

PENGARUH PENAMBAHAN CREMOPHOR EL TERHADAP PENINGKATAN LAJU DISOLUSI TABLET SIMVASTATIN

Firman Gustaman*, Linda Herdian, Mega Sinta Devi, Nopi Anggraini
Program Studi S1 Farmasi STIKes Bakti Tunas Husada Tasikmalaya
Email: firmanrustaman23@gmail.com

ABSTRACT

Simvastatin is a statin drug that used to reduce cholesterol levels via inhibition of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase. The purpose of this study is to determine the effect of Cremophor EL to the dissolution rate of simvastatin tablet. The experiment was consist of four formula with different concentration of Cremophor EL that were 0%, 0,3%, 0,6% and 0,9%. Preparation of simvastatin tablets was done by wet granulation method. The granules obtained were tested (moisture content, compressibility, flow rate, rest angle and hausner number), physical test of tablets (weight uniformity, hardness, brittleness and crushed time) and dissolution test. Dissolution Apparatus II was used to dissolution test with 900 mL of phosphate buffer (sodium dihydrogen phosphate and sodium dodecyl sulphate) pH 7.0 as dissolution medium, it was inserted in dissolution vessel at $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ with 50 rpm. Spectrofotometry uv-vis was used for determination of dissolution result at 238 nm of wavelength. The dissolution test results of simvastatin tablet shows that the addition of 0,6% Cremophor EL in formula 3 has the largest simvastatin dissolution rate.

Keywords: Cremophor EL, Dissolution, Simvastatin,

ABSTRAK

Simvastatin merupakan obat golongan statin yang digunakan untuk mengurangi kadar kolesterol dengan cara menghambat enzim 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reduktase. Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui pengaruh Cremophor EL terhadap peningkatan laju disolusi tablet simvastatin. Penelitian ini dilakukan dengan membuat empat formula tablet simvastatin dengan konsentrasi Cremophor EL yang berbeda yaitu 0%, 0,3%, 0,6% dan 0,9%. Pembuatan tablet dilakukan dengan metode granulasi basah. Granul yang dihasilkan dilakukan pemeriksaan (kadar air, kecepatan alir, sudut istirahat dan kompresibilitas) dan pemeriksaan fisik tablet (keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur) dan uji disolusi. Uji disolusi dilakukan dengan metode dayung dalam medium disolusi dapar fosfat pH 7,0 sebanyak 900 mL suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dan kecepatan 50 rpm. Penetapan kadar hasil uji disolusi dilakukan menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 238 nm. Hasil uji disolusi terhadap formula tablet simvastatin dengan konsentrasi Cremophor EL yang berbeda menunjukkan bahwa formula 3 yaitu dengan penambahan Cremophor EL sebanyak 0,6 % memiliki kecepatan pelarutan simvastatin paling besar.

Kata kunci: Cremophor EL, Disolusi, Simvastatin

PENDAHULUAN

Simvastatin merupakan obat yang digunakan untuk menurunkan kadar kolesterol dalam darah. Mekanisme kerja simvastatin yaitu dengan menghambat enzim 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reduktase yang secara kompetitif akan menghambat proses biosintesis kolesterol di dalam tubuh. Simvastatin akan menghambat HMG-CoA reduktase, sehingga akan merubah asetil-CoA menjadi asam mevalonat yang merupakan prekursor kolesterol (Brunton, *et al.*, 2011). Simvastatin yang diberikan melalui oral memiliki bioavailabilitas kurang dari 5% sedangkan sebanyak 95% terikat pada protein plasma (Alakhali, *et al.*, 2013).

Simvastatin termasuk ke dalam kelompok obat BCS (*Biopharmaceutics Classification System*) kelas II, yaitu memiliki kelarutan yang rendah dalam air, tetapi permeabilitasnya yang tinggi (Martin *et al.*, 1990). Kelarutan simvastatin yang rendah dalam air akan mempengaruhi terhadap bioavailabilitasnya dalam tubuh. Rendahnya kelarutan akan mempengaruhi terhadap kemampuannya dalam menembus membran saluran pencernaan serta akan mempengaruhi terhadap jumlah kadar obat didalam plasma (Amidon, *et al.*, 1995). Penambahan surfaktan dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan, dengan harapan meningkatnya kelarutan dapat meningkatkan bioavailabilitas dari tablet simvastatin. Cremophor EL merupakan surfaktan yang akan ditambahkan pada pembuatan tablet simvastatin.

Cremophor EL merupakan surfaktan non-ionik yang berfungsi sebagai *solubilizer* dan *enhancer* serta dapat meningkatkan bioavailabilitas suatu obat (Rowe, *et al.*, 2009). Penggunaan cremophor EL sebagai surfaktan telah terbukti dapat menghambat kerja dari p-glikoprotein sehingga dapat meningkatkan ketersediaan hayati suatu obat (Hanke, *et al.*, 2010).

Uji disolusi merupakan metode yang dapat digunakan sebagai parameter dalam pengembangan mutu sediaan obat, didasarkan pada pengukuran kecepatan pelepasan dan kelarutan zat aktif dari sediannya (Lachman *et al.*, 1994). Disolusi merupakan proses masuknya zat padat dalam suatu pelarut. Laju disolusi merupakan total zat aktif yang larut dalam pelarutnya persatuan waktu dibawah kondisi yang telah terstandar (Siregar, 2010).

Hasil dari uji disolusi dapat dijadikan bahan informasi yang berharga untuk keseragaman kadar zat yang berkhasiat dalam produksi obat (Lachman and Liberman, 1994). Selain itu, uji disolusi juga sangat penting untuk bioavailabilitas obat dan efek terapeutiknya secara *in vivo* (Sulaiman, 2007). Berdasarkan uraian diatas maka peneliti melakukan penelitian mengenai pengaruh penambahan cremophor EL terhadap peningkatan laju disolusi tablet simvastatin.

METODE PENELITIAN

Alat

Peralatan yang digunakan pada penelitian ini meliputi timbangan analitis (Mettler Toledo[®]), pencetak tablet (*single punch*), pH meter (Mettler Toledo[®]), *Moisture analyzer*, *disintegration tester*, *friabilator*, *Tap density*, alat disolusi, spektrofotometer UV-Vis, sentrifugator, dan alat-alat gelas yang biasa digunakan di laboratorium.

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan yaitu; simvastatin (PT. Gracia Pharmindo), cremophor EL (BASF), natrium dihidrogen fosfat (Merck), natrium dodesil sulfat (Merck), laktosa , magnesium stearat, amprotab, talk, polivinyl pyrrolidon-K30.

Pembuatan Tablet Simvastatin

Tablet simvastatin dibuat dalam 4 formula yang berbeda dengan memvariasikan konsentrasi cremophor EL. Langkah pertama yang dilakukan yaitu membuat larutan pengikat dengan cara melarutkan PVP K-30 dengan etanol 96%, kemudian ditambahkan pada campuran (simvastatin, cremophor EL, amprotab, laktosa) hingga terbentuk massa kepal. Kemudian diayak menggunakan ayakan Nomor 12. Selanjutnya dikeringkan pada oven pada suhu $40^{\circ}\text{C} \pm$ selama 2 jam dan diayak kembali menggunakan pengayak nomor 16. Fase dalam dimasukkan kedalam campuran fase luar yang terdiri dari amprotab, talk, magnesium stearat. Formula tablet simvastatin disajikan pada tabel 1.

Tabel 1. Formula tablet simvastatin 300 mg

NO	Bahan	F1	F2	F3	F4
Fase Dalam 92%					
1	Simvastatin	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
2	Cremophor EL	0	0,3%	0,6%	0,9%
3	Amprotab	5%	5%	5%	5%
4	PVP-K 30	3%	3%	3%	3%
5	Laktosa	ad 276 mg	ad 276 mg	ad 276 mg	ad 276 mg
Fase Luar 8%					
1	Amprotab	5%	5%	5%	5%
2	Mg. Stearat	2%	2%	2%	2%
3	Talk	1%	1%	1%	1%

Ket :

- F1 : Formula 1 tanpa penambahan cremophor EL
 F2 : Formula 2 dengan penambahan cremophor EL 0,3%
 F3 : Formula 3 dengan penambahan cremophor EL 0,6%
 F4 : Formula 4 dengan penambahan cremophor EL 0,9%

Evaluasi Granul**1. Pemeriksaan kadar air**

Granul yang sudah dilakukan pemanasan dimasukan kedalam alat keseimbangan kelembaban (*Moisture balance*) sebanyak 10 g. Granul diratakan, kemudian dihasilkan data kadar air yang terkandung dalam granul. Syarat untuk kadar air 2-5% (Voight, 1994).

2. Kompresibilitas

Pemeriksaan kompresibilitas dilakukan dengan cara granul ditimbang sebanyak 100 g, dimasukan kedalam gelas ukur dengan volume 100 ml serta dicatat volume (V_0). Kemudian granul diketuk-ketukan dengan repetisi sebanyak 500 kali dan dicatat volume setelah pengetukan (V_1) (Voight, 1994).

3. Laju alir

Sebanyak 25 g granul dimasukan pada corong alat uji waktu alir, ditutup bagian bawah corong dan diratakan permukaan granul bagian atas. Selanjutnya penutup corong dibuka, dan dicatat waktu yang dibutuhkan untuk semua granul yang bebas melewati corong. (Syarat : > 10 g/detik) (Lachman, 1994 ; Aulton, 1988).

4. Sudut Istirahat

Diameter dan tinggi kerucut yang terbentuk pada gundukan dihitung berdasarkan laju alirnya, dan besar sudut istirahat. Syarat : $25 - 30^\circ$ (Lachman, 1994 ; Aulton, 1988).

5. Bilangan hausner

Perbandingan angka *hausner* didapatkan dari hasil bagi antara bobot mampat dan bobot nyata. Semakin tinggi faktor *hausner*, maka sifat aliran granulnya semakin buruk.

Evaluasi Sediaan Fisik Tablet**1. Uji keseragaman bobot tablet**

Ditimbang sebanyak 20 tablet pada setiap formula, dihitung bobot rata-rata tiap tablet dan penyimpangan tablet terhadap bobot rata-rata. Tidak boleh ada 2 tablet yang masing-masing menyimpang dari bobot rata-rata lebih besar dari harga yang ditetapkan pada kolom A, dan tidak boleh ada satupun tablet yang menyimpang dari bobot rata-rata lebih dari harga pada kolom B (Depkes RI, 2014).

2. Uji kekerasan tablet

Sebanyak 20 tablet, diukur kekerasannya dengan menggunakan *Hardness Tester*. Saat tablet pecah, pada alat akan terbaca beban atau gaya maksimum yang dapat diterima oleh tablet (Depkes RI, 2014)

3. Uji kerapuhan tablet

Dua puluh tablet dibebaskan dengan *Aspirator*. Timbang seksama dalam neraca analitik kemudian dimasukkan ke dalam alat *friabilator*. Pengujian ini dilakukan selama empat menit atau 100 putaran. Keluarkan tablet dari alat, bebaskan lagi dan timbang (Lachman, 1989).

4. Uji waktu hancur tablet

Enam buah tablet dimasukkan ke dalam alat uji waktu hancur (*disintegration tester*). Setiap tabung diisi satu tablet, kemudian dimasukkan ke dalam penangas air berisi satu liter air dengan temperatur sebesar 37°C. Permukaan air diatur 2,5 cm dari ayakan dengan frekuensi 28-32 kali per menit. Nyalakan alat dan catat waktu yang diperlukan sebagai waktu hancur tablet (Lachman, 1989).

Uji Disolusi Tablet Simvastatin

1. Pembuatan dapar fosfat pH 7,0

Larutkan 30 g natrium dodesil sulfat dan 8,28 g natrium dihidrogen fosfat dalam 6000 ml air. Atur pH hingga 7,0 dengan penambahan larutan natrium hidroksida 50% (b/v) (Depkes RI, 2014).

2. Penyiapan mangan dioksida

Masukkan 10 g mangan dioksida ke dalam wadah, ditambahkan 50 ml medium disolusi, disentrifugasi selama 5 menit, bagian yang bening dibuang (diulangi sebanyak 2 kali) yang pertama dengan menggunakan media disolusi yang kedua menggunakan air, dikeringkan pada oven pada suhu 100°C selama 1 jam sebelum digunakan (Depkes RI, 2014).

3. Pembuatan kurva baku simvastatin

Simvastatin ditimbang sebanyak 50 mg dan dilarutkan dalam dapar fosfat pH 7,0 ke dalam labu ukur 100 mL (500 ppm), larutan yang sudah didapat diencerkan dengan berbagai konsentrasi yaitu 6, 14, 22, 30 dan 38 ppm, masing-masing larutan diukur absorbansinya pada panjang gelombang 238 nm. Dari data hasil absorbansi, selanjutnya dihitung persamaan kurva bakunya sehingga diperoleh persamaan garis $y = bx + a$.

4. Prosedur uji disolusi

Masukkan media disolusi dapar fosfat pH 7,0 sebanyak 900 mL ke dalam tabung disolusi menggunakan alat disolusi tipe dayung dengan kecepatan 50 rpm pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Masukkan 1 tablet ke dalam setiap tabung, pengambilan cuplikan dilakukan pada menit ke-5, 10, 15, 20 dan 30 sebanyak 10 ml, pada setiap pengambilan dimasukkan juga medium disolusi dapar sebanyak 10 mL agar volume disolusi tetap.

5. Pemeriksaan kadar hasil disolusi

Masukkan larutan uji hasil disolusi ke dalam tabung sentrifuge yang berisi mangan dioksida yang telah dicuci sebanyak 10 mg per ml biarkan selama 30 menit dan sekali-kali dikocok. Ukur dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 238 nm. Toleransi dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) simvastatin (Depkes RI, 2014)

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Pemeriksaan Granul

Pemeriksaan granul dilakukan untuk mengetahui kualitas granul yang baik serta memenuhi persyaratan yang sudah ditentukan. Pemeriksaan yang dilakukan untuk mengetahui kualitas granul meliputi pemeriksaan kadar air, kompresibilitas, laju alir, sudut istirahat dan bilangan *hausner*.

1. Pemeriksaan kadar air

Pemeriksaan kadar air granul dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui kandungan air yang terdapat pada granul setelah dilakukan pengeringan. Kadar air granul akan mempengaruhi terhadap

sifat aliran granul. Alat yang digunakan untuk pengujian kadar air granul yaitu *Moisture analyzer* (Ohaus®). Hasil pemeriksaan kadar air granul disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil pemeriksaan kadar air

Formula	Kadar Air (%)
F 1	1,05
F 2	1,25
F 3	1,75
F 4	1,50

Berdasarkan hasil pemeriksaan kadar air dalam granul pada masing-masing formula didapatkan kadar air yang telah memenuhi persyaratan.

2. Kompresibilitas

Pemeriksaan kompresibilitas dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui sifat alir yang dihasilkan dari granul. Pengujian kompresibilitas diukur dengan menggunakan alat *Tap Density Meter*. Hasil pengujian kompresibilitas granul ditampilkan pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil pemeriksaan kompresibilitas

Formula	Kompresibilitas (%)
F 1	12,80±1,30
F 2	11,30±1,54
F 3	12,70±1,37
F 4	13,01±1,41

Hasil pengujian kompresibilitas dari setiap formula memiliki kadar pemampatan yang memenuhi persyaratan yaitu kurang dari 15 %.

3. Laju alir

Pemeriksaan laju alir dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui sifat aliran granul yang akan dicetak menjadi tablet. Alat yang digunakan untuk menentukan laju alir yaitu *flow tester*. Data hasil dari laju alir disajikan pada Tabel 4.

Tabel 4. Hasil pemeriksaan laju alir

Formula	Laju Alir (g/s)
F1	0,77±0,03
F2	0,73±0,04
F3	0,81±0,02
F4	0,76±0,01

Hasil pemeriksaan laju alir granul terhadap keempat formula tablet simvastatin memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan, bahwa laju alir yang baik adalah 10 g/detik (Lachman, 1994).

4. Sudut istirahat

Laju alir dipengaruhi oleh sudut istirahat, semakin kecil sudut istirahat maka semakin baik laju alirnya (Lachman *et al.*, 2008). Hasil dari pemeriksaan sudut istirahat disajikan pada Tabel 5.

Tabel 5. Hasil pemeriksaan sudut istirahat

Formula	Sudut istirahat α (°)
F 1	26,10±0,02
F 2	26,10±0,01
F 3	27,47±0,03
F 4	28,36±0,06

Hasil pengujian sudut istirahat menunjukkan bahwa semua formula memenuhi persyaratan karena memiliki sudut istirahat antara 25 – 30° (Lachman, 1994).

5. Bilangan hausner

Perbandingan angka *hausner* didapatkan dari hasil bagi antara bobot mampat dan bobot nyata. Semakin tinggi faktor *hausner*, maka semakin buruk sifat aliran granul. Hasil dari pengujian bilangan *hausner* disajikan pada Tabel 6.

Tabel 6. Hasil pemeriksaan bilangan *hausner*

Formula	Bilangan <i>hausner</i>
F 1	1,15±0,02
F 2	1,13±0,02
F 3	1,15±0,02
F 4	1,15±0,02

Berdasarkan hasil pengujian yang sudah dilakukan bahwa semua formula memenuhi syarat karena memiliki angka *hausner* ≈ 1 .

Hasil Evaluasi Sediaan Fisik Tablet

Evaluasi terhadap sediaan fisik tablet dilakukan untuk mengetahui kualitas dan membuktikan bahwa tablet yang dihasilkan memenuhi persyaratan. Pada penelitian ini evaluasi tablet yang dilakukan meliputi uji keseragaman bobot, uji kekerasan tablet, uji kerapuhan tablet dan uji waktu hancur tablet.

1. Uji keseragaman bobot tablet

Uji keseragaman bobot dilakukan sebagai salah satu indikator homogenitas pencampuran tablet. Tablet yang bobotnya seragam diharapkan mempunyai kandungan bahan obat yang sama, sehingga efek terapi yang dihasilkan juga sama. Pengujian dilakukan terhadap 20 tablet dari masing-masing formula yang diambil secara acak dan ditimbang menggunakan neraca analitik Data hasil uji keseragaman bobot disajikan pada Tabel 7.

Tabel 7. Hasil uji keseragaman bobot tablet

Formula	Rerata Bobot (N=20)	Kolom A ($\pm 7,5\%$)		Kolom B ($\pm 15\%$)	
F1	312,40±2,09	288,97	335,83	265,54	359,26
F2	303,20±2,55	280,46	325,94	257,72	348,68
F3	304,90±2,07	282,03	327,77	259,17	350,64
F4	298,25±2,10	275,88	320,62	253,51	342,99

Hasil pemeriksaan bobot tablet secara keseluruhan telah memenuhi persyaratan keseragaman bobot, karena tidak ada tablet yang menyimpang dari nilai yang ditetapkan pada kolom A dan B.

2. Uji kekerasan tablet

Pengujian kekerasan tablet dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui kekuatan tablet terhadap tekanan mekanik selama proses pembuatan, pengemasan, pendistribusian dan penyimpanan. Pengujian kekerasan tablet dilakukan terhadap 20 tablet dari setiap formula menggunakan alat *Hardness tester*. Hasil pengujian disajikan pada Tabel 8.

Tabel 8. Hasil uji kekerasan tablet

Formula	Rerata Kekerasan(N) (N=20)
F1	4,90±0,79
F2	5,05±0,83
F3	4,95±0,89
F4	5,15±0,75

Hasil yang diperoleh dari pengujian kekerasan terhadap setiap formula tablet telah memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan, syarat kekerasan yang baik yaitu antara 4-7 kg/cm².

3. Uji kerapuhan tablet

Pengujian friabilitas dilakukan untuk mengetahui kerapuhan tablet ketika dijatuhkan dari suatu ketinggian tertentu. Sedangkan friksibilitas untuk mengetahui kerapuhan tablet saat terjadi gesekan antar tablet.. Alat yang digunakan untuk mengukur kerapuhan tablet yaitu dengan *friabilitator*. Hasil uji kerapuhan tablet disajikan pada Tabel 9.

Tabel 9. Hasil uji kerapuhan tablet

Formula	Friabilitas (%)
F1	0,89
F2	0,79
F3	0,92
F4	0,82

Kerapuhan tablet yang baik berdasarkan ketetapan adalah tidak lebih dari 1%, sehingga dapat disimpulkan bahwa kerapuhan tablet setiap formula tablet simvastatin sudah memenuhi persyaratan.

4. Uji waktu hancur tablet

Uji waktu hancur tablet dilakukan untuk memperkirakan waktu lepasnya zat aktif dari sediaan ketika kontak dengan cairan tubuh. Uji waktu hancur ini sangat penting untuk sediaan tablet karena akan mempengaruhi onset dari obat. Alat yang digunakan untuk uji waktu hancur yaitu *disintegration tester*. Hasil dari uji waktu hancur disajikan pada Tabel 10.

Tabel 10. Hasil uji waktu hancur tablet

Formula	Rerata Waktu Hancur (N=6) (Menit)
F1	5,63±0,90
F2	6,17±1,52
F3	6,28±0,89
F4	8,45±0,75

Berdasarkan hasil uji terhadap setiap formula telah memenuhi syarat uji waktu hancur tablet, karena masing-masing dari enam tablet waktu hancurnya kurang dari 15 menit sehingga telah memenuhi persyaratan. Waktu hancur yang baik untuk tablet yang tidak bersalut tidak lebih dari 15 menit.

Hasil Uji Disolusi Tablet Simvastatin

Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui perbandingan laju disolusi dari pengaruh penambahan cremophor EL dalam berbagai konsentrasi. Penambahan konsentarsi cremophor EL dalam formula tablet simvastatin yaitu F1 (0%), F2 (0,3%), F3 (0,6%) dan F4 (0,9%). Uji disolusi dilakukan berdasarkan metode menggunakan alat disolusi tipe 2, medium disolusi dapar fosfat pH 7,0 sebanyak 900 mL yang dimasukkan kedalam tabung disolusi dan diatur dengan kecepatan 50 rpm pada suhu 37±0,5⁰C.

Uji disolusi dilakukan dengan masing-masing enam tablet dari setiap formula. Waktu yang dibutuhkan untuk uji disolusi yaitu selama 30 menit dengan pengambilan cuplikan sebanyak 10 ml dilakukan pada menit ke-5, 10,15, 20 dan 30, cuplikan yang diambil digantikan dengan medium disolusi dengan volume yang sama, hal itu dilakukan untuk menjaga agar volume dari medium disolusi tetap sama. Hasil dari pengujian disolusi kemudian dilakukan pengocokan dengan *sentrifuge* yang telah ditambahkan mangan dioksida. Kemudian dilakukan pengukuran dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 238 nm. Hasil uji disolusi disajikan pada Tabel 11.

Tabel 11. Hasil uji disolusi tablet simvastatin

Menit	F1 (0%)	F2 (0,3%)	F3 (0,6%)	F4 (0,9%)
5	35,75±1,56	41,24±0,83	43,54±1,06	40,22±1,14
10	41,39±0,99	58,34±0,97	62,75±0,87	55,10±1,64
15	51,94±1,59	68,05±1,28	76,41±1,00	65,51±1,74
20	62,71±1,80	76,19±0,95	82,04±0,91	76,05±1,68
30	78,35±1,57	84,63±0,98*	86,75±1,01*	81,04±1,48*

*Terdapat perbedaan signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan terhadap F1. Pengujian dilakukan dengan 6 tablet dari setiap formula.

Hasil uji disolusi terhadap formula tablet simvastatin dengan konsentrasi cremophor EL yang berbeda yaitu F1 (0%), F2 (0,3%), F3 (0,6%) dan F4 (0,9%) menunjukkan bahwa formula 2 dan formula 3 memberikan perbedaan signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan terhadap formula 1. Selain itu, formula 4 tidak memberikan perbedaan signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan formula 1. Oleh karena itu, penambahan cremophor EL sebanyak 0,6 % memiliki kecepatan pelarutan simvastatin paling besar dengan nilai rata-rata sebesar 86,75 %.

KESIMPULAN

1. Tablet simvastatin yang memiliki kecepatan pelarutan yang terbaik yaitu Formula 3 dengan penambahan cremophor EL sebanyak 0,6%.
2. Penambahan cremophor EL pada tablet simvastatin dapat meningkatkan persen terdisolusi (Q) secara signifikan yaitu pada Formula 2 (cremophor EL 0,3 %) dan Formula 3 (cremophor EL 0,6%).

DAFTAR PUSTAKA

- Alakhali, K. et al., 2013. Pharmacokinetic of simvastatin study in Malaysian. *IOSR Journal of Pharmacy*, 3(1), hal.46–51
- Amidon, G.L. et al., 1995. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability. *Pharmaceutical Research: An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*, 12(3), hal.413–420.
- Brunton, L.L., Chabner, B.A. & Knollmann, B.C., 2011. *Antifungal Agents*
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia., 2014. *Farmakope Indonesia*. Edisi V. Jakarta : Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan.
- Hanke, U. et al., 2010. Commonly used nonionic surfactants interact differently with the human efflux transporters ABCB1 (p-glycoprotein) and ABCC2 (MRP2). *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 76(2), hal.260–268.
- Lachman, (1994). Teori dan Praktek Farmasi Industri. Edisi III. Jilid 2. Jakarta: UI Press.
- Rowe, R., Sheskey, P. & Quinn, M., 2009. Handbook of Pharmaceutical Excipients. *Handbook of pharmaceutical excipients, Sixth edition*, hal.549–553.
- Siregar, Charles. (2010). *Tekhnologi Farmasi Sediaan Tablet*. Dasar-dasar praktis. EGC: Bandung
- Sulaiman, T., 2007. Teknologi dan Formulasi Sediaan Tablet, 1st ed. Yogyakarta: Mitra Communications Indonesia.
- Voight, Rudolf. (1994). *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi Edisi V*. Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.