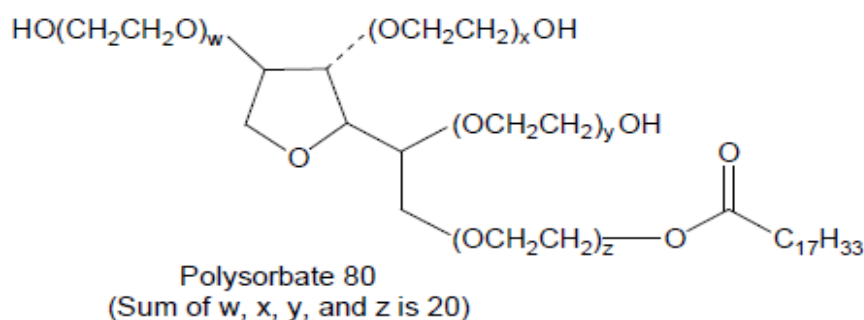
Asam oleat umumnya digunakan sebagai agen pengemulsi dan penetrasi untuk kulit, memperbaiki profil kelarutan yang rendah dalam air, dapat juga digunakan sebagai bahan tambahan untuk formulasi SEDDS oral. (Ansel *et al.* 2011). Asam lemak ini pada suhu ruangan berupa cairan kental dengan warna kuning pucat atau kuning kecoklatan. Asam ini memiliki aroma yang khas, tidak larut dalam air, titik leburnya $15,3^{\circ}\text{C}$ dan titik didihnya 360°C . Asam oleat adalah salah satu lemak yang baik untuk dikonsumsi, manfaatnya antara lain sebagai pengganti lemak jenuh, dapat menurunkan jumlah kolesterol dan meningkatkan kadar *high density lipoprotein* (HDL) serta menurunkan *low density lipoprotein* (LDL), hal tersebut mendukung kerja obat simvastatin sebagai anti kolesterol (Rahmanudin 2014).

D. Surfaktan

Surfaktan merupakan komponen terpenting lain dari formula SNEDDS karena selain mempengaruhi terbentuknya emulsi, surfaktan juga akan berpengaruh terhadap karakteristik SNEDDS yang dihasilkan (Singh *et al.* 2009). Pemilihan surfaktan menjadi titik kritis untuk formulasi SNEDDS. Unsur surfaktan seperti HLB (dalam minyak), viskositas dan afinitas untuk fase minyak sangat mempengaruhi proses nanoemulsifikasi, *self-nanoemulsification* dan ukuran *droplet* nanoemulsi. Konsentrasi surfaktan dalam SNEDDS yang besar mempengaruhi ukuran *droplet* nanoemulsi (Date *et al.* 2007). Surfaktan dengan nilai HLB dan hidrofilitas yang tinggi membantu mempercepat terbentuknya *droplet* O/W (Kumar *et al.* 2010). Karakteristik *self-emulsifying* yang baik dapat ditentukan apabila komponen surfaktan memberikan nilai HLB yang tinggi sehingga akan memberikan *droplet* emulsi yang bertipe O/W yang akan

mendukung dispersi *droplet* yang cepat dalam pengadukan ringan pada media cairan pencernaan (Constantinides 1995).

Surfaktan bekerja dengan cara menurunkan tegangan permukaan antara fase minyak dan fase air. Zat ini akan berada dipermukaan cairan atau antar muka dua cairan dengan cara teradsorpsi. Gugus hidrofil akan berada pada bagian air sedangkan gugus lipofil akan berada pada bagian minyak. Surfaktan bersifat amfifilik di alam dan dapat melarutkan kebanyakan obat hidrofobik (Raesuddin 2011). Fungsi lain dari surfaktan yaitu untuk mencegah terjadinya presipitasi didalam lumen saluran usus dan untuk memperpanjang keberadaan obat dalam bentuk molekul terlarut sehingga proses absorpsi dapat berjalan secara efektif (Patel *et al.* 2008). Surfaktan alami atau surfaktan non-ionik lebih sering digunakan dalam formulasi SNEDDS karena memberi tingkat keamanan yang lebih baik daripada surfaktan yang ionik atau sintetis (Constantinides 1995). Surfaktan non-ionik memiliki toksisitas rendah dibandingkan jenis surfaktan ionik tetapi umumnya jenis surfaktan non-ionik dapat memberikan perubahan permeabilitas lumen intestinal, namun faktor ini sifatnya dapat terbalikkan (*reversible*). Jenis surfaktan non-ionik yang sering digunakan berupa surfaktan yang memiliki nilai HLB tinggi seperti *ethoxylatedpolyglycolized glycerides*, Polioksietilen-20-sorbitan monooleat (Tween 80) (Liliard *et al.* 2009). Penelitian tentang SNEDDS simvastatin ini menggunakan jenis surfaktan Tween 80.



Gambar 5. Struktur Kimia Tween 80 (Anonim 2001)

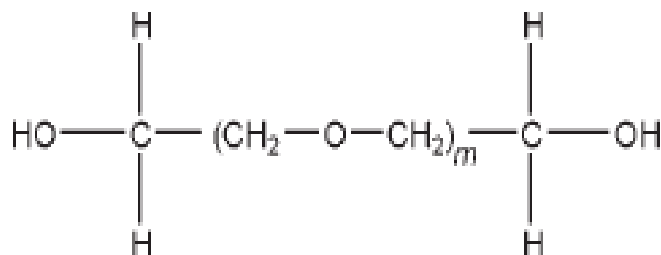
Tween 80 (Polioksietilen-20-sorbitan monooleat) adalah salah satu surfaktan nonionik yang umum digunakan. Tween 80 mampu melarutkan obat-obat dengan kelarutan rendah dalam air sehingga dijadikan pertimbangan dalam

formulasi SNEDDS (Ghosh *et al.* 2006). Tween 80 juga umum digunakan sebagai surfaktan dalam produk cair farmasi, kosmetik, dan makanan karena kemampuannya untuk mensolubilisasi, menurunkan tegangan permukaan dan tegangan antar muka serta mampu membasahi fase hidrofil atau lipofil dari suatu fase yang tidak saling bercampur (Zhang *et al.* 2003). Tween 80 pada suhu 25°C berwujud cair, berwarna kekuningan dan berminyak, beraroma khas, berasa pahit dan memiliki nama sinonim yaitu Polysorbate 80, Armotan PMO 20, Cremophor PS 80, Crillet 4, Crillet 50, Drewpone 80K, Durfax 80K, E433, Emrite 6120, Emulgin SMO, Glycosperse O-20, Liposorb O-20, Liposorb O-20K, Montanox 80, Polyoxyethylene 20 oleate, Protasorb O-20, Ritabate 80, (Z)-sorbitan mono-9-octadecenoate poly (oxyll, 2-ethanediyl) derivatives, Tego SMO 80, Tego SMO 80V, Tween 80. Nama kimia Tween 80 adalah Polioksietilen-20-sorbitan monooleat dan memiliki rumus molekul $C_{64}H_{124}O_{26}$ dengan berat molekul sebesar 1310. Tween 80 memiliki nilai HLB 15 yang sesuai dengan karakter surfaktan yang diperlukan dalam SNEDDS. Tween 80 dapat larut dalam etanol dan air, tidak larut dalam minyak mineral. Penggunaan Tween 80 dalam *Pharmaceutical Formulation* sebagai zat pembasah, emulgator, dan peningkat kelarutan (Rowe *et al.* 2009).

E. Kosurfaktan

Kegunaan dari kosurfaktan dalam formulasi SNEDDS adalah memfasilitasi proses dispersi serta mempercepat terjadinya emulsi kedalam media. Kosurfaktan ditambahkan dengan tujuan meningkatkan *drug loading*, mempercepat waktu emulsifikasi, dan mengatur ukuran tetesan emulsi (Wulandari 2013). Pelarut organik yang sesuai untuk penggunaan secara peroral (etanol, propilen glikol, polietilen glikol, dll) dapat menolong pelarutan surfaktan hidrofilik atau obat didalam pembawa minyak dalam jumlah yang besar (Patel *et al.* 2008). Peran kosurfaktan dalam *drug loading* yaitu menurunkan koefisien partisi obat agar mudah larut dalam air (Rahul *et al.* 2012). Kosurfaktan dengan struktur molekul rantai pendek lebih sering digunakan karena kemampuannya

dalam mengurangi tegangan antar muka dan fluiditas antar muka. Jenis kosurfaktan yang digunakan pada penelitian ini adalah PEG 400.



Gambar 6. Struktur Kimia PEG 400 (Rowe *et al.* 2009)

Polyethylen Glikol merupakan senyawa yang memiliki sinonim Carbowax, Carbowax Sentry, Lipoxol, Lutrol E, Macrogola, PEG, Pluriol E, Polyoxyethylene glycol. Nama kimianya yaitu α -Hydro-o-hydroxy(oxy-1,2-ethanediyl). Rumus kimia dari PEG 400 adalah $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_m\text{CH}_2\text{OH}$ [dimana (m) merupakan angka gugus oxyethylene dengan nilai 8,7. Struktur kimia dari PEG tersusun atas dua gugus hidroksil, keduanya akan secara mudah mengalami esterifikasi. Aktivitas oksidasi dapat terjadi karena dipengaruhi oleh peroksida yang kemudian akan terjadi autooksidasi. PEG 400 memiliki berat molekul sebesar 190-210. Pemerian PEG 400 berupa cairan kental, tidak berwarna, dan transparan. PEG 400 merupakan hasil kondensasi dari polimer etilen glikol. Keunggulan PEG 400 adalah tidak mahal, mudah terdegradasi dalam tubuh, tidak mudah terbakar, oksisitasnya rendah, dan mudah larut bersama solven organik (Rowe *et al.* 2009). PEG 400 dalam bentuk larutan merupakan zat yang sangat higroskopis namun tingkat higroskopisitas menurun seiring dengan peningkatan berat molekul. PEG larut dalam air dan dapat dicampur dengan beberapa bagian PEG lain. PEG larut dalam aseton, etanol (95%), glikol lain, dan praktis tidak larut dalam eter. PEG secara kimia stabil di udara dan tidak berbau tengik. PEG dalam bentuk larutan dapat disterilkan menggunakan autoklaf, filtration atau radiasi gamma. Sterilisasi dari bentuk serbuknya dapat dilakukan dengan metode panas kering yaitu pada suhu 150°C (Rowe *et al.* 2009). Polietilen glikol 400 (PEG 400) memiliki sifat stabil, mudah bercampur dengan komponen komponen lain, tidak beracun, tidak iritatif, dan efektif dalam rentang pH yang besar (Rowe *et al.* 2009).

F. Landasan Teori

Simvastatin merupakan obat golongan statin sebagai anti kolesterol yang termasuk dalam BCS (*Biopharmaceutics Classification System*) kelas II yang memiliki profil kelarutan dalam air rendah namun permeabilitasnya tinggi, sehingga penelitian ini dibuat untuk memperbaiki permasalahan kelarutan obat simvastatin dengan memformulasikannya kedalam bentuk SNEDDS dengan komposisi minyak, surfaktan, dan kosurfaktan.

SNEDDS adalah sediaan yang dirancang dimana akan membentuk nanoemulsi dalam tubuh ketika bertemu dengan cairan lambung, setelah sediaan dikonsumsi oleh pasien. SNEDDS merupakan campuran isotropik dari minyak alami atau sintetis, surfaktan, kosurfaktan dan obat. Sistem ini bisa dengan mudah mengemulsi saat terkena cairan gastrointestinal disertai agitasi yang ringan membentuk sistem nanoemulsi dengan ukuran *droplet* rentang 50 – 500 nm, dan dapat meningkatkan bioavailabilitas obat dalam tubuh dengan meningkatkan kelarutan dalam obat.

Formulasi SNEDDS simvastatin yang stabil tidak terlepas dari adanya penggunaan minyak, surfaktan dan kosurfaktan karena komponen ini menjadi faktor penting terhadap penentuan waktu emulsifikasi, *drug loading*, persen transmitan, ukuran partikel, indeks polidispersitas, zeta potensial, *cycling test* dan uji disolusi yang dapat mewakili karakteristik serta stabilitas fisik dari nanoemulsi. Penelitian ini menggunakan minyak zaitun sebagai fase minyak, tween 80 sebagai surfaktan, PEG 400 sebagai kosurfaktan dengan zat aktif simvastatin.

Minyak zaitun dijadikan pilihan sebagai fase minyak karena minyak zaitun termasuk dalam minyak nabati dimana penggunaan minyak nabati mudah untuk melarutkan obat yang bersifat lipofil serta sebagai pengganti lemak jenuh, sehingga dapat menurunkan jumlah kolesterol dan membantu simvastatin dalam menurunkan kolesterol. Minyak zaitun memiliki kandungan asam oleat terbesar yaitu 56-85%. Tween 80 memiliki HLB yang tinggi sehingga mampu membentuk nanoemulsi tipe O/W, serta jenis surfaktan ini juga termasuk dalam surfaktan nonionik yang memiliki ketoksikan aman ketika digunakan juga tidak

mudah terpengaruhi suasana pH dan keberadaan elektrolit. Penggunaan minyak zaitun bersama dengan tween 80 akan mudah bercampur karena kandungan dua komponen tersebut sebagian besar adalah asam oleat seperti teori *like dissolve like* bahwa dua komponen yang memiliki karakteristik sama akan saling melarutkan (Fathoroni 2014). PEG 400 dengan Tween 80 mampu membentuk sistem nanoemulsi yang optimal karena gugus hidroksi pada tween 80 secara sinergis mampu berikatan dengan gugus hidroksi PEG 400 membentuk suatu ikatan hidrogen sehingga mempermudah PEG 400 untuk memposisikan diri diantara surfaktan yang menyebabkan kecepatan emulsifikasi meningkat dan mampu untuk memperkecil ukuran tetesan.

Formula SNEDDS simvastatin memiliki komposisi antara lain yaitu minyak, surfaktan dan kosurfaktan, sediaan ini dikatakan berhasil dilihat dari parameter karakteristik yaitu *drug loading*, waktu emulsifikasi, persen transmitan, ukuran partikel, indeks polidispersitas dan zeta potensial serta parameter kestabilan fisik SNEDDS yaitu *cycling test* dan uji disolusi. Penentuan *drug loading* digunakan untuk menghitung kadar obat simvastatin dalam komposisi SNEDDS, bila hasil yang diperoleh semakin tinggi maka sampel tersebut dapat digunakan dengan baik saat masuk kedalam tubuh. Waktu emulsifikasi dapat ditentukan dari lamanya waktu yang dibutuhkan untuk SNEDDS dan aquadest tercampur homogen. Persen transmitan dapat diamati dari kejernihan SNEDDS, hasil persen transmitan sampel bila mendekati persen transmitan aquadest yaitu 100%, maka sampel tersebut memiliki kejernihan atau transparansi yang mirip dengan air sehingga bisa dikatakan sudah memenuhi konsistensi yang diprediksikan berukuran ukuran nanometer. Zeta potensial untuk mengukur besarnya gaya tolak menolak antar partikel dalam dispersi, nanopartikel dapat dikatakan stabil jika memiliki nilai zeta potensial (+/-) 30 mV. Indeks polidispersitas untuk mengetahui distribusi ukuran partikel dari sistem nanopartikel dimana nilai yang mendekati nol yang berarti tidak ada pendistribusian yang berbeda pada sediaan SNEDDS. *Cycling test* untuk mengetahui kestabilan sediaan SNEDDS terhadap stress suhu yang bervariasi. Uji disolusi untuk mengetahui seberapa banyak kadar

simvastatin yang dilepaskan dalam bentuk SNEDDS dibandingkan dengan kadar simvastatin murni.

G. Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini yaitu :

Pertama, kombinasi minyak zaitun, surfaktan tween 80 dan kosurfaktan PEG 400 mampu menghasilkan formula SNEDDS simvastatin yang memenuhi uji karakterisasi dan kestabilan fisik meliputi waktu emulsifikasi, *drug loading*, persen transmitan, ukuran partikel, indeks polidispersitas, potensial zeta, *cycling test* dan uji disolusi.

Kedua, profil disolusi SNEDDS simvastatin yang terpilih berbeda terhadap simvastatin murni.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Populasi dan Sampel

Populasi adalah semua objek yang menjadi sasaran untuk penelitian. Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah formulasi sediaan SNEDDS simvastatin yang dibuat dengan kombinasi minyak zaitun, surfaktan tween 80, dan kosurfaktan PEG 400

Sampel adalah bagian dari populasi yang diteliti berdasarkan ciri dan sifatnya, serta keberadaannya mampu mendeskripsikan populasi. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah variasi formula SNEDDS simvastatin dengan menggunakan perbandingan minyak zaitun, surfaktan tween 80, dan kosurfaktan PEG 400.

B. Variabel dalam penelitian

1. Identifikasi Variabel Utama

Variabel utama dalam penelitian ini dibagi menjadi tiga variabel yaitu variabel bebas, variabel tergantung, dan variabel terkendali.

2. Klasifikasi Variabel Utama

Variabel bebas adalah variabel yang dirancang sedemikian rupa untuk dipelajari pengaruhnya terhadap variabel tergantung. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah pengaruh perbandingan tween 80, minyak zaitun, PEG 400 terhadap karakteristik dan kestabilan fisik SNEDDS simvastatin.

Variabel tergantung adalah variabel yang dipengaruhi oleh variabel bebas. Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah parameter karakterisasi dan stabilitas SNEDDS meliputi waktu emulsifikasi yaitu waktu yang dibutuhkan formula SNEDDS untuk terdispersi homogen dalam media air dengan kecepatan rendah, *drug loading* yaitu kemampuan SNEDDS dalam melarutkan obat hingga tepat jenuh, persen transmitan yaitu nilai kejernihan suatu nanoemulsi, ukuran partikel yaitu ukuran dari droplet yang terbentuk melalui metode SNEDDS, indeks polidispersitas yaitu ukuran distribusi partikel

dari sistem nanopartikel, zeta potensial yaitu besar gaya tolak menolak antar partikel dalam dispersi, *cycling test* yaitu uji kestabilan terhadap variasi suhu dan uji disolusi yaitu pelepasan obat dari sediaan kedalam medium tertentu.

Variabel terkontrol adalah variabel yang dikendalikan dengan mempengaruhi variabel terikat selain variabel bebas. Variabel terkontrol dari penelitian ini adalah peralatan yang digunakan untuk penelitian, waktu yang digunakan untuk membuat SNEDDS, metode analisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis, kondisi didalam pengujian seperti pengukuran panjang gelombang, suhu serta kelembaban, jumlah simvastatin dan peneliti.

3. Definisi Operasional Variabel Utama

SNEDDS simvastatin merupakan pengembangan formulasi untuk mengatasi masalah kelarutan obat simvastatin yang rendah dengan membuat suatu formula nanoemulsi berbasis minyak, surfaktan, dan kosurfaktan untuk menghasilkan formula yang terbaik sehingga obat diharapkan mampu terabsorpsi dengan baik dalam tubuh.

SNEDDS adalah sistem nanoemulsi yang transparan, tembus cahaya dan merupakan campuran dari minyak natural atau sintetis, surfaktan, kosurfaktan yang memiliki ukuran *droplet* antara 50 - 500 nm.

Surfaktan adalah komponen dari SNEDDS yang terdiri dari gugus hidrofilik dan gugus hidrofobik yang menstabilkan komponen minyak dan air serta dapat menurunkan tegangan permukaan, surfaktan juga akan mempengaruhi terhadap karakteristik SNEDDS yang dihasilkan. Surfaktan yang digunakan dalam penelitian ini adalah tween 80.

Kosurfaktan adalah komponen yang mendukung kerja surfaktan dalam meningkatkan kelarutan dan juga menurunkan tegangan permukaan serta meningkatkan *drug loading*, mempercepat waktu emulsifikasi, dan mengatur ukuran *droplet*. Kosurfaktan yang digunakan dalam penelitian ini adalah PEG 400.

Parameter SNEDDS simvastatin dalam penelitian ini adalah waktu emulsifikasi, *drug loading*, persen transmisi, ukuran partikel, zeta potensial, indeks polidispersitas, *cycling test* dan uji disolusi dimana penentuan formula SNEDDS menggunakan konsep *Simplex Lattice Design* untuk mendapatkan

formula yang jernih, transparan dan tidak memisah antar fasenya serta memiliki ukuran partikel antara 50 – 500 nm.

C. Bahan dan Alat

1. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi simvastatin, tween 20, PEG 400, minyak zaitun, kalium dihidrogenfosfat (KH_2PO_4), natrium hidroksida (NaOH), sodium lauril sulfat, Aquadest, metanol p.a.

2. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi alat-alat gelas (*Pyrex*), *magnetic stirrer*, neraca analitik (Ohaus PA213 ketelitian 1 mg dan Ohaus AV264 ketelitian 0,1 mg), spektrofotometer UV-Vis, *partikel size analyzer* (PSA), sentrifugator (Table Top Centrifuge PLC-05 1601461) (Zhongcheng *et al.* 2015), *Dissolution Tester* (Erweka type DT 700) dan peralatan pendukung lainnya.

D. Jalannya Penelitian

1. Tempat Penelitian

Penelitian Ilmiah dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi (Laboratorium 13), Laboratorium Instrumen (Laboratorium 1) Universitas Setia Budi dan Laboratorium Fisika Zat Padat FMIPA Institut Teknologi Sepuluh November (ITS).

2. Kurva Kalibrasi dan Validasi Metode Analisis

2.1 Pembuatan kurva kalibrasi.

2.1.1 Pembuatan larutan induk. Pembuatan larutan induk simvastatin dengan menimbang 50 mg simvastatin, lalu dilarutkan menggunakan metanol p.a 25 ml hingga 100 mL (larutan induk). Mengambil 4 ml larutan induk tersebut, lalu dilakukan pengenceran sampai 100 ml dengan metanol p.a sehingga diperoleh larutan induk dengan kadar 20 ppm.

2.1.2 Penentuan panjang gelombang maksimum (λ_{max}) simvastatin.

Larutan induk simvastatin dibaca absorbansinya pada panjang gelombang 200-400 nm, sehingga dapat diperoleh panjang gelombang maksimum yang memiliki nilai serapan paling tinggi pada pelarut metanol p.a.

2.1.3 Kurva baku. Larutan induk simvastatin dibuat seri konsentrasi 2; 4; 6; 8; 10 dan 12 ppm, larutan ini dipipet 1 ml, 2 ml, 3 ml, 4 ml, 5 ml, dan 6 ml, kemudian dimasukkan dalam labu takar 10 ml lalu ditambahkan metanol p.a sampai tanda batas. Seri larutan ini diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum simvastatin. Serapan yang diperoleh dibuat kurva regresi linear antara konsentrasi simvastatin dan serapannya sehingga diperoleh persamaan regresi linear.

2.2 Validasi metode analisis

2.2.1 Linearitas (*Linearity*). Penentuan linearitas dilakukan dengan mengukur absorbansi suatu seri konsentrasi larutan induk simvastatin dalam pelarut metanol p.a yaitu 2 ppm, 4 ppm, 6 ppm, 8 ppm dan 10 ppm pada panjang gelombang maksimum. Hasil absorbansi yang diperoleh kemudian dianalisis dengan membuat persamaan garis regresi linier dan ditentukan koefisien korelasi (nilai r).

2.2.2 Akurasi. Penentuan akurasi dilakukan dengan metode penambahan baku (*Standard Addition Method*) yaitu dengan membuat 3 konsentrasi analit sampel dengan rentang spesifik 80, 100, 120% dimana jumlah simvastatin konstan yaitu 10 mg/ml dan jumlah obat bervariasi yaitu 8 mg, 10 mg dan 12 mg. Diulang sebanyak 3 kali untuk masing-masing konsentrasi. Dihitung nilai % akurasi dan relatif standar deviasi (RSD) dari masing-masing larutan tersebut. Kemudian dihitung nilai % perolehan kembali (% *recovery*), nilai % perolehan kembali disyaratkan berada pada rentang 70-100% (Harmita *et al.* 2004).

2.2.3 Presisi. Penentuan uji presisi dilakukan dengan membuat larutan standar simvastatin dengan konsentrasi 80 %, 100 % dan 120 % dari dosis simvastatin 10 mg dalam metanol p.a. Kemudian dibaca serapannya pada panjang gelombang maksimal simvastatin. Pengulangan dilakukan sebanyak 3 kali untuk masing-masing konsentrasi, kemudian dihitung nilai SD dengan syarat < 2 (Harmita 2004).

2.2.4 Batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ). Dibuat larutan baku simvastatin yang mengacu pada kurva kalibrasi dari larutan baku simvastatin, didapatkan kurva kalibrasi kemudian pengukuran dilakukan dari konsentrasi tertinggi sampai dengan konsentrasi yang terendah sampai didapatkan

batas dimana alat spektrofotometri UV-Vis tidak memberikan respon lagi terhadap baku. Batas deteksi dan kuantifikasi dapat ditentukan dengan persamaan:

$$LOD = \frac{3 S_{y/x}}{b} \dots\dots\dots (1)$$

$$LOQ = \frac{10 S_{y/x}}{b} \dots\dots\dots (2)$$

Keterangan :

$S_{y/x}$ = simpangan baku residual dari serapan

b = slope persamaan regresi linear kurva kalibrasi

3. *Simplex Lattice Design* (SLD)

Pembuatan formula SNEDDS simvastatin menggunakan konsep *Simplex Lattice Design* (2n +1) untuk memperoleh data formula yang diperlukan dalam pembuatan SNEDDS simvastatin.

Tabel 1. Range masing masing komposisi SNEDDS (Wahyuningsih 2015)

Komposisi SNEDDS	Range komposisi minyak			
	Angka formulasi		Angka sebenarnya	
	Batas bawah	Batas atas	Batas bawah	Batas atas
Minyak	0%	100%	13%	15%
Surfaktan	0%	100%	50%	52%
Kosurfaktan	0%	100%	35%	37%

*Minyak zaitun sebagai fase minyak, tween 80 sebagai surfaktan, PEG 400 sebagai kosurfaktan.

Tabel 2. Perbandingan formulasi SNEDDS simvastatin berdasarkan konsep *Simplex Lattice Design*

Formula	Komposisi SNEDDS		
	Minyak	Surfaktan	kosurfaktan
F1	100 %	0%	0%
F2	0%	100%	0%
F3	0%	0%	100%
F4	50%	50%	0%
F5	0%	50%	50%
F6	50%	0%	50%
F7	33,3%	33,3%	33,3%

Tabel 3. Hasil formula SNEDDS simvastatin

Formula	Komposisi SNEDDS		
	Minyak	Surfaktan	kosurfaktan
F1	1,5 mg	5 mg	3,5 mg
F2	1,3 mg	5,2 mg	3,5 mg
F3	1,3 mg	5 mg	3,7 mg
F4	1,4 mg	5,1 mg	3,5 mg
F5	1,3 mg	5,1 mg	3,6 mg
F6	1,4 mg	5 mg	3,6 mg
F7	1,36 mg	5,06 mg	3,56 mg

* Masing masing formula dibuat SNEDDS 10 mL sesuai perbandingan. Minyak zaitun sebagai fase minyak, tween 80 sebagai surfaktan, PEG 400 sebagai kosurfaktan

4. Pembuatan SNEDDS Simvastatin.

Pembuatan SNEDDS simvastatin 10 mL tahap pertama adalah menimbang obat simvastatin 10 mg. Kedua, menimbang masing-masing komponen SNEDDS (minyak zaitun, tween 80, dan kosurfaktan PEG 400) sesuai dengan formula yang telah di tentukan dengan konsep *Simplex Latice Design* (SLD). Ketiga, mencampurkan komponen SNEDDS dengan obat simvastatin, kemudian dihomogenkan menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 500 rpm pada suhu ruang selama 15 menit. Keempat, tujuh formula tersebut yang sudah terbentuk suatu proporsi yang homogen, dimasukkan kedalam botol vial ukuran 14 ml untuk dilakukan uji karakterisasi SNEDDS.

5. Karakterisasi dan Uji Stabilitas SNEDDS Simvastatin.

6.1 Penetapan *drug loading*. Uji penetapan *drug loading* ini dilakukan menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis. Pertama, memipet dengan teliti 100 µl sampel formula SNEDDS simvastatin kedalam labu takar ukuran 10 ml, kemudian dicukupkan volumenya hingga tanda batas dengan metanol p.a 10 ml, lalu digojog secara perlahan hingga homogen. Kedua, membaca absorbansi larutan tersebut pada spektrofotometer UV-Vis secara cermat sesuai dengan panjang gelombang maksimum obat simvastatin, dimana digunakan metanol p.a sebagai blanko. Ketiga, kadar obat simvastatin dihitung menggunakan persamaan regresi linier pada kurva standar kalibrasi.

6.2 Waktu emulsifikasi. Penentuan waktu emulsifikasi SNEDDS simvastatin dilakukan dengan cara mencampur SNEDDS yang sudah jadi dengan aquadest menggunakan *magnetic stirrer*. Pertama, menimbang SNEDDS simvastatin sebanyak 10 mg. Kedua, sebanyak 10 ml aquadest dimasukkan kedalam beaker glass ukuran 25 ml. Ketiga, aquadest dan SNEDDS simvastatin dihomogenkan menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 200 rpm sambil menghitung waktunya untuk mencapai emulsifikasi dengan *stopwatch*.

6.3 Persen transmittan. Penentuan persen transmittan dilakukan dengan memakai hasil dari penentuan waktu emulsifikasi kemudian dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Blanko yang digunakan yaitu aquadest sedangkan sebagai sampel yaitu 10 ml aquadest yang telah ditambahkan 10 mg

SNEDDS simvastatin (hasil waktu emulsifikasi). Tahap selanjutnya, membaca persen transmittan pada spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang antara 200-800 nm.

6.4 Ukuran partikel. Pengujian ukuran partikel ini dilakukan dengan alat *partikel size analyzer* (PSA) dengan uji tipe *dynamic light scattering*. Sebanyak 10 ml sampel diambil dan dimasukkan ke dalam kuvet yang sudah dalam keadaan bersih agar tidak terdapat pengotor yang dapat mengganggu hasil analisis. Kuvet yang telah berisi sampel dimasukkan ke dalam sampel *holder* dan dilakukan analisis oleh instrumen.

6.5 Indeks polidispersitas. Pengujian indeks polidispersitas ini dilakukan dengan alat *partikel size analyzer* (PSA) dengan uji tipe *dynamic light scattering*. Sebanyak 10 ml sampel diambil dan dimasukkan ke dalam kuvet, sampel akan dianalisis oleh instrumen.

6.6 Zeta potensial. Pengujian ukuran partikel ini dilakukan dengan 10 mg SNEDDS simvastatin dilarutkan dengan 10 ml aquadest kemudian ditempatkan ke dalam *disposable folded capillary cell* hingga batas volume kuvet, kemudian dimasukkan ke dalam tempat preparat objek dengan sudut 90° dari detektor. Sampel akan dianalisis oleh instrumen. Nilai zeta potensial hasil analisis akan ditunjukkan dengan satuan mV.

6.7 Cycling test. Sediaan SNEDDS awal yang telah dibuat dilakukan evaluasi terlebih dahulu, kemudian disimpan pada suhu 4°C selama 24 jam, lalu dikeluarkan dan ditempatkan pada suhu 40°C selama 24 jam, waktu selama penyimpanan dua suhu tersebut dianggap satu siklus. Percobaan ini diulang sebanyak 3 siklus selama 6 hari dan dilihat apakah terjadi pemisahan fase (*creaming* atau sedimentasi).

6.8 Uji disolusi. Uji disolusi atau uji pelepasan obat ini dilakukan sesuai dengan cara yang tercantum dalam *The United States of Pharmacopeia XXXII* (USP XXXII) berdasarkan uji 1 menggunakan alat uji disolusi tipe 2 (tipe dayung) pada suhu 37°C dengan kecepatan 50 rpm selama 45 menit. Uji ini dilakukan pada medium 900 ml larutan buffer fosfat pH 7,0. Medium yang digunakan yaitu larutan buffer dengan pH 7,0 yang telah disiapkan dengan 8,28 gram sodium

hidrogen fosfat dan ditambahkan 30 gram natrium lauril sulfat dalam 6000 ml aquadest, atur pH hingga 7,0 dengan penambahan larutan natrium hidroksida 10% w/v. Proses pengambilan cuplikan sampel dilakukan pada menit ke 5, 10, 15, 30 dan 45 sebanyak 10 ml. Setelah pencuplikan sampel dilakukan dilakukan penggantian medium disolusi yaitu dengan menambahkan 10 ml medium disolusi ke dalam wadah disolusi. Cuplikan yang telah diambil diukur pada panjang gelombang maksimum (Hapsari 2016).

E. Analisis Data

Data hasil perbandingan uji disolusi SNEDDS simvastatin dan simvastatin murni dianalisis menggunakan uji statistik dengan metode *Paired samples t-test* menggunakan program SPSS 18 dengan taraf kepercayaan 95%.

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. Kurva Kalibrasi dan Validasi Metode Analisis

1. Penentuan panjang gelombang maksimum simvastatin (λ_{maks} simvastatin)

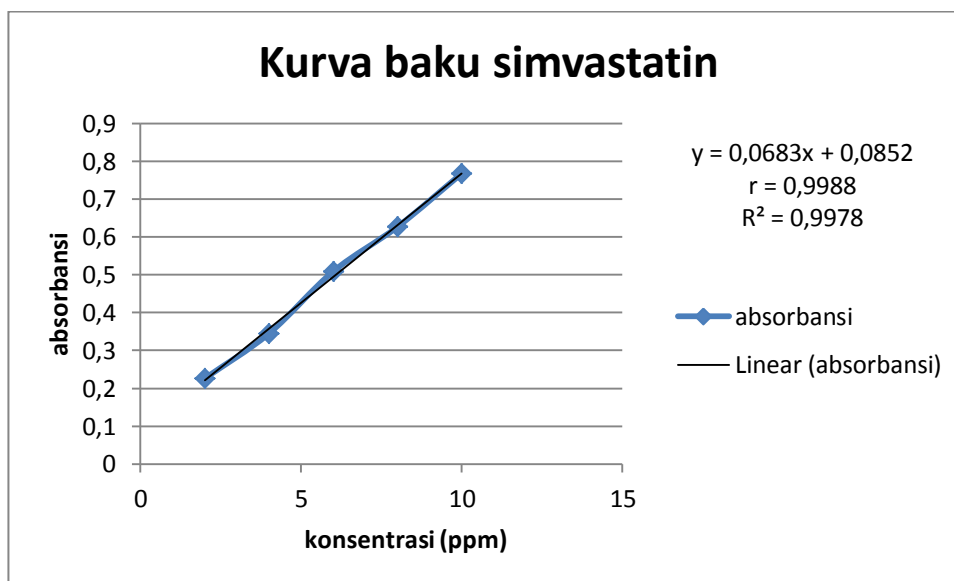
Panjang gelombang maksimum simvastatin dilakukan dengan *scanning* larutan stok simvastatin dengan konsentrasi 20 ppm pada panjang gelombang 200-400 nm menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Panjang gelombang maksimum diperoleh dari panjang gelombang yang memiliki serapan terbesar. Hasil panjang gelombang maksimum simvastatin diperoleh pada panjang gelombang 237,8 nm dengan nilai serapan sebesar 0,870. Hasil panjang gelombang maksimum simvastatin pada lampiran 4.a.

2. Penentuan *operating time*

Operating time bertujuan untuk memudahkan dalam melihat kestabilan reaksi larutan dari suatu senyawa yang dianalisis. Kestabilan dari larutan yang dianalisis ditunjukkan dengan serapan yang tidak berubah selama waktu tertentu. *Operating time* ditentukan dengan menggunakan simvastatin yang dilarutkan dalam metanol p.a dengan konsentrasi 20 ppm selama 30 menit, karena pada konsentrasi tersebut panjang gelombang maksimum obat simvastatin dapat terbaca. Hasil penentuan *operating time* selama 30 menit menunjukkan bahwa larutan simvastatin stabil mulai dari menit pertama dapat dilihat pada lampiran 4.b.

3. Kurva kalibrasi

Hasil serapan dari kurva kalibrasi yang diperoleh dibuat plot antara konsentrasi (ppm) dengan serapan yang dihasilkan. Grafik antara konsentrasi simvastatin (ppm) dan serapan ditunjukkan pada gambar 7.



Gambar 7. Kurva kalibrasi simvastatin dengan pelarut metanol

Persamaan regresi linier antara konsentrasi (ppm) dan serapan diperoleh persamaan regresi linier yaitu $y = y = 0,0683x + 0,0852$. x adalah konsentrasi (ppm) dan y adalah serapan, dengan nilai koefisien korelasi sebesar 0,9968. Nilai koefisien korelasi yang lebih besar dari nilai r tabel maka persamaan regresi linier tersebut memiliki hubungan yang kuat.

F. Validasi Metode Analisis

Validasi metode analisis bertujuan untuk melakukan penilaian terhadap metode analisis tertentu berdasarkan percobaan laboratorium untuk membuktikan bahwa metode tersebut memenuhi persyaratan untuk digunakan (Harmita 2004). Validasi metode dilakukan untuk menjamin bahwa metode analisis akurat, spesifik, reproduibel dan tahan pada kisaran analit yang dianalisis (Gandjar dan Rohman 2012). Hasil validasi analisis dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Hasil validasi analisis

Parameter	Hasil
Koefisien determinasi (R^2)	0,9978
Koefisien relasi (R)	0,9988
Perolehan kembali (<i>Recovery</i>)	93,26%
Simpangan Baku Relatif (RSD)	0,598%
Batas deteksi (LOD)	0,5677 ppm
Batas kuantifikasi (LOQ)	1,7206 ppm

1. Linieritas

Linearitas merupakan kemampuan metode analisis memberikan respon secara langsung atau dengan matematik, untuk mendapatkan hasil dari variabel data (absorbansi dan kurva kalibrasi) dimana secara langsung proporsional dengan konsentrasi, serta untuk mengetahui kemampuan standar dalam mendeteksi analit (Chan *et al.* 2004).

Nilai koefisien relasi merupakan indikator kualitas dari parameter linieritas yang menggambarkan respon analitik (luas area) terhadap konsentrasi yang diukur. Hasil validasi metode analisis menunjukkan bahwa nilai koefisien determinasi (R^2) sebesar 0,9978. Metode validasi analisis dapat terjadi kesalahan yang disebabkan karena beberapa hal yaitu kesalahan dalam kalibrasi alat yang digunakan (tidak dikalibrasi sebagaimana mestinya), kesalahan sampling, kesalahan pengenceran atau menghitung faktor pengenceran serta kesalahan dalam pembuatan kurva kalibrasi.

2. Penentuan LOD dan LOQ

Penentuan batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ) menggunakan metode perhitungan berdasarkan simpangan baku respon dan kemiringan (*slope*) kurva baku. Batas deteksi (LOD) merupakan jumlah terkecil analit dalam sampel yang dapat dideteksi serta memberikan respon signifikan dibandingkan dengan blanko, sedangkan batas kuantifikasi (LOQ) merupakan parameter yang diartikan sebagai kuantitas terkecil analit dalam sampel yang masih dapat memenuhi cermat dan seksama (Harmita 2004).

Penentuan LOD dihitung berdasarkan standar deviasi (SD) respon dan kemiringan (*slope*, S) kurva baku pada level yang mendekati LOD sesuai dengan rumus, standar deviasi dapat ditentukan berdasarkan intersep y pada garis regresi (Gandjar & Rohman 2012). Berdasarkan nilai LOD dan LOQ yang dihasilkan tertera pada (tabel) diketahui bahwa keberadaan simvastatin dalam metanol p.a dapat dideteksi apabila kadar yang terkandung lebih dari atau sama dengan 0,5677 ppm dan apabila dimasukkan dalam persamaan regresi linier $y = 0,0852 + 0,0683x$ diperoleh nilai serapan 0,6064 yang berarti bahwa nilai respon dibawah batas deteksi tidak dapat diterima dalam analisis analit, sedangkan simvastatin terendah

dalam metanol p.a yang dapat ditentukan dengan presisi dan akurasi yang dapat diterima pada kondisi operasional metode ini adalah 1,7206 ppm dan apabila dimasukkan dalam persamaan regresi linier $y = 0,0852 + 0,0683x$ diperoleh nilai serapan 0,2022 yang menunjukkan nilai serapan terendah yang dapat diterima dalam analisis analit. Hasil perhitungan LOD dan LOQ dapat dilihat pada lampiran 4.d.

3. Penetapan presisi

Presisi adalah ukuran yang menunjukkan derajat kesesuaian antara hasil uji dengan cara memperoleh pengukuran dari penyebaran hasil uji jika prosedur diterapkan secara berulang pada sampel-sampel yang diambil dari campuran homogen. Hasil perhitungan nilai simpangan baku relatif (RSD) untuk validasi metode analisis kurva kalibrasi simvastatin dalam metanol p.a sebesar 0,598 % (tabel 4), nilai tersebut menunjukkan bahwa metode analisis yang digunakan memiliki presisi yang baik karena nilai yang didapat $\leq 2\%$ (Chan *et al.* 2004).

4. Penetapan akurasi

Akurasi merupakan kedekatan hasil uji antara hasil yang diperoleh dengan nilai sebenarnya atau dengan nilai referensinya, selain itu akurasi juga dapat menggambarkan kesalahan sistematik dari suatu hasil pengukuran (Chan *et al.* 2004). Nilai *recovery* yang diperoleh pada rentang % *recovery* yaitu antara 80-100% untuk menyatakan bahwa metode analisis yang digunakan memiliki akurasi yang baik (Harmita 2004). Berdasarkan hasil yang diperoleh, nilai *recovery* simvastatin dalam metanol p.a sebesar 93,26% (tabel 4) yang berarti memenuhi standar % *recovery*. Penentuan akurasi suatu metode biasanya terdapat kesalahan-kesalahan yang menyebabkan nilai akurasi yang diperoleh kecil. Kesalahan ini disebabkan karena adanya kesalahan personal seperti pemipetan dan kesalahan sistematis seperti peralatan atau pereaksi yang digunakan.

G. Formula SNEDDS Simvastatin

Tabel 5. Formulasi SNEDDS Simvastatin

Formula	Komposisi SNEDDS		
	Minyak zaitun	Tween 80	PEG 400
F1	1,5 mg	5 mg	3,5 mg
F2	1,3 mg	5,2 mg	3,5 mg
F3	1,3 mg	5 mg	3,7 mg
F4	1,4 mg	5,1 mg	3,5 mg
F5	1,3 mg	5,1 mg	3,6 mg
F6	1,4 mg	5 mg	3,6 mg
F7	1,36 mg	5,06 mg	3,56 mg

H. Pembuatan SNEDDS simvastatin

Penentuan formula SNEDDS dilakukan untuk mengetahui kualitas SNEDDS dalam melarutkan simvastatin pada masing masing perbandingan formula. Pembuatan SNEDDS simvastatin dilakukan dengan cara diemulsikan terlebih dahulu antara campuran isotropik minyak, surfaktan dan kosurfaktan dengan simvastatin kemudian dihomogenkan dengan bantuan *magnetic stirrer* selama 15 menit dengan kecepatan 500 rpm. Penggunaan *magnetic stirrer* bertujuan untuk meningkatkan homogenitas dengan memperkecil ukuran partikel. Hasil dari pencampuran SNEDDS baik dari formula 1 sampai 7 memberikan tampilan visual berwarna kuning jernih dimana hal ini merupakan tanda keberhasilan terbentuknya SNEDDS. Hasil ditunjukkan seperti pada lampiran

I. Uji Karakterisasi dan Stabilitas Fisik SNEDDS simvastatin

Pengujian karakterisasi SNEDDS simvastatin bertujuan untuk mengetahui SNEDDS simvastatin memenuhi syarat stabilitas. Parameter uji karakteristik SNEDDS simvastatin antara lain *drug loading*, waktu emulsifikasi, persen transmitan, uji PSA (ukuran partikel, indeks polidispersitas, zeta potensial) dan *cycling test*. Beberapa syarat sediaan SNEDDS yang stabil yaitu memiliki pengamatan visual yang jernih, tidak terjadi pemisahan antar fase, memiliki tipe nanoemulsi O/W, nilai persen transmitan mendekati 100%, nilai *drug loading* atau kadar obat yang semakin tinggi, waktu terbentuknya nanoemulsi yang kurang dari satu menit, ukuran partikel antara 50 – 500 nm, memiliki nilai zeta potensial (+/-)

30 mV, memiliki nilai indeks polidispersitas mendekati nol. Hasil karakteristik nanoemulsi tertera pada tabel 6.

Tabel 6. Hasil karakterisasi SNEDDS simvastatin

Formula SNEEDS	Komponen SNEDDS (mg)			Karakterisasi dan Atabilitas fisik SNEDDS simvastatin						
	Minyak zaitun	Tween 80	PEG 400	Waktu emulsifikasi (detik)	<i>Drug loading</i> (ppm)	Transmitan (%)	Ukuran partikel (nm)	Indeks polidispers	Zeta potensial (mV)	<i>Cycling test</i>
1	1,5	5	3,5	29	71,66	1,1	382,9	0,537	-5,85	Jernih
2	1,3	5,2	3,5	24	86,31	0,9	360,6	0,800	-18,0	Jernih
3	1,3	5	3,7	22	180,38	1,0	254,3	0,634	-27,7	Jernih
4	1,4	5,1	3,5	20	200,145	3,6	186,0	0,323	-20,5	Jernih
5	1,3	5,1	3,6	19	201,242	1,8	251,0	0,659	-22,3	Jernih
6	1,4	5	3,6	21	162,077	1,7	284,1	0,640	-20,0	Jernih
7	1,36	5,06	3,56	23	67,275	1,9	197,0	0,614	-5,55	Jernih

Parameter SNEDDS berupa waktu emulsifikasi, *drug loading*, dan persen transmitan ketiganya saling berkaitan. Hasil dari ketiga parameter tersebut tidak selalu berbanding lurus, hal ini dapat dikarenakan komposisi masing-masing bahan dalam formula. Minyak zaitun berperan dalam proses melarutkan simvastatin akan tetapi penambahan minyak zaitun dalam jumlah besar akan menyebabkan emulsi yang terbentuk tidak transparan sehingga *emulsification time* yang dihasilkan lama dan % transmitan yang dihasilkan kecil. Penambahan tween 80 dan PEG 400 dalam SNEDDS simvastatin dapat membantu minyak zaitun dalam melarutkan simvastatin sehingga minyak zaitun yang dibutuhkan sedikit, hal ini dikarenakan surfaktan dan kosurfaktan memiliki bagian struktur kimia yang bersifat hidrofobik.

1. Penetapan *Drug loading*

Drug loading ini bertujuan untuk mendapatkan nilai kadar obat dalam SNEDDS, jika nilai kadar obat semakin tinggi, maka obat dapat tersampaikan dengan baik pada sel target tanpa terpengaruh dengan kondisi saluran cerna karena adanya SNEDDS yang membantu mengikat obat.

Hasil penentuan *drug loading* dengan spektrofotometer uv-vis dengan panjang gelombang maksimum menunjukkan hasil tertinggi yaitu pada formula 5 yaitu sebesar 201,242 ppm (tabel 6), hal ini dikarenakan komposisi surfaktan 50% (5,1 mg), kosurfaktan 50% (3,6 mg) sedangkan minyak 0% (1,3 mg). Minyak zaitun berperan dalam membantu melarutkan simvastatin. Tween 80 mampu

melarutkan obat yang memiliki kelarutan rendah, kosurfaktan bertugas memfasilitasi proses dispersi sehingga cepat terbentuknya emulsi serta koursurfaktan juga menurunkan koefisien partisi obat sehingga surfaktan tween 80 dan kosurfaktan PEG 400 lebih dominan dalam menaikkan *drug loading*. Surfaktan dan kosurfaktan saling berperan dalam melakukan *self emulsifying* di dalam tubuh dan berperan menurunkan tegangan permukaan dalam minyak. Turunnya tegangan permukaan ini diakibatkan karena molekul kosurfaktan mampu menempatkan diri diantara molekul surfaktan pada permukaan globul minyak dimana nantinya hal ini juga dapat meningkatkan interaksi permukaan globul minyak dengan globul air yang ditandai dengan luas permukaan interaksi yang semakin besar. Luas interaksi antara fase air dan minyak semakin besar maka akan menghasilkan ukuran *droplet* yang semakin kecil.

2. Waktu emulsifikasi

Pengukuran waktu emulsifikasi berfungsi untuk menggambarkan waktu yang dibutuhkan SNEDDS dalam membentuk nanoemulsi didalam tubuh. Pengukuran waktu emulsifikasi dilakukan dengan menggunakan bantuan *magnetic stirrer* dengan kecepatan rendah yaitu 200 rpm agar dapat menyerupai gerak agitasi lambung. Waktu emulsifikasi yang baik adalah terbentuknya nanoemulsi yang homogen kurang dari satu menit. Hasil pengujian waktu emulsifikasi yang ditunjukkan pada tabel 6 dari keseluruhan formula adalah antara 29 sampai 19 detik dimana semua formula dapat dikatakan baik karena mampu homogen didalam media aquadest dengan waktu kurang dari 1 menit. Gambaran visual dari waktu emulsifikasi dapat dilihat pada lampiran 8.

Penggunaan media aquadest pada pengujian waktu emulsifikasi karena aquadest bersifat netral terhadap komponen SNEDDS sehingga tidak akan merubah komposisi yang terdapat dalam SNEDDS. Hasil waktu emulsifikasi SNEDDS simvastatin pada formula 1 adalah selama 29 detik dimana merupakan waktu yang paling lama untuk mencapai homogen dibandingkan formula yang lain hal ini disebabkan oleh banyaknya penambahan minyak zaitun yaitu sebesar 100% (1,5 mg), surfaktan tween 80 0% (5 mg), kosurfaktan PEG 400 0% (3,5 mg) minyak zaitun dalam jumlah besar dalam SNEDDS dapat menyebabkan

nanoemulsi yang terbentuk tidak transparan sehingga waktu emulsifikasi yang dihasilkan semakin lama sedangkan hasil paling cepat adalah pada F5 yaitu selama 19 detik hal ini disebabkan karena komposisi F5 adalah minyak zaitun 0% (1,3 mg), tween 80 50% (5,1 mg) dan PEG 400 50% (3,6 mg), gugus hidroksi pada tween 80 secara sinergis mampu berikatan dengan gugus hidroksi pada PEG 400 kemudian membentuk suatu ikatan hidrogen sehingga mempermudah PEG 400 untuk memposisikan diri diantara surfaktan yang menyebabkan kecepatan emulsifikasi meningkat.

3. Persen transimatan

Persen transimatan berfungsi untuk mengukur kejernihan suatu SNEDDS, dimana konsistensi kejernihan mendekati 100% merupakan salah satu ciri fisik dari terbentuknya nanoemulsi karena jika persen transimatan mendekati 100% maka sampel SNEDDS mendekati persen transimatan aquadest. Persen transimatan dilakukan pengukuran dengan menggunakan spektrofotometer *uv vis* dengan aquadest sebagai blanko dan dibaca serapannya pada panjang gelombang 650nm. Hasil pengukuran persen transimatan dapat dilihat pada lampiran 8.

Aquadest digunakan sebagai media pada uji persen transimatan karena air bersifat netral sehingga tidak mengganggu komponen dari SNEDDS selain itu juga tubuh manusia sebagian besar terdiri dari air sehingga apabila SNEDDS bertemu dengan cairan tubuh yang disertai agitasi ringan maka secara spontan akan melakukan *self emulsifying*, melepaskan obat secara cepat dan tepat ke target tujuan tanpa dipengaruhi kondisi sekitar.

Ukuran fase terdispersi sangat mempengaruhi penampilan nanoemulsi akan jernih atau keruh, hal ini karena ukuran droplet – droplet minyak yang terdispersi dalam air. Bila sistem emulsi yang memiliki ukuran droplet kecil dilewati cahaya, maka berkas cahaya akan diteruskan sehingga warna larutan terlihat transparan dan transimatan yang dihasilkan semakin besar (Sahumena. 2014).

Hasil persen transimatan dari keseluruhan formula jika diamati secara visual berwarna putih keruh dan tampak tidak jernih (lampiran 8). Hasil pengukuran menggunakan spektrofotometer *uv vis* yaitu jauh dari 100% (0,9 –

3,6%) dimana apabila jika dilihat secara visual dapat diduga bahwa sampel SNEDDS memiliki ukuran droplet yang besar dan belum membentuk nanoemulsi, oleh karena itu dilakukan pengukuran partikel menggunakan PSA untuk melihat ukuran sebenarnya dari nanoemulsi simvastatin.

Nilai persen transmitan terkecil adalah pada formula 2 dengan komposisi minyak 0% (1,3 mg), surfaktan 100% (5,2 mg), kosurfaktan 0% (3,5 mg), hal ini disebabkan karena kurangnya komponen minyak dalam formula tersebut sehingga obat tidak dapat terlarut dengan baik yang menyebabkan sampel menjadi keruh dan nilai persen transmitan kecil serta tidak adanya kosurfaktan untuk membantu kerja dari surfaktan. Beberapa hal yang dapat memperkecil nilai persen transmitan antara lain pemilihan jenis minyak, minyak yang memiliki rantai karbon lebih panjang maka akan menghasilkan persen transmitan yang kecil. Penambahan minyak, minyak dalam jumlah besar akan menyebabkan emulsi yang terbentuk tidak transparan sehingga persen transmitan yang dihasilkan kecil. Kurangnya surfaktan yang digunakan, semakin tinggi komposisi minyak yang digunakan diperlukan komposisi surfaktan yang besar pula untuk dapat melingkupi zat aktif yang digunakan.

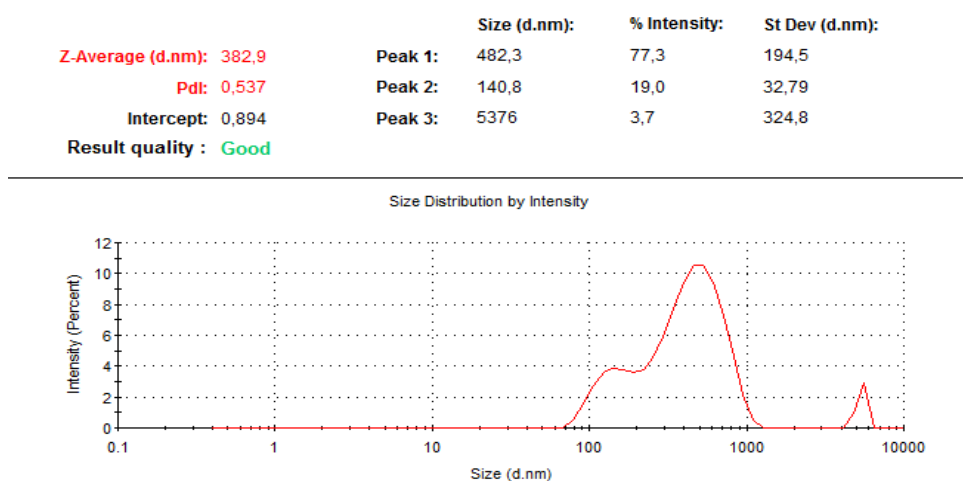
4. Uji PSA

4.1 Ukuran partikel. Ukuran partikel merupakan suatu faktor kritis dalam *self emulsification* karena berguna untuk menentukan kecepatan dan kemudahan obat untuk terabsorpsi secara optimal serta stabilitas emulsi yang terbentuk (Rai *et al.* 2010). Ukuran droplet yang kecil akan memperluas permukaan kontak droplet dengan cairan lambung sehingga pelepasan obat lebih cepat dan mudah untuk obat mencapai sel sasaran dibandingkan dengan ukuran droplet yang besar (Nasim *et al.* 2013). Ukuran nanoemulsi yang lebih kecil dari ukuran kapiler darah (400 nm) dapat diabsorpsi lebih baik dan dapat meminimalkan kemungkinan kapiler darah menghalangi proses transport (Kumar *et al.* 2013).

Hasil dari pengujian ukuran partikel dengan menggunakan alat *Partikel Size Analyzer* dari keseluruhan formula berkisar dari 186 – 360,6 nm (tabel 6) hal ini menandakan SNEDDS simvastatin didalam tubuh apabila kontak dengan cairan gastrointestinal akan membentuk suatu nanoemulsi. Ukuran partikel sampel

SNEDDS simvastatin dari F1 – F7 membuktikan bahwa dengan nilai persen transmitan yang kecil belum tentu memiliki ukuran partikel yang besar.

4.2 Indeks polidispersitas. Indeks polidispersitas merupakan nilai standar deviasi dari rata – rata ukuran partikel yang mengindikasikan keseragaman ukuran nanoemulsi. Distribusi ukuran partikel yang seragam akan menyebabkan zat aktif dapat diabsorpsi dengan kecepatan relatif sama dan cepat sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas (Kumar et al 2013). Nilai indeks polidispersitas semakin kecil maka mengartikan ukuran nanoemulsi yang terbentuk semakin seragam. Hasil indeks polidispersitas dari F1 – F7 adalah 0,323 – 0,800 (Tabel 6) hal ini membuktikan bahwa sampel SNEDDS simvastatin memiliki bentuk nanoemulsi yang seragam.



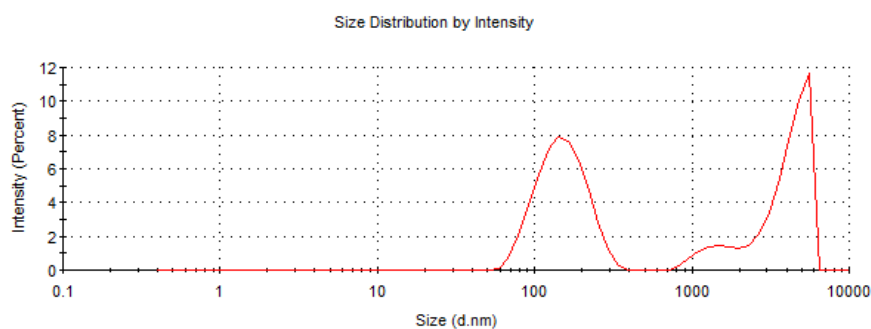
Gambar 8. Ukuran partikel SNEDDS simvastatin (F1)

Temperature (°C): 25,0
 Count Rate (kcps): 202,4
 Cell Description: Disposable sizing cuvette

Duration Used (s): 60
 Measurement Position (mm): 0,85
 Attenuator: 6

	Size (d.nm):	% Intensity:	St Dev (d.nm):
Z-Average (d.nm): 360,6	Peak 1: 155,6	50,1	54,06
Pdl: 0,913	Peak 2: 4329	42,6	1044
Intercept: 0,862	Peak 3: 1448	7,3	347,7

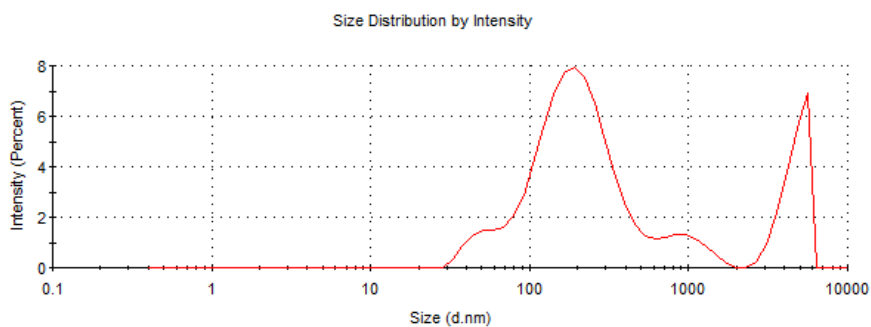
Result quality : Refer to quality report



Gambar 9. Ukuran partikel SNEDDS simvastatin (F2)

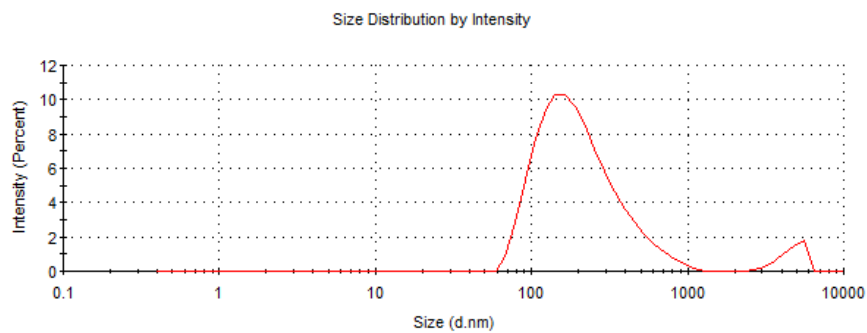
	Size (d.nm):	% Intensity:	St Dev (d.nm):
Z-Average (d.nm): 254,3	Peak 1: 202,7	73,2	117,2
Pdl: 0,645	Peak 2: 4706	19,3	792,3
Intercept: 0,900	Peak 3: 959,2	7,5	277,8

Result quality : Good



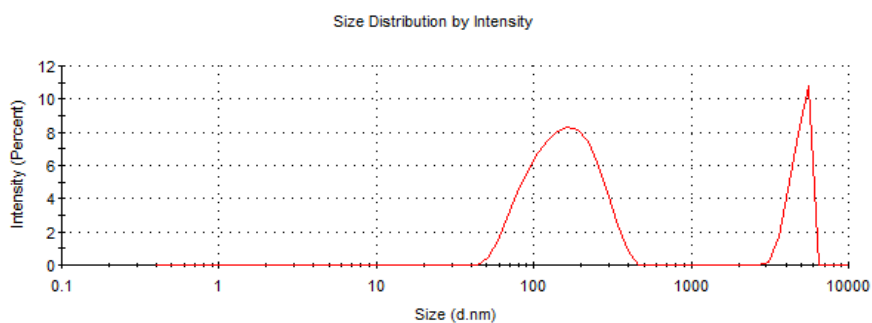
Gambar 10. Ukuran partikel SNEDDS simvastatin (F3)

	Size (d.nm):	% Intensity:	St Dev (d.nm):
Z-Average (d.nm): 186,0	Peak 1: 226,5	94,7	152,5
Pdl: 0,323	Peak 2: 4654	5,3	810,2
Intercept: 0,943	Peak 3: 0,000	0,0	0,000
Result quality : Good			



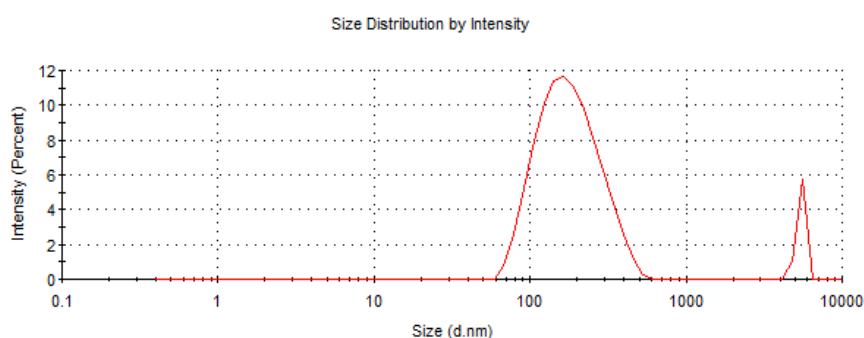
Gambar 11. Ukuran partikel SNEDDS simvastatin (F4)

	Size (d.nm):	% Intensity:	St Dev (d.nm):
Z-Average (d.nm): 251,0	Peak 1: 167,2	74,9	75,48
Pdl: 0,699	Peak 2: 4909	25,1	662,7
Intercept: 0,889	Peak 3: 0,000	0,0	0,000
Result quality : Good			



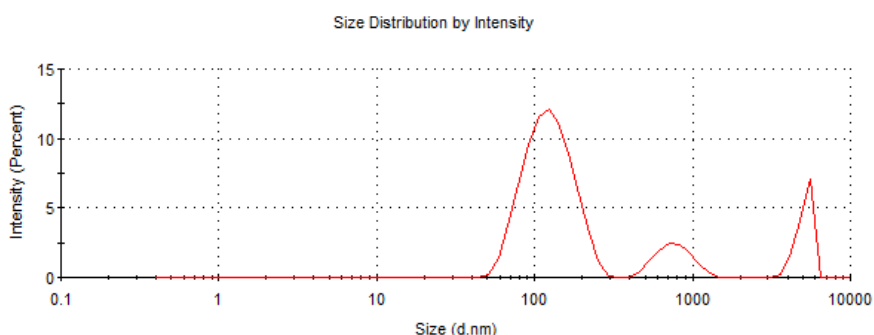
Gambar 12. Ukuran partikel SNEDDS simvastatin (F5)

	Size (d.nm):	% Intensity:	St Dev (d.nm):
Z-Average (d.nm): 284,1	Peak 1: 189,8	93,3	84,53
Pdl: 0,649	Peak 2: 5444	6,7	272,6
Intercept: 0,838	Peak 3: 0,000	0,0	0,000
Result quality : Good			



Gambar 13. Ukuran partikel SNEDDS simvastatin (F6)

	Size (d.nm):	% Intensity:	St Dev (d.nm):
Z-Average (d.nm): 197,0	Peak 1: 127,7	75,7	43,41
Pdl: 0,570	Peak 2: 5124	12,8	531,8
Intercept: 0,903	Peak 3: 777,1	11,5	192,2
Result quality : Good			



Gambar 14. Ukuran partikel SNEDDS simvastatin (F7)

Puncak pada kurva menggambarkan area distribusi ukuran partikel. Hasil dari setiap sampel menunjukkan terdapat lebih dari satu puncak, dimana hal ini menunjukkan bahwa di dalam sampel tersebut memiliki ukuran partikel yang masih kurang seragam. Hal ini dapat disebabkan karena kurang lamanya waktu pengadukan pada saat preparasi uji PSA, selain itu juga penyebab munculnya lebih dari satu puncak ini karena lamanya penyimpanan nanoemulsi simvastatin sebelum dilakukan uji PSA sehingga terjadi flokulasi. Nanoemulsi yang tidak bermuatan lama kelamaan akan membentuk suatu flokulasi dimana partikel

partikel halus akan mengendap menjadi partikel yang lebih besar, namun keadaan ini tidak menjadi masalah besar karena flokulasi yang terbentuk masih memiliki ukuran partikel dalam skala nanometer, sehingga nanoemulsi simvastatin masih stabil dan tetap mampu melindungi obat untuk mempermudah menembus membran saluran cerna sehingga mencapai efek yang diharapkan.

4.3 Zeta potensial. Nilai zeta potensial ± 30 mV menunjukkan stabilitas yang baik dari sebuah sistem nanoemulsi. Tegangan untuk pengujian zeta potensial dapat dilihat dari konduktivitasnya, apabila nilai konduktivitas semakin tinggi maka akan diikuti dengan meningkatnya nilai zeta potensial. Nilai konduktivitas < 5 mS/cm maka tegangan yang digunakan untuk mengukur zeta potensial adalah sebesar 150 V. Nilai konduktivitas kurang dari 0,2 mS dapat dikatakan tidak bermuatan, apabila dilihat dari hasil pengukuran zeta potensial (lampiran 10) nilai konduktivitas kurang dari 0,2 mS sehingga sampel nanoemulsi simvastatin dapat dikatakan tidak memiliki muatan.

5. *Cycling test*

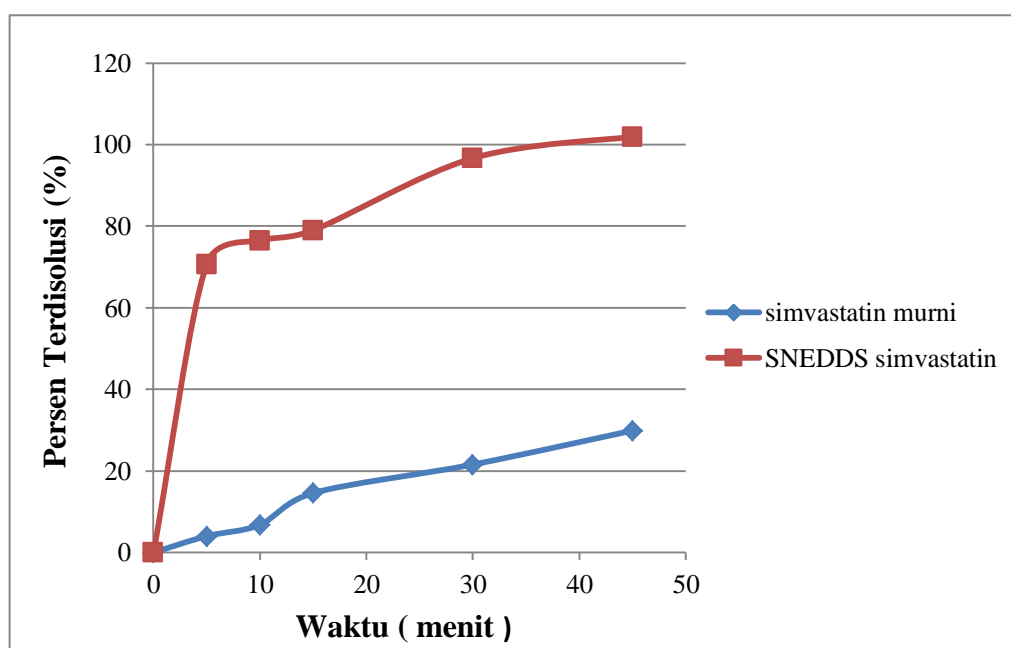
Pengujian *cycling test* dilakukan selama 3 siklus, dimana satu siklus sampel disimpan pada suhu 40°C selama 24 jam kemudian disimpan kembali dengan suhu 4°C selama 24 jam, pengujian ini membutuhkan waktu uji selama 6 hari. *Cycling test* dilakukan untuk melihat kestabilan SNEDDS simvastatin terhadap stress suhu. Hasil dari *cycling test* terhadap ketujuh sampel dikatakan stabil ditandai dengan tidak adanya perubahan warna, pengendapan dan pengkristalan selama 3 siklus.

6. Uji disolusi

Uji disolusi dilakukan untuk melihat perbandingan gambaran antara pelepasan simvastatin murni dan SNEDDS simvastatin hingga tercapainya suatu efek terapi pada waktu tertentu.

Uji disolusi dilakukan berdasarkan metode yang ditetapkan USP XXXII dengan menggunakan medium disolusi berupa tiruan cairan usus (dapar fosfat yang ditambahkan natrium hidroksida hingga pH 7,0) dan dengan penambahan surfaktan natrium lauril sulfat yang bertujuan untuk membantu meningkatkan kelarutan simvastatin.

Berdasarkan hasil parameter uji drug loading dari F1 – F7, nilai *drug loading* simvastatin tertinggi adalah pada F5 dibandingkan dengan formula yang lainnya, oleh karena itu pengujian disolusi hanya dilakukan pada sampel F5 SNEDDS simvastatin dengan pembandingnya adalah simvastatin murni. Hasil uji disolusi simvastatin murni dengan SNEDDS simvastatin digambarkan dengan suatu grafik antara waktu dengan persen disolusi obat yang terdisolusi dalam medium dapar fosfat pH 7,0 yang menggambarkan profil pelepasan obat secara *in vitro*. Profil pelepasan obat dapat dilihat pada gambar 15



Gambar 15. Perbandingan profil pelepasan simvastatin murni dengan SNEDDS simvastatin

Hasil pengujian disolusi menunjukkan bahwa formula F5 SNEDDS simvastatin mengalami peningkatan jumlah obat terdisolusi tiap satuan waktu. Pelepasan obat SNEDDS simvastati pada menit ke-5 sudah mencapai 70,67% sedangkan pelepasan obat simvastatin murni hanya mencapai 3,72 %. Laju disolusi obat secara *in vitro* dipengaruhi oleh peran dari masing-masing komponen dalam pembuatan SNEDDS yaitu minyak, surfaktan dan kosurfaktan. Penambahan surfaktan pada senyawa hidrofob akan menaikkan kecepatan disolusi karena surfaktan akan menurunkan tegangan permukaan senyawa obat dengan medium disolusi, akibatnya kecepatan disolusi menjadi

besar. Perubahan fisik juga mempengaruhi laju disolusi yaitu ukuran partikel, semakin kecil ukuran partikel maka luas permukaan kontak obat dengan media disolusi bertambah besar karenanya tingkat kelarutan simvastatin juga bertambah tinggi.

Hasil uji disolusi jika dilihat dari kurva (gambar 15) menunjukan laju disolusi pada SNEDDS simvastatin lebih tinggi dibandingkan simvastatin murni. Perbedaan profil dari kedua sampel ini dapat memberikan efek terapi yang berbeda. Kecepatan disolusi sangat berpengaruh terhadap respon klinis dari suatu sistem penghantaran obat, jika disolusi semakin cepat maka absorpsi semakin cepat sehingga efektifitas terapi juga lebih cepat dan optimal.

Menurut USP XXXII untuk simvastatin dengan dosis 10 mg, persyaratan disolusi pada menit ke 45 memiliki % terdisolusi tidak kurang dari 70%, apabila dilihat dari data kedua sampel yang dilakukan uji disolusi pada menit ke 45, % terdisolusi pada SNEDDS tidak kurang dari 70% yaitu sebesar 101,91% sedangkan % terdisolusi simvastatin murni kurang dari 70% yaitu sebesar 29,88% sehingga jika dilihat dari perbandingan tersebut maka SNEDDS simvastatin telah memenuhi persyaratan disolusi menurut USP XXXII.

J. Analisis data

Analisa data dilakukan dengan memasukan perbandingan data presentase simvastatin murni dan SNEDDS simvastatin yang terdisolusi dalam satuan waktu, sebelum dilakukan uji statistik metode *Paired samples t-test* dilakukan uji normalitas One-Sample Kolmogorov-Smirnov untuk menilai distribusi data. Hasil uji normalitas menunjukkan nilai $0,995 > 0,05$ dimana hal ini menunjukkan hasil data yang terdistribusi normal.

Data yang memiliki distribusi normal kemudian dilanjutkan dengan uji *Paired samples t-test* untuk melihat ada atau tidaknya perbedaan yang bermakna antara % terdisolusi simvastatin murni dan SNEDDS simvastatin.

Nilai rata rata untuk % terdisolusi simvastatin murni adalah 15,3 % sedangkan pada SNEDDS simvastatin adalah 84,94%. Hasil untuk uji dua sisi, setiap sisi dibagi 2 sehingga angka probabilitas/2 $> 0,025$ (H_0 diterima) sedangkan jika

angka probabilitas/2 < 0,025 (H_0 ditolak) . Nilai probabilitas pada *Paired samples t-test* untuk % terdisolusi simvastatin murni dan SNEDDS simvastatin adalah 0,000 maka $0,000/2 = 0,000 < 0,025$ (H_0 ditolak) hal ini menunjukkan bahwa jumlah % terdisolusi simvastatin murni dan SNEDDS simvastatin berbeda secara nyata. Berdasarkan analisis statistik menggunakan *Paired samples t-test* menunjukkan bahwa sistem penghantaran obat SNEDDS mampu meningkatkan kelarutan simvastatin dibandingkan dengan obat simvastatin murni.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Pertama, kombinasi minyak zaitun, surfaktan tween 80 dan kosurfaktan PEG 400 dapat menghasilkan formula SNEDDS simvastatin yang memenuhi uji karakterisasi dan kestabilan fisik. Berdasarkan uji karakteristik dan kestabilan fisik didapat formula terbaik yaitu F5 dengan komposisi minyak zaitun 0% (1,3 mg), tween 80 50% (5,1 mg) dan PEG 400 50% (3,6 mg) dengan hasil nilai drug loading 206,685 ppm, ukuran partikel 251,0 nm, indeks polidispers 0,658, waktu emulsifikasi 19 detik, persen transmittan 1,8%, zeta potensial -21,2 mV dan hasil *cycling test* jernih.

Kedua, SNEDDS dapat meningkatkan jumlah simvastatin yang terdisolusi dibandingkan dengan simvastatin murni, jumlah % terdisolusi SNEDDS simvastatin (F5) pada media dapar fosfat pH 7,0 mencapai 101,91 % pada menit ke-45 lebih tinggi dibandingkan simvastatin murni yaitu sebesar 29,88 %.

B. Saran

Pertama, perlu dilakukan penelitian lanjutan mengenai optimasi SNEDDS simvastatin serta penambahan pengujian TEM

Kedua, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk modifikasi untuk pembuatan sediaan SNEDDS menjadi S-SNEDDS simvastatin dalam upaya meningkatkan kualitas sediaan farmasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdelbary G, Amin M, and Salah S. 2012. Self Nano-Emulsifying Simvastatin Based Tablets. Design And *In Vitro/In Vivo* Evaluation. *Pharm. Dev. and Tech.* 1–11.
- Ambike AA, Mahadik KR, Paradkar A. 2005. Spray-dried amorphous solid dispersions of Simvastatin, a low tg drug: in vitro and in vivo evaluations. *Pharm.Res* 22:990-998.
- Ananda NCR, Sulaiman TNS, Suwarni. 2015. Pengaruh Peningkatan Tween 20 Sebagai Surfaktan Terhadap Karakteristik dan Kestabilan Fisik Sediaan Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Simvastatin. *Media Farmasi Indonesia Vol 10 No 2*.
- Anonim. 2001. *The Merck Index Thirth Edition*. Merck & Co: New Jersey.
- Anonim, 2005, *Clarke's Analysis of Drugs and Poison*, Pharmaceutical Press, London
- Ansel HC, Popovich HG, Allen LV. 2011. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. 9th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. Hlm 236-238
- Anton N, Benoit JP, Saulnier P. 2008. Design and production of nanoparticles formulated from nano-emulsion templates. *J Control Release* 128: 185-199.
- Choiri PN. 2017. Formulasi SNEDDS (Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System) Loratadine [Skripsi]. Surakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi.
- Constantinides PP. 1995. Lipid microemulsion for improving drug dissolution and oral absorption: physical and biopharmaceutical aspects. *Pharm Res* 12: 1561-1572.
- Date AA, Nagarsenker MS. 2007. Design and evaluation of self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) for cefpodoxime proxetil. *Int. J. Pharm* 329: 166-172.
- Elgart A, Chemiakov I, Aldouby Y, Domb AJ, Hoffman A. 2013. Improved Oral Bioavailability of BCS Class 2 Compounds by Self Nano-Emulsifying Drug Delivery Systems (SNEDDS): The Underlying Mechanism for Amiodarone and Talinolol. *Pharm. Res.* 30. 3029-3004

- Elnaggar YS, El-Massik MA, Abdallah OY, (2009). Self-nanoemulsifying drug delivery systems of tamoxifen citrate: design and optimization. *Int. J. Pharm.* 380:133-141.
- Fanum M. 2010. *Colloids in Drug Delivery*. CRC Press: Florida
- Fathoroni A. 2014. Formulasi SNEDDS simvastatin menggunakan surfaktan tween 80 dan kosurfaktan PEG 400 [Skripsi]. Yogyakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada.
- Ghosh PK, Majithiya RJ, Umrethia ML & Murthy RSR. 2006. Design and Development of Microemulsion Drug Delivery System of Acyclovir for Improvement of Oral Bioavailability. *Pharm. Sci. Tech*, 7 (3), 1-6.
- Hapsari YS. 2016. Perbandingan mutu sediaan simvastatin tablet e-catalogue BPJS dan non e-catalogue BPJS [Skripsi]. Jakarta : Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, UIN Syarif Hidayatullah.
- Jumaa M, Muller BW. 2002. *Formulating and stability of benzodiazepine in a new lipid emulsion formulation*. *Pharmazie* 57: 740-743.
- Katy MG & Magdassi S. 2009. *Formation of simvastatin nanoparticles from microemulsion*. *Nanomedicine*. 5, 274–281
- Katzung BG. 2010. *Farmakologi Dasar & Klinik* Edisi 10. Hlm 582.
- [Kemkes] Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2014. Farmakope Indonesia edisi V.
- Khaled. M. Alakhali. 2014. Determination of Simvastatin in Human Plasma Using Liquid Chromatography-Mass Spectrometry. *Int J Pharm Bio Sci* 5(1): (P) 158 – 165.
- Kim CK, Hong JY, Kim JK, Song YK, Park JS. 2006. A new self-emulsifying formulation of itraconazole with improved dissolution and oral absorption. *J. Control Release*. 110:332-338.
- Kumar A, Sharma S, Kamble R.. 2010. Self Emulsifying Drug Delivery System (SEEDS): Future Aspects. *Int. J. Of Pharmacy and Pharm. Sci.* Vol 2. Suppl 4
- Liliard JW, Singh R. 2009. *Nanoparticle-based targeted drug delivery*. *Exp Mol Pathol* 86:215-223.
- Makadia HA, Bhatt AY, B Ramesh, Parmar RB, Paun JS, Tank HM. 2013. *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS): Future Aspects*. Asian Pharma Press: India.

- Mardiyadi E, Muttaqien SE, Setyawati DR, Rosidah I, & Sriningsih. 2012. *Preparasi dan Aplikasi Nanopartikel Kitosan Sebagai Sistem Penghantaran Insulin Secara Oral*. Prosiding InSINAS MT-25, 25-30.
- Neal M.J. 2006. At a Glance *FARMAKOLOGI MEDIS* Edisi Kelima. Erlangga Medical Series (20) Hlm 47.
- Neslihan GR, Benita S. 2004. *Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs*. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 58:173-182.
- Parmar N, Singla N, Amin S, Kohli K. 2011. *Study of Cosurfactant Effect on Nanoemulsifying Area and Development of Lercandipine Loaded (SNEDDS) Self Nanoemulsifying Drug Delivery System, Colloid and Surfaces B: Biointerfaces*, 86, 327-338
- Patel AR, Vavia PR. 2007. *Preparation and in vivo evaluation of SMEDDS (self-microemulsifying drug delivery system) containing fenofibrate*. *AAPS J*. 9: E344-352.
- Patel PA, Chaulang GM, Akolkotkar A, Mutha SS, Hardikar SR & Bhosale AV. 2008. Self Emulsifying Drug Delivery System: A Review. *Int. Research J.Pharm and Tech*.1(4), 313-323.
- Patel RP, Patel MM. 2007. *Physico-Chemical Characterization & In Vitro Dissolution Behavior of Simvastatin-Cyclodextrin Inclusion Compounds Drug Deliv. Technol*. 7:50-56.
- Prajapati BG, Patel MM. 2007. Conventional and alternative pharmaceutical methods to improve oral bioavailability of lipophilic drugs. *Asian journal of pharmaceutics* 1(1): 1-8.
- Raesuddin SR. 2011. Formulation and Evaluation of Self Emulsifying Drug Delivery System of Simvastatin. Disertasi, Rajiv Gandhi University Of Health Sciences, Bangalore.
- Rahmanudin I. 2014 Uji in vitro disosiasi dan difusi SNEDDS simvastatin menggunakan surfaktan tween 80 dan kosurfaktan PEG 400 [skripsi]. Yogyakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada.
- Rahul L, Nidhi Y, Davendra P, Ajay V, Sanjay J. 2012. Recent Advances in Self Drug Delivery System. *Novel Sci. Int. J. Of Pharm. Sci*, 1(9-10), 655-660
- Reiss H. 1975. *Entropy-induced dispersion of bulk liquids*. *J Colloids Interface Sci* 53:61-70.
- Rowe RC, Paul J, Sheskey PJ & Quinn M. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th ed. London: Pharmaceutical Press.

- Sahumera, M.H (2014) Pengembangan nanopartikel ketoprofen dengan teknik SNEDDS dan uji aktifitas antiinflamasi. Tesis Program Pasca Sarjana. Universitas Gajah Mada. Yogyakarta.
- Shah HN, Carvajal MT, Patel CI, Infeld MH, Malick AW. 1994. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) with polyglycolysed glycerides for improving in vitro dissolution and oral absorption of lipophilic drugs. *Int J Pharm* 106: 15-23.
- Shakeel F, Baboota S, Ahuja A, Ali J, Faisal MS & Shafiq S. 2008. Stability Evaluation of Celecoxib Nanoemulsion Containing Tween 80. *Thai Journal Pharm.Sci.* 32: 4-9
- Sheikh S, Shakeel F, Talegonkar S, Ahmad F, Khar R, Ali M. 2007. Development and Bioavailability Assessment Of Rampipril Nanoemulsion Formulation. *Eur J Pharm Biopharm* 66:227-43.
- Singh B, Bandopadhyay S, Kapil R, Singh R, Katare OP. 2009. *Self-Emulsifying, Drug Delivery Systems (SEDDS) Formulation Development, Characterization, and Application, Critical Reviews TM in Therapeutic Drug Carrier Systems.* 26(5), 427-521
- Solans C, Sadurni N, Azemar N, Garcia MJ. 2005. Studies on the formation of O/W nano-emulsions, by low energy emulsification methods, suitable for pharmaceutical applications. *Eur J Pharm Sci* 26: 438-445.
- Tjay, Tan Hoan dan Kirana Rahardja, 2007, *Obat-Obat Penting Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya*, Edisi Keenam, 262, 269-271, PT. Elex Media Komputindo, Jakarta
- United States Pharmacopeial Convention, 2007, United States Pharmacopeia 30 - National Formulary 25, 750-751, 2748-2751 United States Pharmacopeial Convention, Maryland.
- Volker A. 2009. *Dynamic Light Scattering: Measuring the Particle Size Distribution.*
- Wahyuningsih I, Sugiyanto, Yuswanto Ag, Martien R. 2015. Uji Kelarutan Untuk Seleksi Fase Minyak, Surfaktan, dan Kosurfaktan Dalam Preparasi Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Furosemid. Fakultas Farmasi. Yogyakarta: Universitas Ahmad Dahlan dan Universitas Gadjah Mada.
- Wang Y, Donsi F, Huang Q. 2011. *Freeze-thaw Stability Of Lecithin and Modified Starch-Based Nanoemulsion.* Food Hydrocolloids 25:1327-1336

- Wulandari E. 2013. Formulasi SNEDDS (Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System) untuk Gamavuton-0 dengan menggunakan Minyak Nabati, [Skripsi] Fakultas Farmasi. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada.
- Wulandari, E., 2013, Formulasi SNEDDS (Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System) untuk Gamavuton-0 dengan menggunakan Minyak Nabati, Skripsi, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.
- Yuliani HS, Hartini M, Stephanie, Pudyastuti B, Istyastono EP. 2016. Comparison of physical stability properties of Pomegranate seed oil nanoemulsion dosage forms with long-chain triglyceride and medium-chain triglyceride as the oil phase. *Traditional Medicine Journal* 21(2): 93-98
- Zhang H, Yao M, Morrison RA & Chong S. 2003. Commonly Used Surfactant Tween 80 Improves Absorption of P-Glycoprotein Substrate Digoxin in Rats. *Arch.Pharm. Res.* 26(1), 768-772.
- Zhao T. 2015. *Self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) for the oral delivery of lipophilic drugs*. Departement of Industrial Engineering University of Trento: Italy.

L

A

M

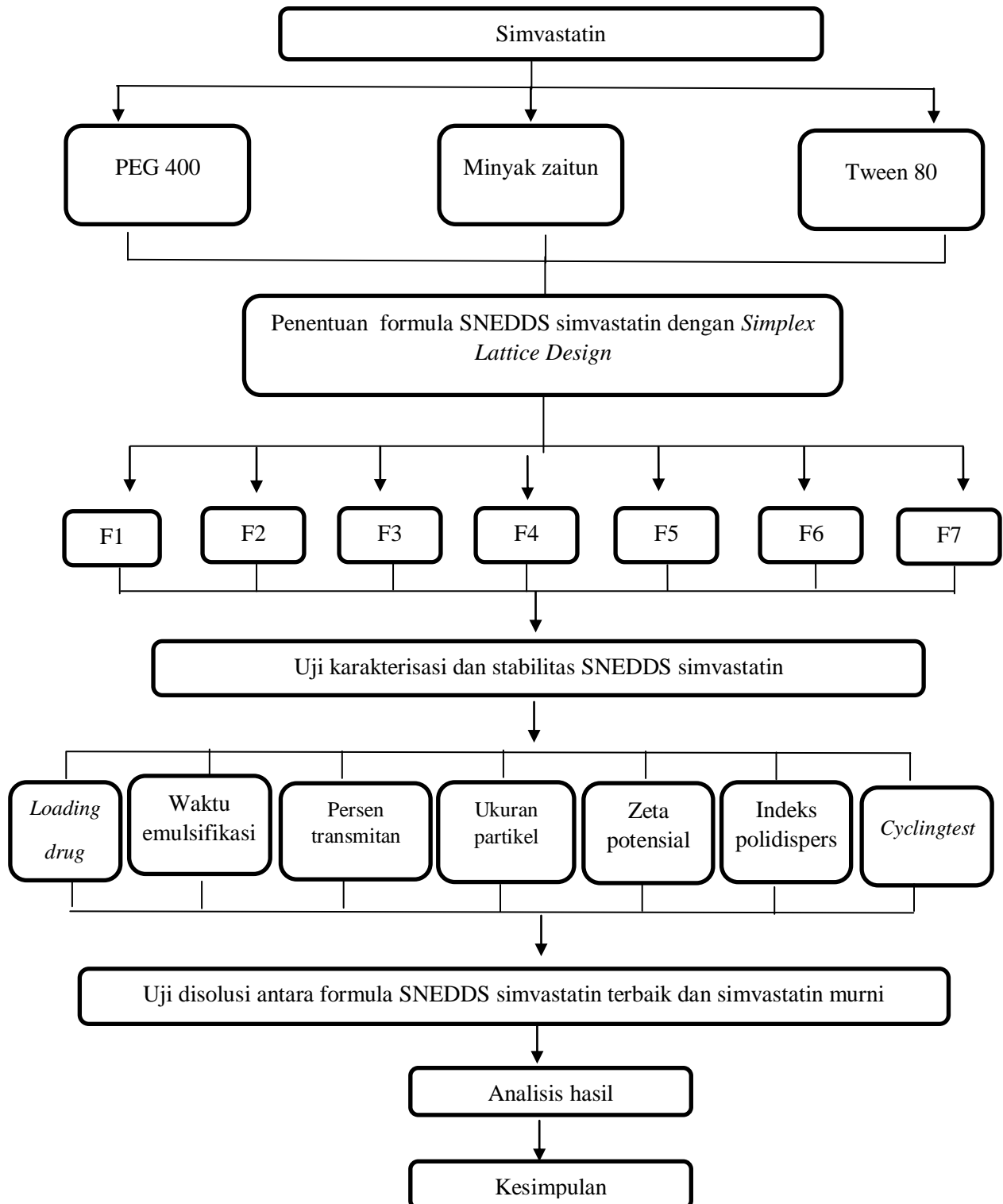
P

I

R

A

N

Lampiran 1. Skema Penelitian

Lampiran 2. *Certificate of analysis*

SHANGYU JINGXIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Simvastatin

D-QA542-F05-R08

Analysis serial No.: DK40-1601291-01

Batch No.: DK40-1601291	Quantity: 20.00kg	
Package Size: 5kg/Drum	Manufacturing Date: 29 Jan. 2016	
Issuing Date: 20 Feb. 2016	Expiry Date: 28 Jan. 2019	
Source: 516 Workshop	Quality Specification: USP38	
Items	Specification	Results
CHARACTERS		
Appearance	White to off-white powder	Off-white powder
IDENTIFICATION		
IR	The spectrum obtained from sample corresponds to that of the Simvastatin RS.	Complies
HPLC	The retention time of the major peak in the chromatogram of the Assay preparation corresponds to that in the chromatogram of the Standard preparation, as obtained in the Assay.	Complies
Specific rotation	+285° ~ +298°	+291.8°
Loss on drying	Not more than 0.5%	0.09%
Residue on ignition	Not more than 0.1%	0.02%
Heavy metals	Not more than 0.002%	Less than 0.002%
Chromatographic purity		
Simvastatin hydroxyacid	Not more than 0.4%	0.04%
Epilovastatin and Lovastatin	Not more than 1.0%	0.23%
Methylene simvastatin	Not more than 0.4%	0.07%
Acetyl simvastatin	Not more than 0.4%	0.12%
Anhydro simvastatin	Not more than 0.4%	0.05%
Simvastatin dimer	Not more than 0.4%	0.11%
Any other individual impurity	Not more than 0.1%	0.03%
Total impurities other than lovastatin and epilovastatin	Not more than 1.0%	0.48%
Residual solvents		
Ethanol	Not more than 5000ppm	682ppm
Dichloromethane	Not more than 600ppm	Not found
ASSAY (on the dried basis)	98.0% ~ 102.0% of C ₂₅ H ₃₈ O ₅	99.2%
Conclusion: The results <input checked="" type="checkbox"/> conform with <input type="checkbox"/> do not conform with the specifications.		
This batch of API has been manufactured in accordance with cGMPs.		

Analyst: Xu YuanChecker: Gu JinwenQA Manager: Xie Zhenan

Signature

Date

Address: No. 31 Weisan Road, Zhejiang Hangzhou Bay Shangyu Industrial Area, Shangyu City, Zhejiang Province, P.R. China, 312369
 Tel.: +86-575-82728559

Fax: +86-575-82728551

Lampiran 3. Kurva kalibrasi dan validasi metode analisis

- **Pembuatan larutan induk**

$$\begin{aligned} \text{Berat simvastatin} &= 50 \text{ mg} \\ \text{Volume metanol p.a} &= 100 \text{ ml} \\ \text{Larutan stok} &= 50 \text{ mg/ 100 ml} \\ &= 500 \text{ mg/1000 ml} \\ &= 500 \text{ ppm} \end{aligned}$$

Dari larutan induk 500 ppm dilakukan pengenceran dibuat dalam 100 ml, dengan kadar 20 ppm, maka dari larutan stok yang di pipet =

$$V_1 \times C_1 = V_2 \times C_2$$

$$V_1 \times 500 \text{ ppm} = 100 \text{ ml} \times 20 \text{ ppm}$$

$$V_1 = \frac{2000}{500}$$

$$V_1 = 4 \text{ ml}$$

Untuk melakukan pengenceran dengan konsentrasi 20 ppm, maka dipipet 4ml dari larutan stok kemudian ditambahkan 100ml metanol.

- **Perhitungan dalam kurva baku**

Larutan induk simvastatin dibuat seri konsentrasi 2, 4, 6, 8, 10 dan 12 ppm dalam 10 ml.

1) 2 ppm

$$\begin{aligned} V_1 \times C_1 &= V_2 \times C_2 \\ 10 \text{ ml} \times 2 \text{ ppm} &= V_2 \times 20 \text{ ppm} \\ V_2 &= 1 \text{ ml} \end{aligned}$$

2) 4 ppm

$$\begin{aligned} V_1 \times C_1 &= V_2 \times C_2 \\ 10 \text{ ml} \times 4 \text{ ppm} &= V_2 \times 20 \text{ ppm} \\ V_2 &= 2 \text{ ml} \end{aligned}$$

3) 6 ppm

$$V_1 \times C_1 = V_2 \times C_2$$

$$10 \text{ ml} \times 6 \text{ ppm} = V_2 \times 20 \text{ ppm}$$

$$V_2 = 3 \text{ ml}$$

4) 8 ppm

$$V_1 \times C_1 = V_2 \times C_2$$

$$10 \text{ ml} \times 8 \text{ ppm} = V_2 \times 20 \text{ ppm}$$

$$V_2 = 4 \text{ ml}$$

5) 10 ppm

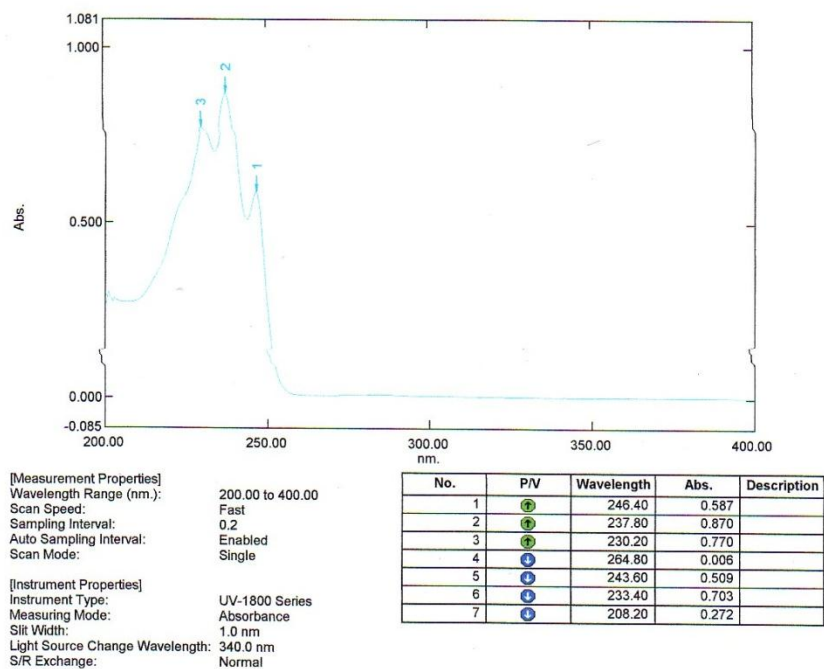
$$V_1 \times C_1 = V_2 \times C_2$$

$$10 \text{ ml} \times 10 \text{ ppm} = V_2 \times 20 \text{ ppm}$$

$$V_2 = 5 \text{ ml}$$

a. Penetapan panjang gelombang maksimum

Panjang gelombang maksimum diperoleh dari *scanning* larutan baku simvastatin dalam konsentrasi 20 ppm yaitu panjang gelombang maksimum sebesar 237,8 nm serapan 0,870 dengan pelarut metanol p.a.



b. Penetapan *operating time*

Time (Second)	RawData ...
0.0000	0.8783
1.0000	
2.0000	0.8783
3.0000	
4.0000	0.8783
5.0000	
6.0000	0.8783
7.0000	
8.0000	0.8782
9.0000	
10.0000	0.8781
11.0000	
12.0000	0.8782
13.0000	
14.0000	0.8782
15.0000	
16.0000	0.8782
17.0000	
18.0000	0.8781
19.0000	
20.0000	0.8781
21.0000	
22.0000	0.8782
23.0000	
24.0000	0.8783
25.0000	
26.0000	0.8783
27.0000	
28.0000	0.8782
29.0000	
30.0000	0.8783
31.0000	
32.0000	0.8782
33.0000	
34.0000	0.8784
35.0000	
36.0000	0.8783
37.0000	
38.0000	0.8782
39.0000	
40.0000	0.8783
41.0000	
42.0000	0.8783
43.0000	
44.0000	0.8784
45.0000	
46.0000	0.8784
47.0000	
48.0000	0.8785
49.0000	
50.0000	0.8784

Time (Second)	RawData ...
51.0000	
52.0000	0.8783
53.0000	
54.0000	0.8784
55.0000	
56.0000	0.8784
57.0000	
58.0000	0.8783
59.0000	
60.0000	0.8785
61.0000	
62.0000	0.8784
63.0000	
64.0000	0.8785
65.0000	
66.0000	0.8782
67.0000	
68.0000	0.8784
69.0000	
70.0000	0.8785
71.0000	
72.0000	0.8783
73.0000	
74.0000	0.8782
75.0000	
76.0000	0.8782
77.0000	
78.0000	0.8783
79.0000	
80.0000	0.8783
81.0000	
82.0000	0.8785
83.0000	
84.0000	0.8784
85.0000	
86.0000	0.8784
87.0000	
88.0000	0.8784
89.0000	
90.0000	0.8784
91.0000	
92.0000	0.8784
93.0000	
94.0000	0.8784
95.0000	
96.0000	0.8782
97.0000	
98.0000	0.8783
99.0000	
100.0000	0.8784
101.0000	

Time (Second)	RawData ...
102.0000	0.8783
103.0000	
104.0000	0.8783
105.0000	
106.0000	0.8783
107.0000	
108.0000	0.8783
109.0000	
110.0000	0.8783
111.0000	
112.0000	0.8784
113.0000	
114.0000	0.8785
115.0000	
116.0000	0.8783
117.0000	
118.0000	0.8783
119.0000	
120.0000	0.8783
121.0000	
122.0000	0.8782
123.0000	
124.0000	0.8783
125.0000	
126.0000	0.8787
127.0000	
128.0000	0.8784
129.0000	
130.0000	0.8784
131.0000	
132.0000	0.8785
133.0000	
134.0000	0.8784
135.0000	
136.0000	0.8784
137.0000	
138.0000	0.8785
139.0000	
140.0000	0.8784
141.0000	
142.0000	0.8785
143.0000	
144.0000	0.8785
145.0000	
146.0000	0.8785
147.0000	
148.0000	0.8785
149.0000	
150.0000	0.8785
151.0000	
152.0000	0.8785

Time (Second)	RawData ...
153.0000	
154.0000	0.8785
155.0000	
156.0000	0.8785
157.0000	
158.0000	0.8784
159.0000	
160.0000	0.8784
161.0000	
162.0000	0.8785
163.0000	
164.0000	0.8784
165.0000	
166.0000	0.8784
167.0000	
168.0000	0.8784
169.0000	
170.0000	0.8784
171.0000	
172.0000	0.8785
173.0000	
174.0000	0.8784
175.0000	
176.0000	0.8785
177.0000	
178.0000	0.8784
179.0000	
180.0000	0.8785
181.0000	
182.0000	0.8785
183.0000	
184.0000	0.8784
185.0000	
186.0000	0.8784
187.0000	
188.0000	0.8784
189.0000	
190.0000	0.8784
191.0000	
192.0000	0.8784
193.0000	
194.0000	0.8785
195.0000	
196.0000	0.8783
197.0000	
198.0000	0.8787
199.0000	
200.0000	0.8784
201.0000	
202.0000	0.8788
203.0000	

Time (Second)	RawData ...
204.0000	0.8783
205.0000	
206.0000	0.8785
207.0000	
208.0000	0.8784
209.0000	
210.0000	0.8784
211.0000	
212.0000	0.8785
213.0000	
214.0000	0.8784
215.0000	
216.0000	0.8785
217.0000	
218.0000	0.8783
219.0000	
220.0000	0.8784
221.0000	
222.0000	0.8784
223.0000	
224.0000	0.8784
225.0000	
226.0000	0.8783
227.0000	
228.0000	0.8784
229.0000	
230.0000	0.8786
231.0000	
232.0000	0.8784
233.0000	
234.0000	0.8786
235.0000	
236.0000	0.8784
237.0000	
238.0000	0.8787
239.0000	
240.0000	0.8786
241.0000	
242.0000	0.8786
243.0000	
244.0000	0.8786
245.0000	
246.0000	0.8788
247.0000	
248.0000	0.8786
249.0000	
250.0000	0.8786
251.0000	
252.0000	0.8787
253.0000	
254.0000	0.8786

Time (Second)	RawData ...
255.0000	
256.0000	0.8787
257.0000	
258.0000	0.8786
259.0000	
260.0000	0.8788
261.0000	
262.0000	0.8786
263.0000	
264.0000	0.8786
265.0000	
266.0000	0.8786
267.0000	
268.0000	0.8785
269.0000	
270.0000	0.8786
271.0000	
272.0000	0.8787
273.0000	
274.0000	0.8787
275.0000	
276.0000	0.8786
277.0000	
278.0000	0.8786
279.0000	
280.0000	0.8788
281.0000	
282.0000	0.8786
283.0000	
284.0000	0.8787
285.0000	
286.0000	0.8788
287.0000	
288.0000	0.8786
289.0000	
290.0000	0.8788
291.0000	
292.0000	0.8788
293.0000	
294.0000	0.8786
295.0000	
296.0000	0.8787
297.0000	
298.0000	0.8786
299.0000	
300.0000	0.8787
301.0000	
302.0000	0.8788
303.0000	
304.0000	0.8788
305.0000	

Time (Second)	RawData ...
306.0000	0.8786
307.0000	
308.0000	0.8787
309.0000	
310.0000	0.8788
311.0000	
312.0000	0.8787
313.0000	
314.0000	0.8788
315.0000	
316.0000	0.8787
317.0000	
318.0000	0.8787
319.0000	
320.0000	0.8786
321.0000	
322.0000	0.8787
323.0000	
324.0000	0.8787
325.0000	
326.0000	0.8787
327.0000	
328.0000	0.8786
329.0000	
330.0000	0.8788
331.0000	
332.0000	0.8787
333.0000	
334.0000	0.8788
335.0000	
336.0000	0.8787
337.0000	
338.0000	0.8788
339.0000	
340.0000	0.8787
341.0000	
342.0000	0.8787
343.0000	
344.0000	0.8787
345.0000	
346.0000	0.8790
347.0000	
348.0000	0.8788
349.0000	
350.0000	0.8788
351.0000	
352.0000	0.8788
353.0000	
354.0000	0.8789
355.0000	
356.0000	0.8788

Time (Second)	RawData ...
357.0000	
358.0000	0.8787
359.0000	
360.0000	0.8787
361.0000	
362.0000	0.8788
363.0000	
364.0000	0.8788
365.0000	
366.0000	0.8788
367.0000	
368.0000	0.8788
369.0000	
370.0000	0.8787
371.0000	
372.0000	0.8786
373.0000	
374.0000	0.8787
375.0000	
376.0000	0.8786
377.0000	
378.0000	0.8788
379.0000	
380.0000	0.8789
381.0000	
382.0000	0.8789
383.0000	
384.0000	0.8787
385.0000	
386.0000	0.8787
387.0000	
388.0000	0.8789
389.0000	
390.0000	0.8787
391.0000	
392.0000	0.8786
393.0000	
394.0000	0.8788
395.0000	
396.0000	0.8786
397.0000	
398.0000	0.8787
399.0000	
400.0000	0.8787
401.0000	
402.0000	0.8788
403.0000	
404.0000	0.8788
405.0000	
406.0000	0.8789
407.0000	

Time (Second)	RawData ...
408.0000	0.8788
409.0000	
410.0000	0.8788
411.0000	
412.0000	0.8787
413.0000	
414.0000	0.8787
415.0000	
416.0000	0.8788
417.0000	
418.0000	0.8790
419.0000	
420.0000	0.8788
421.0000	
422.0000	0.8787
423.0000	
424.0000	0.8789
425.0000	
426.0000	0.8788
427.0000	
428.0000	0.8790
429.0000	
430.0000	0.8788
431.0000	
432.0000	0.8786
433.0000	
434.0000	0.8788
435.0000	
436.0000	0.8789
437.0000	
438.0000	0.8788
439.0000	
440.0000	0.8789
441.0000	
442.0000	0.8788
443.0000	
444.0000	0.8790
445.0000	
446.0000	0.8789
447.0000	
448.0000	0.8790
449.0000	
450.0000	0.8791
451.0000	
452.0000	0.8789
453.0000	
454.0000	0.8790
455.0000	
456.0000	0.8787
457.0000	
458.0000	0.8788

Scanning operating time menunjukkan bahwa sampel larutan simvastatin pada seri konsentrasi 20 ppm stabil, ditunjukkan dengan nilai serapan yang stabil dari menit awal hingga menit ke 30

c. Kurva kalibrasi

konsentrasi (ppm)	rata-rata serapan
2	0,226
4	0,345
6	0,509
8	0,627
10	0,768

Persamaan regresi linear kurva baku antara konsentrasi (ppm) dan serapan diperoleh nilai:

$$a = 0,0852$$

$$b = 0,0683$$

$$r = 0,9988$$

$$y = 0,0852 + 0,0683x$$

Keterangan : x = konsentrasi (ppm)

y = serapan

d. Validasi metode analisis

- Linearitas

konsentrasi (ppm)	rata-rata serapan
2	0,226
4	0,345
6	0,509
8	0,627
10	0,768

$$a = 0,0852$$

$$b = 0,0683$$

$$r = 0,9988$$

Hasil linearitas diperoleh $R = 0,9988$, maka dapat disimpulkan bahwa data linier.

- Penentuan perolehan kembali (*Recovery*)

Penimbangan (mg)	Serapan				Kadar (ppm)	Jumlah Terukur (mg)	Recovery (%)
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Rata-rata			
8	0,491	0,491	0,491	0,491	5,941	7,426	92,82
	0,492	0,491	0,491	0,491	5,941	7,426	92,82
	0,491	0,491	0,491	0,491	5,941	7,426	92,82
10	0,593	0,594	0,594	0,593	7,434	9,292	92,92
	0,593	0,593	0,593	0,593	7,434	9,292	92,92
	0,593	0,594	0,593	0,593	7,434	9,292	92,92
12	0,702	0,702	0,702	0,702	9,030	11,287	94,05
	0,702	0,702	0,702	0,702	9,030	11,287	94,05
	0,702	0,702	0,703	0,702	9,030	11,287	94,05
Rata – rata %							93,26
Simpangan baku (SD)							0,557

Simpangan baku relatif (RSD)

0,598

Keterangan :

$$\text{Kadar} = (\text{rata-rata serapan} - 0,0852) / 0,0683$$

$$\text{Jumlah terukur} = \frac{\text{kadar}}{1000} \times \text{volume pembuatan} \times \text{faktor pengenceran}$$

$$= \frac{\text{kadar}}{1000} \times 50 \text{ mL} \times 25$$

$$\% \text{ recovery} = \frac{\text{kadar terukur}}{\text{bobot penimbangan awal}} \times 100 \%$$

- Penetapan LOD dan LOQ

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi (y)	\hat{y}	$ y - \hat{y} $	$ y - \hat{y} ^2$
2	0,226	0,2218	0,0042	0,0001764
4	0,345	0,3584	-0,0134	0,0017956
6	0,509	0,495	0,014	0,000196
8	0,627	0,6316	-0,0046	0,00002116
10	0,768	0,7682	-0,0002	0,00000004
Jumlah total ($\sum y - \hat{y} ^2$)				0,0004144

$$S_{x/y} = \sqrt{\frac{\sum |y - \hat{y}|^2}{n - 2}}$$

$S_{x/y}$ = simpangan baku residual

n = jumlah data $\sum |y - \hat{y}|^2$

$\sum |y - \hat{y}|^2$ = jumlah kuadrat total residual

$$S_{x/y} = \sqrt{\frac{0,0004144}{5 - 2}} = \sqrt{0,00013813} = 0,011752$$

$$\text{LOD} = 3,3 \times \frac{S_{x/y}}{b}$$

$$= 3,3 \times \frac{0,011752}{0,0683}$$

$$= 0,5677 \text{ ppm}$$

$$y = 0,0852 + 0,0683 (0,5677)$$

$$= 0,1239$$

serapan LOD = 0,1239

Perhitungan \hat{y}

Nilai \hat{y} diperoleh dari substitusi konsentrasi dalam persamaan $\hat{y} = 0,0852 + 0,0683x$ dengan x adalah konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$) dan y absorbansi (\hat{y}).

$$1. \hat{y} = 0,0852 + 0,0683x$$

$$\text{LOQ} = 10 \times \frac{S_{x/y}}{b}$$

$$= 10 \times \frac{0,011752}{0,0683}$$

$$= 1,7206$$

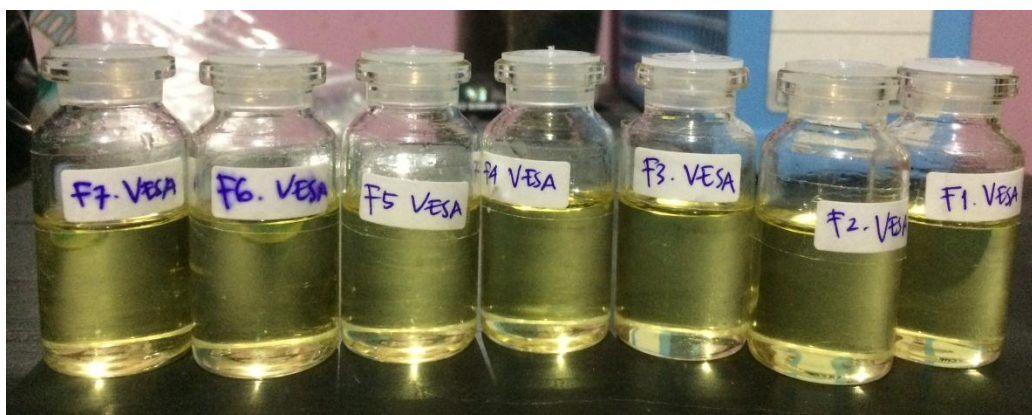
$$y = 0,0852 + 0,0683 (1,7206)$$

$$= 0,2022$$

serapan LOQ = 0,2022

$$\begin{aligned}
 &= 0,0852 + 0,0683 \times 2 &&= 0,0852 + 0,0683 \times 8 \\
 &= 0,2218 &&= 0,6316 \\
 2. \hat{y} &= 0,0852 + 0,0683x &&5. \hat{y} = 0,0852 + 0,0683x \\
 &= 0,0852 + 0,0683 \times 4 &&= 0,0852 + 0,0683 \times 10 \\
 &= 0,3584 &&= 0,7682 \\
 3. \hat{y} &= 0,0852 + 0,0683x \\
 &= 0,0852 + 0,0683 \times 6 \\
 &= 0,495
 \end{aligned}$$

Lampiran 4. Bentuk sediaan SNEDDS simvastatin



Lampiran 5. Karakterisasi SNEDDS simvastatin

Formula SNEEDS	Komponen SNEDDS (mg)			Karakterisasi dan Atabilitas fisik SNEDDS simvastatin						
	Minyak zaitun	Tween 80	PEG 400	Waktu emulsifikasi (detik)	Drug loading (ppm)	Transmitan (%)	Ukuran partikel (nm)	Indeks polidispers	Zeta potensial (mV)	Cycling test
1	1,5	5	3,5	29	71,66	1,1	382,9	0,537	-5,85	Jernih
2	1,3	5,2	3,5	24	86,31	0,9	360,6	0,800	-18,0	Jernih
3	1,3	5	3,7	22	180,38	1,0	254,3	0,634	-27,7	Jernih
4	1,4	5,1	3,5	20	200,145	3,6	186,0	0,323	-20,5	Jernih
5	1,3	5,1	3,6	19	201,242	1,8	251,0	0,659	-22,3	Jernih
6	1,4	5	3,6	21	162,077	1,7	284,1	0,640	-20,0	Jernih
7	1,36	5,06	3,56	23	67,275	1,9	197,0	0,614	-5,55	Jernih

Lampiran 6. Perhitungan drug loading SNEDDS simvastatin

Perhitungan *drug loading* formula SNEDDS simvastatin

konsentrasi (ppm)	rata-rata serapan
F1	0,281
F2	0,321
F3	0,578
F4	0,635
F5	0,632
F6	0,528
F7	0,269

Dengan dilakukan pengenceran 25 kali

Perhitungan *drug load*

$$y = 0,0852 + 0,0683x$$

kadar x dikalikan faktor pengenceran 25 kali

$$1. \quad 0,281 = 0,0852 + 0,0683x$$

$$0,281 - 0,0852 = 0,0683x$$

$$x = 2,8667$$

Faktor pengenceran 25 kali $2,8667 \times 25 = 71,66$ ppm

$$2. \quad 0,321 = 0,0852 + 0,0683x$$

$$0,321 - 0,0852 = 0,0683x$$

$$x = 3,4524$$

Faktor pengenceran 25 kali $3,4524 \times 25 = 86,31$ ppm

$$3. \quad 0,578 = 0,0852 + 0,0683x$$

$$0,578 - 0,0852 = 0,0683x$$

$$x = 7,2152$$

Faktor pengenceran 25 kali $7,2152 \times 25 = 180,38$ ppm

$$4. \quad 0,632 = 0,0852 + 0,0683x$$

$$0,632 - 0,0852 = 0,0683x$$

$$x = 8,0058$$

Faktor pengenceran 25 kali $8,0058 \times 25 = 200,145$ ppm

5. $0,635 = 0,0852 + 0,0683x$

$$0,635 - 0,0852 = 0,0683x$$

$$x = 8,0497$$

Faktor pengenceran 25 kali $8,0497 \times 25 = 201,242$ ppm

6. $0,528 = 0,0852 + 0,0683x$

$$0,528 - 0,0852 = 0,0683x$$

$$x = 6,4381$$

Faktor pengenceran 25 kali $6,4381 \times 25 = 162,077$ ppm

7. $0,269 = 0,0852 + 0,0683x$

$$0,269 - 0,0852 = 0,0683x$$

$$x = 2,6910$$

Faktor pengenceran 25 kali $2,6910 \times 25 = 67,275$ ppm

Lampiran 7. Uji waktu emulsifikasi dan persen transmittan

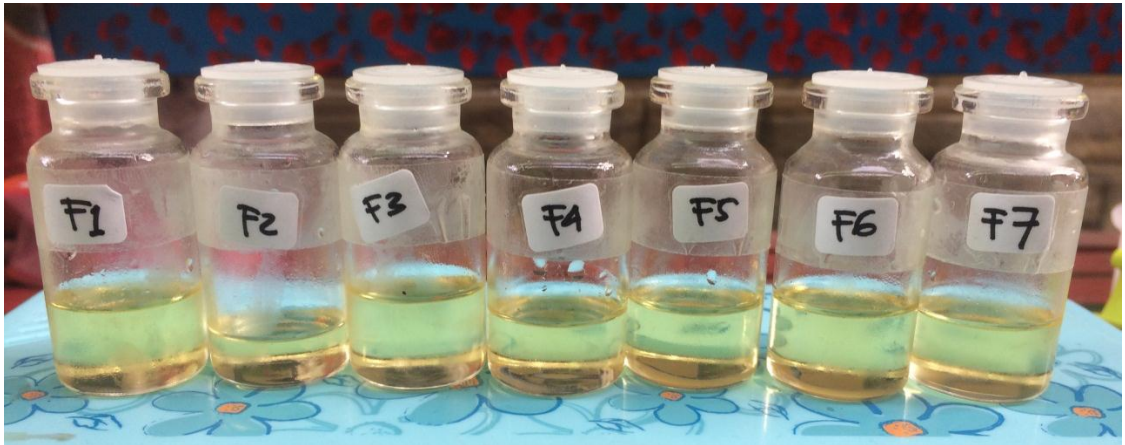
Uji waktu emulsifikasi dengan penambahan aquadest

ic 650.0nm 1.9%

No.	%T	K*%T
1	1.1	1.1100
2	0.9	0.9000
3	1.0	1.0300
4	3.6	3.5900
5	1.8	1.7900
6	1.7	1.7200
7	1.9	1.9000

to measure. (CE>Delete data)
DataDisp SaveData

Uji persen transmittan

Lampiran 8. Cycling test

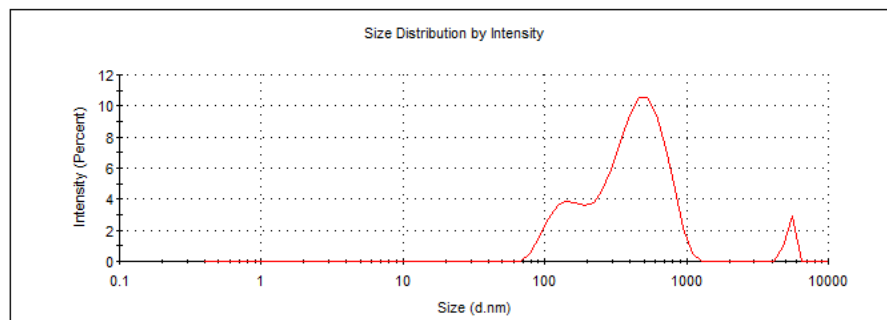
Hasil akhir pengujian cycling test selama 3 siklus (6 hari)

Lampiran 9. Uji PSA

a. Ukuran partikel dan indeks polidispers

Record Number: 17	Dispersant RI: 1,330
Material RI: 1,34	Viscosity (cP): 0,8872
Material Absorbtion: 0,500	Measurement Date and Time: 27 Maret 2018 15:24:33
Temperature (°C): 25,0	Duration Used (s): 60
Count Rate (kcps): 422,5	Measurement Position (mm): 1,25
Cell Description: Disposable sizing cuvette	Attenuator: 6

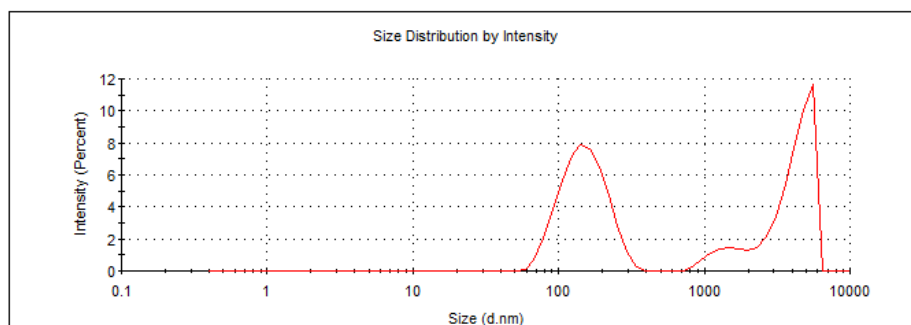
	Size (d.nm):	% Intensity:	St Dev (d.nm):
Z-Average (d.nm): 382,9	Peak 1: 482,3	77,3	194,5
Pdl: 0,537	Peak 2: 140,8	19,0	32,79
Intercept: 0,894	Peak 3: 5376	3,7	324,8
Result quality : Good			



Ukuran partikel dan indeks polidispers formula 1

Record Number: 12	Dispersant RI: 1,330
Material RI: 1,34	Viscosity (cP): 0,8872
Material Absorbtion: 0,500	Measurement Date and Time: 27 Maret 2018 11:39:39
Temperature (°C): 25,0	Duration Used (s): 60
Count Rate (kcps): 202,4	Measurement Position (mm): 0,85
Cell Description: Disposable sizing cuvette	Attenuator: 6

	Size (d.nm):	% Intensity:	St Dev (d.nm):
Z-Average (d.nm): 360,6	Peak 1: 155,6	50,1	54,06
Pdl: 0,913	Peak 2: 4329	42,6	1044
Intercept: 0,862	Peak 3: 1448	7,3	347,7
Result quality : Refer to quality report			



Ukuran partikel dan indeks polidispers formula 2

Record Number: 30
 Material RI: 1,34
 Material Absorbtion: 0,500

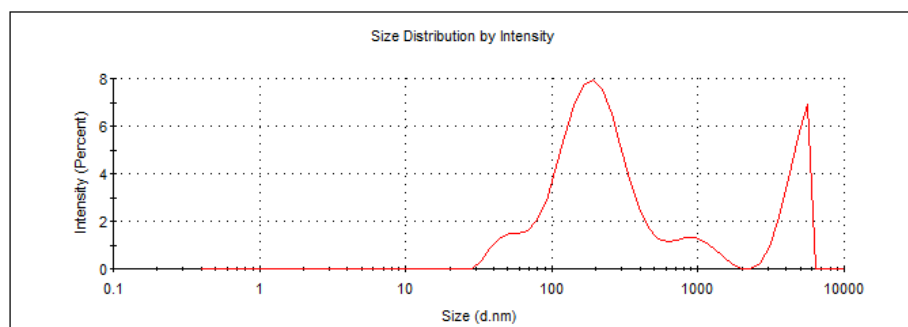
Dispersant RI: 1,330
 Viscosity (cP): 0,8872
 Measurement Date and Time: 27 Maret 2018 15:58:20

Temperature (°C): 25,0
 Count Rate (kcps): 158,1
 Cell Description: Disposable sizing cuvette

Duration Used (s): 60
 Measurement Position (mm): 0,85
 Attenuator: 4

	Size (d.nm):	% Intensity:	St Dev (d.nm):
Z-Average (d.nm): 254,3	Peak 1: 202,7	73,2	117,2
Pdl: 0,645	Peak 2: 4706	19,3	792,3
Intercept: 0,900	Peak 3: 959,2	7,5	277,8

Result quality : Good



Ukuran partikel dan indeks polidispers formula 3

Record Number: 8
 Material RI: 1,34
 Material Absorbtion: 0,500

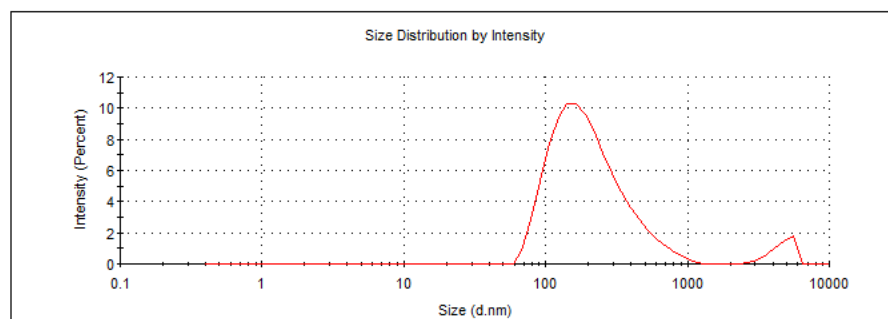
Dispersant RI: 1,330
 Viscosity (cP): 0,8872
 Measurement Date and Time: 27 Maret 2018 11:16:54

Temperature (°C): 25,0
 Count Rate (kcps): 204,7
 Cell Description: Disposable sizing cuvette

Duration Used (s): 60
 Measurement Position (mm): 1,25
 Attenuator: 5

	Size (d.nm):	% Intensity:	St Dev (d.nm):
Z-Average (d.nm): 186,0	Peak 1: 226,5	94,7	152,5
Pdl: 0,323	Peak 2: 4654	5,3	810,2
Intercept: 0,943	Peak 3: 0,000	0,0	0,000

Result quality : Good



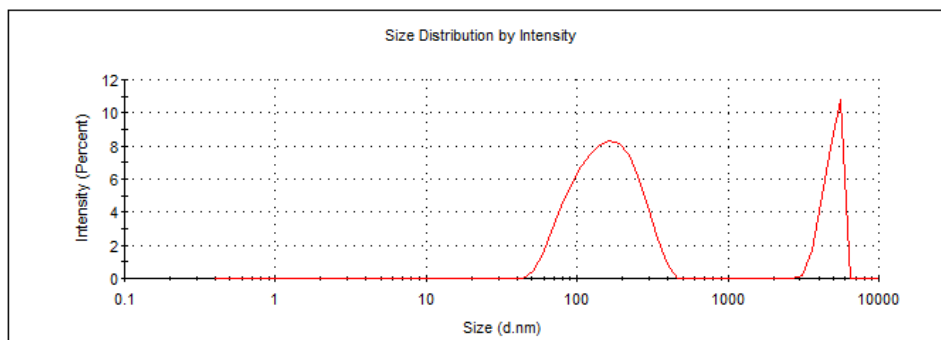
Ukuran partikel dan indeks polidispers formula 4

Record Number: 57
 Material RI: 1,34
 Material Absorbtion: 0,500
 Dispersant RI: 1,330
 Viscosity (cP): 0,8872
 Measurement Date and Time: 28 Maret 2018 9:09:06

Temperature (°C): 25,0
 Count Rate (kcps): 106,4
 Cell Description: Disposable sizing cuvette
 Duration Used (s): 60
 Measurement Position (mm): 0,45
 Attenuator: 4

	Size (d.nm):	% Intensity:	St Dev (d.nm):
Z-Average (d.nm): 251,0	Peak 1: 167,2	74,9	75,48
Pdl: 0,699	Peak 2: 4909	25,1	662,7
Intercept: 0,889	Peak 3: 0,000	0,0	0,000

Result quality : Good



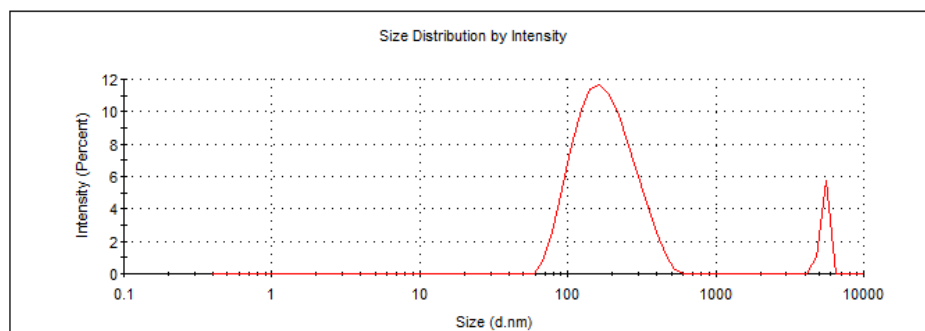
Ukuran partikel dan indeks polidispers formula 5

Record Number: 66
 Material RI: 1,34
 Material Absorbtion: 0,500
 Dispersant RI: 1,330
 Viscosity (cP): 0,8872
 Measurement Date and Time: 28 Maret 2018 9:41:38

Temperature (°C): 25,0
 Count Rate (kcps): 324,5
 Cell Description: Disposable sizing cuvette
 Duration Used (s): 60
 Measurement Position (mm): 0,45
 Attenuator: 4

	Size (d.nm):	% Intensity:	St Dev (d.nm):
Z-Average (d.nm): 284,1	Peak 1: 189,8	93,3	84,53
Pdl: 0,649	Peak 2: 5444	6,7	272,6
Intercept: 0,838	Peak 3: 0,000	0,0	0,000

Result quality : Good



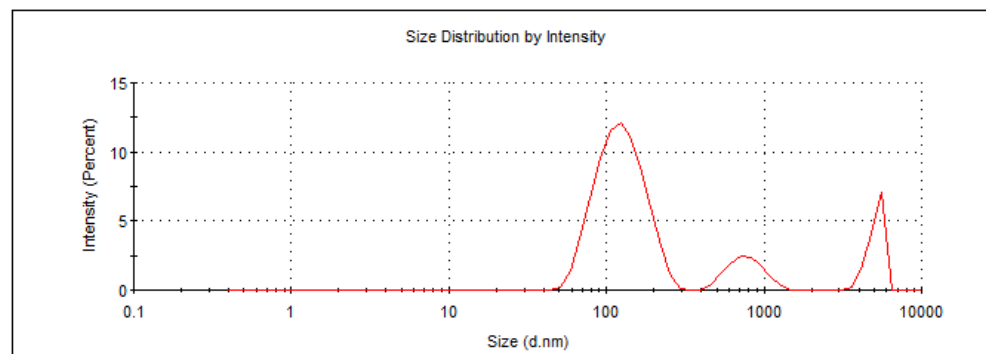
Ukuran partikel dan indeks polidispers formula 6

Record Number: 98
Material RI: 1,34
Material Absorbion: 0,500
Dispersant RI: 1,330
Viscosity (cP): 0,8872
Measurement Date and Time: 28 Maret 2018 10:17:03

Temperature (°C): 25,0
Count Rate (kcps): 207,5
Cell Description: Disposable sizing cuvette
Duration Used (s): 60
Measurement Position (mm): 0,65
Attenuator: 4

	Size (d.nm):	% Intensity:	St Dev (d.nm):
Z-Average (d.nm): 197,0	Peak 1: 127,7	75,7	43,41
Pd: 0,570	Peak 2: 5124	12,8	531,8
Intercept: 0,903	Peak 3: 777,1	11,5	192,2

Result quality : Good



Ukuran partikel dan indeks polidispers formula 7

b. Potensial zeta

Date and Time: 27 Maret 2018 15:35:36

Viscosity (cP): 0.8872

Dispersant Dielectric Constant: 78,5

Temperature (°C): 25,0

Zeta Runs: 74

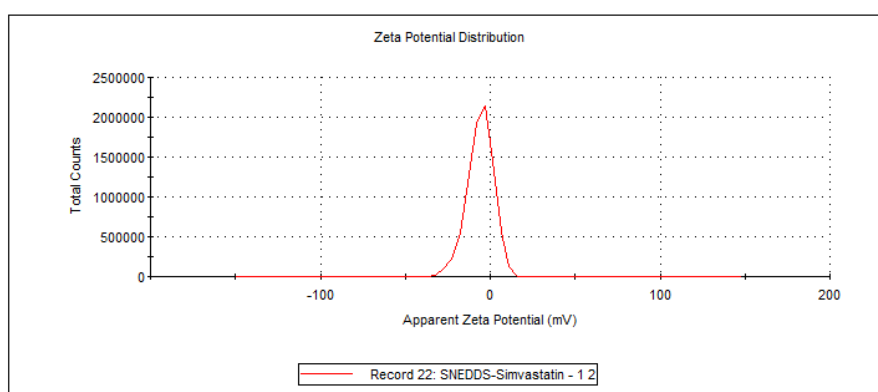
Count Rate (kcps): 112,8

Measurement Position (mm): 4,50

Cell Description: Zeta dip cell

Attenuator: 9

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -5,85	Peak 1: -5,85	100,0	7,69
Zeta Deviation (mV): 7,69	Peak 2: 0,00	0,0	0,00
Conductivity (mS/cm): 0,116	Peak 3: 0,00	0,0	0,00

Result quality : **Good**

Zeta potential formula 1

Date and Time: 27 Maret 2018 11:56:00

Viscosity (cP): 0.8872

Dispersant Dielectric Constant: 78,5

Temperature (°C): 25,0

Zeta Runs: 12

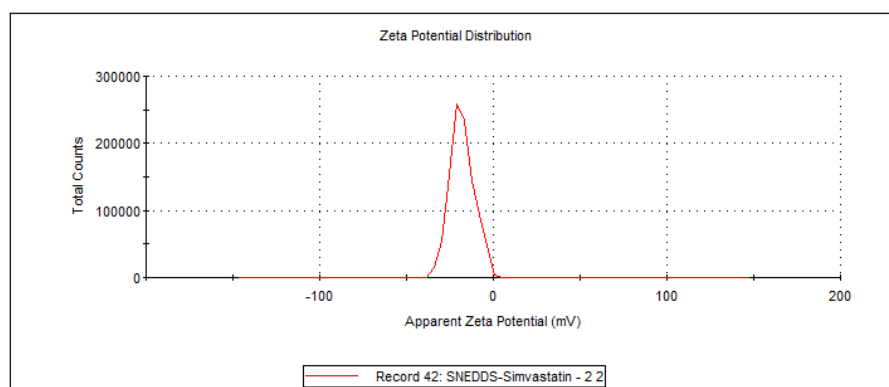
Count Rate (kcps): 64,7

Measurement Position (mm): 4,50

Cell Description: Zeta dip cell

Attenuator: 6

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -18,0	Peak 1: -18,0	100,0	6,86
Zeta Deviation (mV): 6,86	Peak 2: 0,00	0,0	0,00
Conductivity (mS/cm): 0,0294	Peak 3: 0,00	0,0	0,00

Result quality : **Good**

Zeta potential formula 2

Date and Time: 27 Maret 2018 16:04:14

Viscosity (cP): 0,8872

Dispersant Dielectric Constant: 78,5

Temperature (°C): 25,0

Zeta Runs: 12

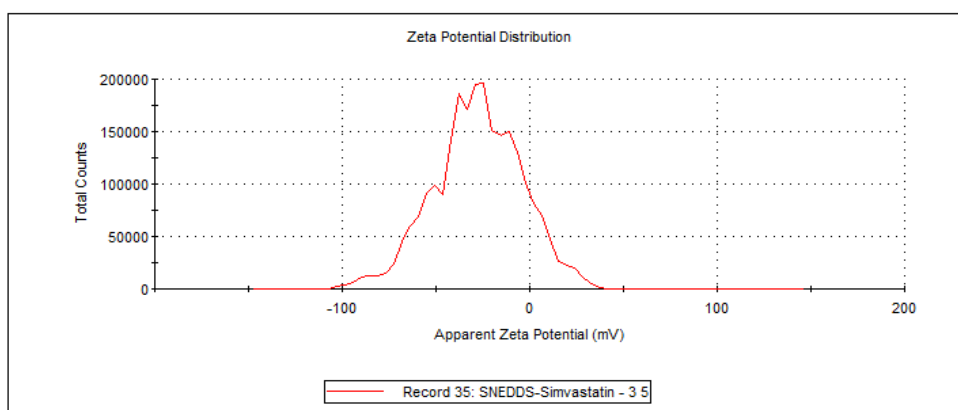
Count Rate (kcps): 214,1

Measurement Position (mm): 4,50

Cell Description: Zeta dip cell

Attenuator: 11

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -27,7	Peak 1: -24,8	30,7	5,99
Zeta Deviation (mV): 23,4	Peak 2: -2,62	29,0	11,4
Conductivity (mS/cm): 0,0190	Peak 3: -38,6	21,1	4,55

Result quality : [See result quality report](#)

Zeta potential formula 3

Date and Time: 27 Maret 2018 11:26:34

Viscosity (cP): 0,8872

Dispersant Dielectric Constant: 78,5

Temperature (°C): 25,0

Zeta Runs: 12

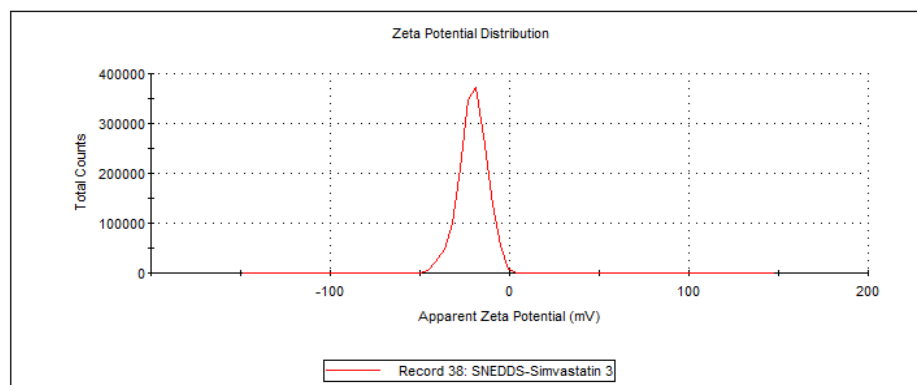
Count Rate (kcps): 193,0

Measurement Position (mm): 4,50

Cell Description: Zeta dip cell

Attenuator: 8

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -20,5	Peak 1: -20,5	100,0	7,82
Zeta Deviation (mV): 7,82	Peak 2: 0,00	0,0	0,00
Conductivity (mS/cm): 0,0425	Peak 3: 0,00	0,0	0,00

Result quality : **Good**

Zeta potential formula 4

Date and Time: 28 Maret 2018 9:15:13

Viscosity (cP): 0,8872

Dispersant Dielectric Constant: 78,5

Temperature (°C): 25,0

Zeta Runs: 12

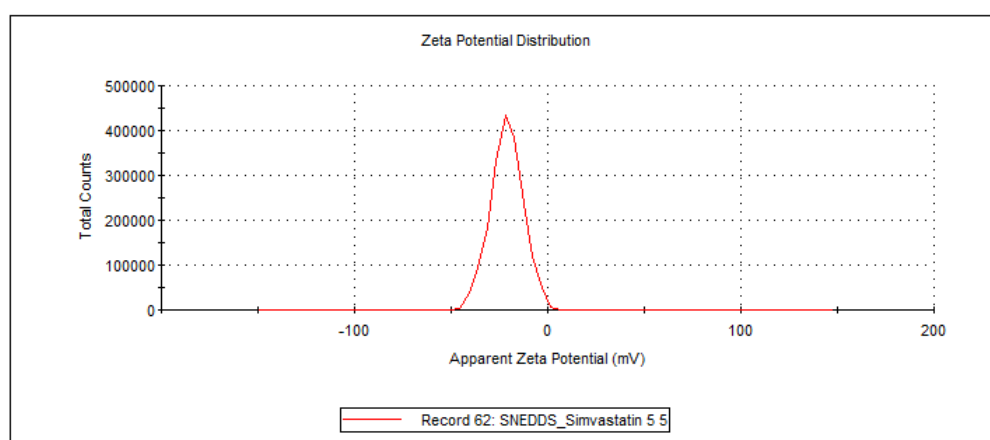
Count Rate (kcps): 217,8

Measurement Position (mm): 4,50

Cell Description: Zeta dip cell

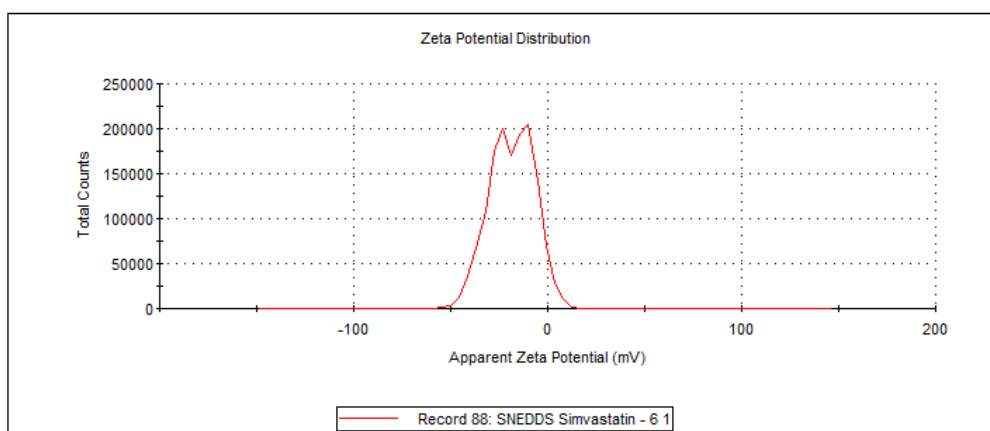
Attenuator: 8

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -21,2	Peak 1: -21,2	100,0	8,33
Zeta Deviation (mV): 8,33	Peak 2: 0,00	0,0	0,00
Conductivity (mS/cm): 0,0220	Peak 3: 0,00	0,0	0,00

Result quality : **Good**

Zeta potential formula 5

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -18,5	Peak 1: -10,5	51,5	6,49
Zeta Deviation (mV): 11,3	Peak 2: -27,1	48,5	7,02
Conductivity (mS/cm): 0,0213	Peak 3: 0,00	0,0	0,00

Result quality : **Good**

Zeta potential formula 6

Date and Time: 28 Maret 2018 10:37:00

Viscosity (cP): 0,8872

Dispersant Dielectric Constant: 78,5

Temperature (°C): 25,0

Zeta Runs: 13

Count Rate (kcps): 295,3

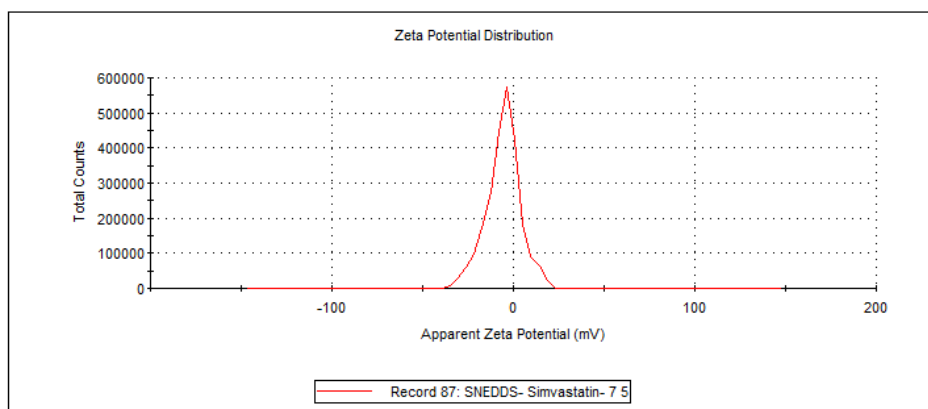
Measurement Position (mm): 4,50

Cell Description: Zeta dip cell

Attenuator: 10

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -5,55	Peak 1: -5,55	100,0	9,42
Zeta Deviation (mV): 9,42	Peak 2: 0,00	0,0	0,00
Conductivity (mS/cm): 0,0500	Peak 3: 0,00	0,0	0,00

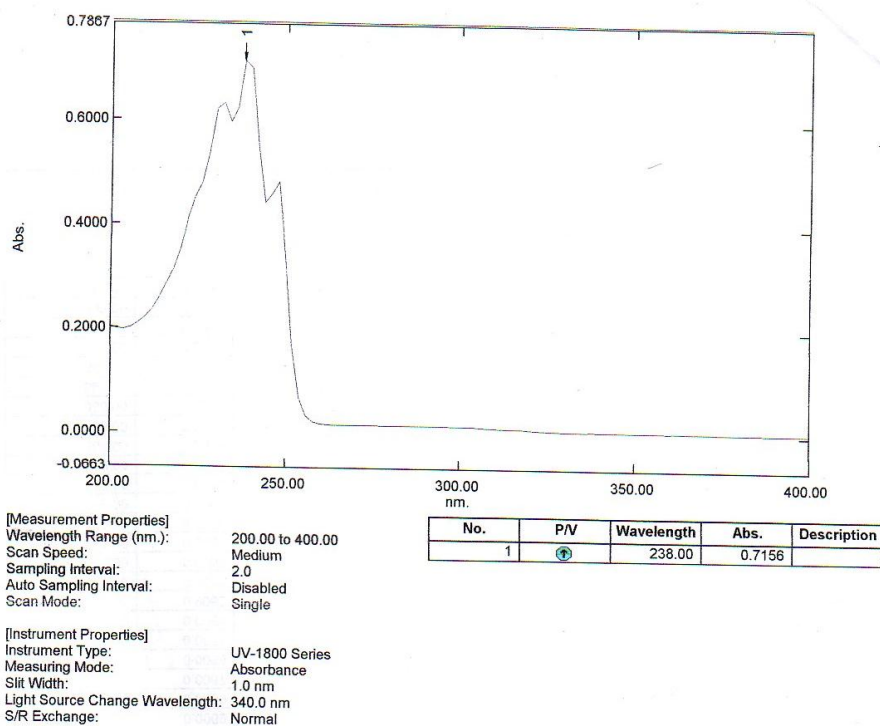
Result quality : Good



Zeta potential formula 7

Lampiran 10. Panjang gelombang maksimum simvastatin dalam dapar fosfat pH 7,0

Panjang gelombang maksimum yang diperoleh yang diperoleh dari *scanning* larutan simvastatin yaitu panjang gelombang maksimum sebesar 238 nm, serapan 0,715 dengan pelarut dapar phospat pH 7,0.



**Lampiran 11. Kurva kalibrasi simvastatin dengan pelarut dapar fosfat
pH 7,0**

Konsentrasi	Absorbansi
2	0,295
4	0,356
6	0,437
8	0,473
10	0,539
12	0,617

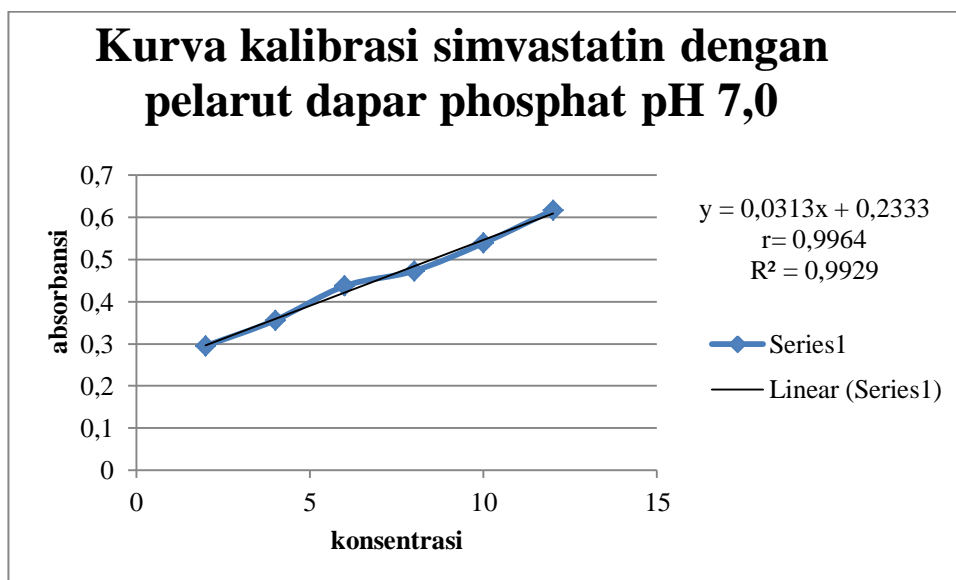
Persamaan regresi linear kurva baku antara konsentrasi (ppm) dan serapan diperoleh nilai:

$$a = 0,2333$$

$$b = 0,0313$$

$$r = 0,9964$$

$$y = 0,2333 + 0,0313x$$



a. Uji disolusi

1. Simvastatin murni

1.1. Data disolusi

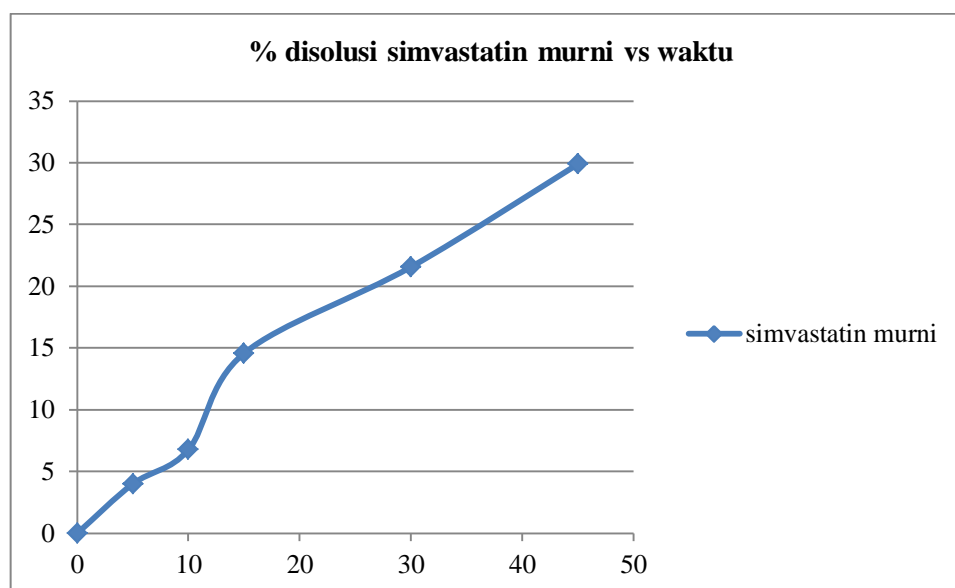
Menit ke -	Serapan	Kadar Sampel ($\mu\text{g/ml}$)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total Koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	% disolusi
0	0	0	0	0	0	0	0
5	0,242	0,277	0,249	0,000	0,000	0,249	3,72
10	0,249	0,5015	0,451	0,0027	0,0027	0,453	6,77
15	0,267	1,0766	0,968	0,0050	0,0077	0,975	14,57
30	0,283	1,587	1,428	0,010	0,015	1,443	21,56
45	0,302	2,194	1,974	0,015	0,025	1,999	29,88

Kadar simvastatin = 1,974 mg

Kadar simvastatin dapat dihitung dengan mensubsitusikan serapan setiap waktu menggunakan persamaan kurva baku simvastatin yaitu $y = 0,2333 + 0,0313 x$ kemudian dikalikan dengan faktor pengenceran, dimana x (kadar disolusi) dan y (serapan)

Menit ke -	Serapan	% disolusi	AUC
0	0	0	0,00
5	0,242	3,72	9,3
10	0,249	6,77	26,225
15	0,267	14,57	53,35
30	0,283	21,56	270,975
45	0,302	29,88	385,8

1.2. Grafik disolusi simvastatin



2. SNEDDS simvastatin

7.1. Data disolusi

Menit ke -	Serapan	Kadar Sampel ($\mu\text{g/ml}$)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total Koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	% disolusi
0	0	0	0	0	0	0	0,00
5	0,472	7,626	6,863	0,00	0,00	6,863	70,67
10	0,489	8,169	7,352	0,072	0,072	7,428	76,49
15	0,497	8,424	7,581	0,079	0,157	7,738	78,99
30	0,554	10,246	9,221	0,089	0,165	9,386	96,66
45	0,571	10,789	9,710	0,108	0,186	9,896	101,91

Kadar SNEDDS simvastatin = 9,710 mg

Kadar SNEDDS simvastatin dapat dihitung dengan mensubsitusikan serapan setiap waktu menggunakan persamaan kurva baku simvastatin yaitu $y = 0,2333 + 0,0313x$ kemudian dikalikan dengan faktor pengenceran, dimana x (kadar disolusi) dan y (serapan)

- **Penimbangan SNEDDS simvastatin untuk uji disolusi**

Hasil drug loading SNEDDS simvastatin F5 adalah 201,242 ppm = 20,12 mg/ml.

Jika diambil setara dengan 10 mg simvastatin murni maka $\frac{10 \text{ mg}}{20,12} \cdot 1 \text{ ml} = 0,49 = 0,5 \text{ ml}$

Jadi, SNEDDS yang ambil untuk uji disolusi yang setara dengan dosis 10 mg adalah sebesar 0,5 ml.

Menit ke -	Serapan	% disolusi	AUC
0	0	0,00	0,00
5	0,472	70,67	176,675
10	0,489	76,49	367,9
15	0,497	78,99	388,7
30	0,554	96,66	1317,375
45	0,571	101,91	1228,2

Rumus perhitungan disolusi

$$X = \frac{(A-a)}{b} \times \text{faktor pengenceran}$$

$$W = X \times \text{volume medium disolusi}$$

$$K = \frac{\text{volume sampling}}{\text{volume medium disolusi}} \times W_{n-1}$$

$$\text{TKW} = \text{TKW}_{n-1} + K$$

$$Q = W + \text{TKW}$$

$$\%W = \frac{Q}{\text{kandungan SNEDDS simvastatin}} \times 100\%$$

Keterangan :

X = kadar SNEDDS simvastatin ($\mu\text{g/ml}$)

A = serapan sampel

W = jumlah obat yang terdisolusi (mg)

Medium disolusi = 900 mL dapar fosfat pH 7,0

Volume sampling = 10 mL

K = koreksi (mg)

W_{n-1}	= jumlah obat terdissolusi pada pengambilan sampling sebelumnya (mg)
TKW	= total koreksi (mg)
TKW_{n-1}	= total koreksi pada sampling sebenarnya (mg)
Q	= jumlah obat yang terdissolusi total (mg)
% W	= persen disolusi (%)

Contoh perhitungan disolusi SNEDSS simvastatin

$$\begin{aligned}
 X_5 &= \frac{0,472-0,2333}{0,0313} \times 1 = 7,626 \mu\text{g/ml} & W_5 &= 7,626 \mu\text{g/ml} \times 900 \text{ ml} \\
 & & &= 6863 \mu\text{g} = 6,863 \text{ mg} \\
 X_{10} &= \frac{0,489-0,2333}{0,0313} \times 1 = 8,169 \mu\text{g/ml} & W_{10} &= 8,169 \mu\text{g/ml} \times 900 \text{ ml} \\
 & & &= 7,352 \mu\text{g} = 7,352 \text{ mg} \\
 X_{15} &= \frac{0,497-0,2333}{0,0313} \times 1 = 8,424 \mu\text{g/ml} & W_{15} &= 8,424 \mu\text{g/ml} \times 900 \text{ ml} \\
 & & &= 7581 \mu\text{g} = 7,581 \text{ mg} \\
 X_{30} &= \frac{0,554-0,2333}{0,0313} \times 1 = 10,246 \mu\text{g/ml} & W_{30} &= 10,246 \mu\text{g/ml} \times 900 \text{ ml} \\
 & & &= 9221 \mu\text{g} = 9,221 \text{ mg} \\
 X_{45} &= \frac{0,571-0,2333}{0,0313} \times 1 = 10,789 \mu\text{g/ml} & W_{45} &= 10,789 \mu\text{g/ml} \times 900 \text{ ml} \\
 & & &= 9710 \mu\text{g} = 9,710 \text{ mg}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 K_5 &= \frac{10}{900} \times 0,00 = 0,00 & TKW_5 &= 0,00 + 0,00 = 0,00 \\
 K_{10} &= \frac{10}{900} \times 6,863 = 0,072 & TKW_{10} &= 0,00 + 0,072 = 0,072 \\
 K_{15} &= \frac{10}{900} \times 7,352 = 0,079 & TKW_{15} &= 0,072 + 0,079 = 0,157 \\
 K_{30} &= \frac{10}{900} \times 7,581 = 0,089 & TKW_{30} &= 0,079 + 0,089 = 0,165 \\
 K_{45} &= \frac{10}{900} \times 9,221 = 0,108 & TKW_{45} &= 0,089 + 0,108 = 0,186
 \end{aligned}$$

$$Q_5 = 6,863 + 0,00 = 6,863 \text{ mg} \quad \rightarrow \% W_5 = \frac{6,863}{9,896} \times 100\% = 70,67\%$$

$$Q_{10} = 7,352 + 0,072 = 7,428 \text{ mg} \quad \rightarrow \% W_{10} = \frac{7,428}{9,896} \times 100\% = 76,49\%$$

$$Q_{15} = 7,581 + 0,157 = 7,738 \text{ mg} \quad \rightarrow \% W_{15} = \frac{7,738}{9,896} \times 100\% = 78,99\%$$

$$Q_{30} = 9,221 + 0,165 = 9,386 \text{ mg} \quad \rightarrow \% W_{30} = \frac{9,386}{9,896} \times 100\% = 96,66\%$$

$$Q_{45} = 9,710 + 0,186 = 9,896 \text{ mg} \quad \rightarrow \% W_{45} = \frac{9,896}{9,896} \times 100\% = 101,91\%$$

Dissolution Efficiency (DE)

$$\text{Luas}_n(L) = \frac{1}{2} \text{ alas} \times (\% W_{n-1} + \% W_n)$$

$$\text{Luas}_5 = \frac{1}{2} \times (5-0) \times (0 + 70,67) = 176,675$$

$$\text{Luas}_{10} = \frac{1}{2} \times (10-5) \times (70,67 + 76,49) = 367,9$$

$$\text{Luas}_{15} = \frac{1}{2} \times (15-10) \times (76,49 + 78,99) = 388,7$$

$$\text{Luas}_{30} = \frac{1}{2} \times (30-15) \times (78,99 + 96,66) = 1317,375$$

$$\text{Luas}_{45} = \frac{1}{2} \times (45-30) \times (96,66 + 101,91) = 1489,275$$

$$\text{Luas total} = 45 \times 100 = 4500$$

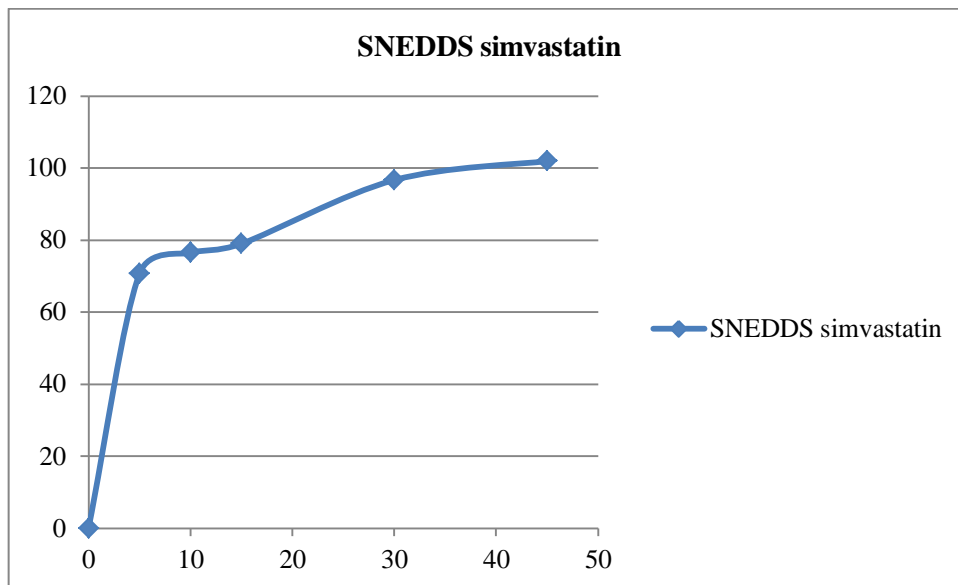
$$\text{Luas total AUC}_{5-45} = L_5 + L_{10} + L_{15} + L_{30} + L_{45} + L_{60}$$

$$= 176,675 + 367,9 + 388,7 + 1317,375 + 1228,2$$

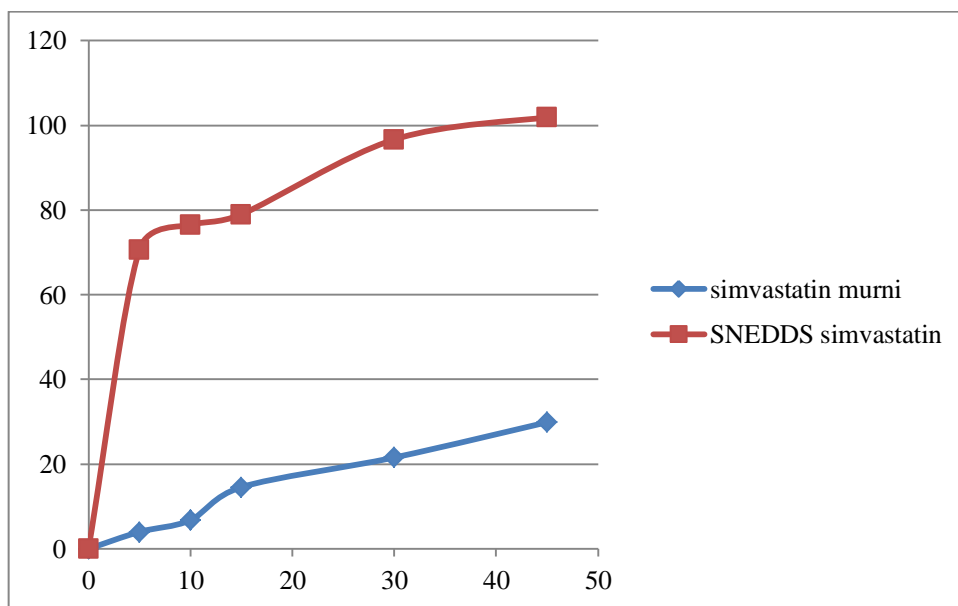
$$= 3739,925$$

$$\text{DE}_{60} = \frac{\text{Luas AUC}_{5-45}}{\text{Luas total}} \times 100\% = \frac{3739,925}{4500} \times 100\% = 83,109\%$$

1.2. Grafik disolusi SNEDDS simvastatin



1.3. Profil disolusi antara simvastatin murni dengan SNEDDS simvastatin



Lampiran 12. Data SPSS metode *Paired samples t-test*

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		murni	snedds
N		5	5
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	15,3000	84,9440
	Std. Deviation	10,71394	13,56261
Most Extreme Differences	Absolute	,187	,270
	Positive	,187	,270
	Negative	-,140	-,206
Kolmogorov-Smirnov Z		,418	,603
Asymp. Sig. (2-tailed)		,995	,860

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Dari data uji One-Sample Kolmogorov-Smirnov diperoleh signifikansi = uji disolusi simvastatin murni dan uji disolusi SNEDDS simvastatin $0,995 > 0,05$ (H_0 diterima). Disimpulkan data tersebut mengikuti distribusi normal sehingga dapat dilakukan analisis *Paired samples t-test*

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	murni	15,3000	5	10,71394	4,79142
	snedds	84,9440	5	13,56261	6,06538

Kadar rata-rata %terdisolusi simvastatin murni adalah 15,30 % sedangkan SNEDDS simvastatin adalah 84,94%

Paired Samples Correlations

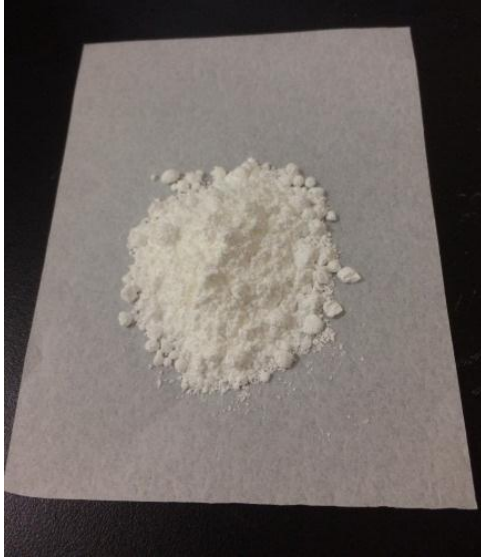
		N	Correlation	Sig.
Pair 1	murni & snedds	5	,968	,007

Hasil korelasi antara kedua %terdisolusi yang menghasilkan angka 0,968 dengan nilai probabilitas 0,007 diatas 0,05. Hal ini menyatakan bahwa korelasi antara %terdisolusi simvastatin murni dan SNEDDS simvastatin adalah berhubungan secara nyata.

Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	murni - snedds	-69,64400	4,18373	1,87102	-74,83879	-64,44921	-37,222	4	,000

Terlihat probabilitas 0,000 untuk uji dua sisi, angka probabilitas adalah $0,000/2 = 0,000 < 0,025$ maka H_0 ditolak. Dapat disimpulkan bahwa jumlah % terdisolusi simvastatin murni dan SNEDDS simvastatin berbeda secara nyata.

Lampiran 13. Dokumentasi penelitian

Simvastatin murni



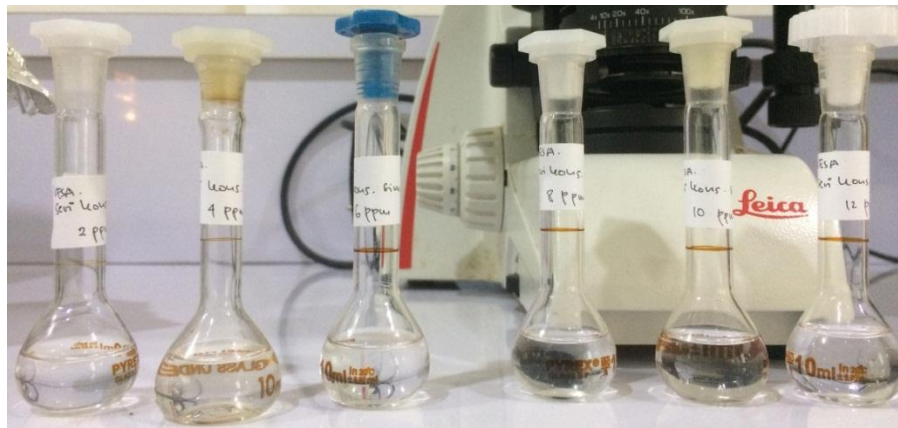
Neraca analitik



Stirrer



Sentrifugator



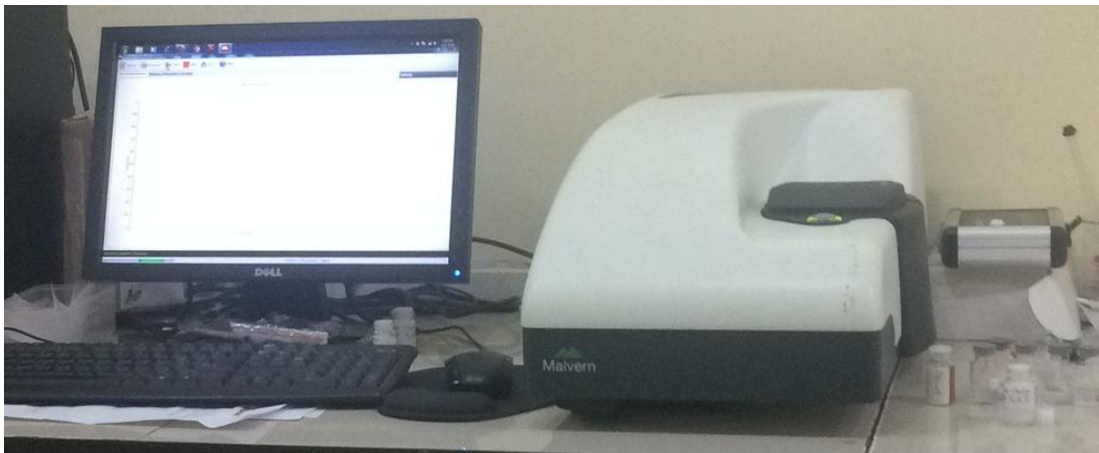
kurva baku simvastatin dalam metanol p.a



mikropipet



pH meter



Partikel Size Analyzer



Kuvet G-104



kapsul gelatin ukuran 2