

**PEMBUATAN SISTEM DISPERSI PADAT
SIMVASTATIN DENGAN POLIMER PVA (POLIVINIL
ALKOHOL) MENGGUNAKAN METODE *SOLVENT
EVAPORATION***

SKRIPSI



Oleh :

ELDIRA SUDESWITA

NIM : 2120112283

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS PERINTIS INDONESIA
PADANG
2024/2025**

ABSTRAK

Simvastatin merupakan obat golongan statin yang digunakan untuk menurunkan kadar kolesterol, namun memiliki kelarutan air yang rendah sehingga berdampak pada bioavailabilitasnya. Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi simvastatin melalui pembentukan sistem dispersi padat menggunakan polimer hidrofilik polivinil alkohol (PVA) dengan metode *solvent evaporation*. Sistem dispersi padat dibuat dalam tiga formula dengan rasio simvastatin:PVA yaitu 1:0,5, 1:1, dan 1:1,5, serta dibandingkan dengan campuran fisik. Karakterisasi dilakukan menggunakan *X-ray diffraction (XRD)*, *Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR)*, *Differential Scanning Calorimetry (DSC)*, dan *Scanning Electron Microscope (SEM)*. Hasil menunjukkan bahwa formula dengan rasio 1:1 (Formula 2) memberikan penurunan kristalinitas yang signifikan dan distribusi partikel yang homogen, menandakan perubahan bentuk simvastatin menjadi amorf. Uji disolusi menunjukkan peningkatan efisiensi disolusi pada seluruh formula dibandingkan dengan simvastatin murni dan campuran fisik, dengan Formula 3 (1:1,5) menunjukkan efisiensi disolusi tertinggi sebesar 75,80%. Kinetika pelepasan obat mengikuti model Korsmeyer-Peppas pada Formula 3. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa sistem dispersi padat simvastatin-PVA dapat meningkatkan laju disolusi dan memiliki potensi untuk meningkatkan bioavailabilitas simvastatin.

Kata kunci: Simvastatin, Dispersi Padat, Polivinil Alkohol (PVA), *Solvent Evaporation*, Efisiensi Disolusi.

ABSTRACT

Simvastatin is a statin-class drug used to lower blood cholesterol levels but exhibits poor water solubility, resulting in low bioavailability. This study aims to enhance the solubility and dissolution rate of simvastatin by formulating solid dispersion systems using the hydrophilic polymer polyvinyl alcohol (PVA) via the solvent evaporation method. Three formulas were prepared with simvastatin:PVA ratios of 1:0.5, 1:1, and 1:1.5, and compared with a physical mixture. Characterization was performed using X-ray diffraction (XRD), Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR), Differential Scanning Calorimetry (DSC), and Scanning Electron Microscopy (SEM). The 1:1 ratio formula (Formula 2) showed a significant reduction in crystallinity and a more homogeneous particle distribution, indicating a transformation of simvastatin into an amorphous form. Dissolution testing demonstrated improved efficiency across all formulations compared to pure simvastatin and the physical mixture, with Formula 3 (1:1.5) achieving the highest dissolution efficiency of 75,80%. Drug release kinetics in Formula 3 followed the Korsmeyer-Peppas model. These results suggest that the simvastatin-PVA solid dispersion system has the potential to improve the solubility and bioavailability of simvastatin.

Keywords: Simvastatin, Solid Dispersion, Polyvinyl Alcohol (PVA), Solvent Evaporation, Dissolution Efficiency.

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kelarutan yang buruk dari suatu zat aktif dapat menjadi masalah utama dalam industri farmasi (Hairunnisah *et al.*, 2020). Obat yang memiliki kelarutan rendah dalam air dapat mempengaruhi bioavailabilitas obat (Apsari & Chaerunisa, 2020). Efek terapi dari obat tergantung pada bioavailabilitas dan kelarutan obat khususnya pada formulasi per oral. Formulasi obat dengan kelarutan yang rendah dalam air sering menjadi kendala (Ikram & Kumar, 2020). Salah satu obat yang memiliki kelarutan yang rendah adalah simvastatin (Reddy *et al.*, 2015).

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, sehingga akan merubah asetil-CoA menjadi asam mevalonat yang merupakan *precursor kolesterol* (Gustaman, 2019).

Simvastatin termasuk dalam obat golongan II BCS (*Biopharmaceutics Classification System*) memiliki kelarutan yang rendah dalam air dan permeabilitas yang tinggi. Namun, karena kelarutannya yang buruk dapat mempengaruhi bioavailabilitasnya sehingga menyebabkan penyerapan yang kurang efisien di dalam plasma dan mengurangi efektivitas pengobatan (Imran *et al.*, 2023). Beberapa studi relevan yang telah dilakukan untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas simvastatin, seperti pembentukan kristal multikomponen (Sopyan *et al.*, 2024), ko-kristal (Sopyan *et al.*, 2017), kompleks inklusi (Octavia *et al.*, 2015), nanokristal (Ullah *et al.*, 2022), serta dengan teknik dispersi padat (Sopyan *et al.*, 2023).

Dispersi padat pertama kali dikenalkan oleh Sekiguchi dan Obi pada tahun 1961, dengan tujuan untuk memperkecil ukuran partikel, meningkatkan laju disolusi obat dan meningkatkan absorpsi obat yang sukar larut dalam air. Dispersi padat adalah suatu teknik formulasi yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas suatu obat atau zat aktif dengan kelarutan yang rendah (obat hidrofobik). Dalam sistem dispersi padat, jenis polimer yang digunakan dapat mempengaruhi obat yang terdispersi. Polimer yang sukar larut dalam air (hidrofobik) dapat memperlambat pelepasan obat, sebaliknya polimer yang mudah larut dalam air (hidrofilik) mempercepat pelepasan obat. Berdasarkan hasil studi salah satu polimer yang ditetapkan sebagai komponen utama pada formulasi dispersi padat dalam meningkatkan kelarutan yaitu polivinil alkohol (PVA) (Leuner & Dressman, 2000).

Polivinil alkohol (PVA) merupakan polimer hidrofilik yang mampu untuk membentuk matriks yang dapat mempercepat pelarutan senyawa aktif yang terdispersi di dalamnya, khususnya untuk obat-obatan yang sukar larut dalam air. Penggunaan PVA sebagai pembawa dapat meningkatkan kecepatan laju disolusi beberapa kali lebih cepat dibandingkan zat aktifnya saja (Saffoon *et al.*, 2011). Dari hasil yang diperoleh oleh (Sultan *et al.*, 2019) PVA dapat meningkatkan kadar ketoprofen terdisolusi dalam sistem dispersi padat dengan perbandingan 1:1, kadar ketoprofen terdisolusi sebesar 26,6%. Selain itu adapun dari hasil penelitian yang diperoleh oleh (Yenti, R., 2021) PVA dapat meningkatkan kadar asam mefenamat terdisolusi dalam sistem dispersi padat dengan perbandingan 1:1, kadar asam mefenamat terdisolusi sebesar 104%.

Sehingga pada penelitian ini PVA digunakan sebagai polimer hidrofilik non-toksik yang dapat meningkatkan kelarutan. Dispersi padat dibuat dengan metode *solvent evaporation*. Metode *solvent evaporation* termasuk dalam metode pelarutan dan merupakan salah satu metode pembuatan dispersi padat untuk meningkatkan disolusi. Dengan demikian diharapkan pembentukan dispersi padat simvastatin-PVA ini akan meningkatkan kelarutan simvastatin sesuai dengan jumlah matriks yang digunakan.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh PVA terhadap karakteristik fisiko kimia simvastatin pada sistem dispersi padat?
2. Apakah penggunaan PVA dapat meningkatkan laju disolusi simvastatin dalam sistem dispersi padat ?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Melihat pengaruh PVA terhadap perubahan sifat fisiko kimia simvastatin dalam dispersi padat
2. Melihat pengaruh penggunaan PVA terhadap laju disolusi pada sistem dispersi padat simvastatin.

1.4 Manfaat penelitian

Manfaat penelitian ini adalah menghasilkan sistem dispersi padat simvastatin-PVA yang mampu meningkatkan laju disolusi simvastatin dengan bantuan PVA sebagai polimer. Sistem ini diharapkan dapat dimanfaatkan oleh industri farmasi dalam mengembangkan simvastatin dengan kualitas yang lebih baik.

BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. PVA sebagai polimer hidrofilik dapat meningkatkan kelarutan dan memperbaiki karakteristik fisiko-kimia dari simvastatin dalam sistem dispersi padat.
2. Disolusi simvastatin meningkat dalam bentuk dispersi padat dibandingkan simvastatin murni dan campuran fisik, dengan formulasi F2 (1:1) menghasilkan pelepasan tertinggi (96,72%) dalam menit ke 30.

5.2 Saran

Disarankan untuk penelitian selanjutnya melakukan penelitian lebih lanjut sistem dispersi padat simvastatin menggunakan polimer lain.

DAFTAR PUSTAKA

- Abd Elbary, A., Ibrahim, H. K., & Hazaa, B. S. (2011). Formulation and evaluation of colon targeted tablets containing simvastatin solid dispersion. *Drugs and Therapy Studies*, 1(1), 16.
- Allawadi, D., Singh, N., Singh, S., & Arora, S. (2014). ChemInform Abstract: Solid Dispersions: A Review on Drug Delivery System and Solubility Enhancement. *ChemInform*, 45(18),
- Althanoon, Z., Faisal, I. M., Ahmad, A. A., & Merkhan, M. M. (2020). *Pharmacological aspects of statins are relevant to their structural and physicochemical properties*. 11(7), 167–171.
- Apsari, K., & Chaerunisa, A. Y. (2020). Upaya Peningkatan Kelarutan Obat. *Farmaka*, 18(2), 56–68.
- Bindhani, S., & Mohapatra, S. (2018). Recent approaches of solid dispersion: A new concept toward oral bioavailability. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11(2), 72–78.
- Dachriyanus. (2004). *Analisis Struktur Senyawa Organik secara Spektrofotometri*. CV. Trianda Anugrah Pratama.
- Depkes RI. (1979). *Farmakope Indonesia Edisi V*. direktorat jendral pengawasan obat dan makanan.
- Depkes RI. (2014). Pedoman Uji Disolusi. *Angewandte Chemie International Edition*, 6(11), 951–952., 5–24.
- Gustaman, F. (2019). Pengaruh Penambahan Cremophor El Terhadap Peningkatan Laju Disolusi Tablet Simvastatin. *Journal of Pharmacopolium*, 2(1), 45–52.
- Hairunnisah, H., Sopyan, I., & Gozali, D. (2020). Cocrystal: Nicotinamide As the Coformer. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, 10(2), 113–122.
- Ikram, , & Kumar, K. (2020). Solid Dispersion: Solubility Enhancement Technique of Poorly Water Soluble Drug. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 10(1), 173–177.
- Imran, A. K., Wicita, P. S., & Sapiun, Z. (2023). Peningkatan Kelarutan Simvastatin Melalui Penambahan Bahan Pengompleks Sulfanilamid. *Jurnal Katalisator*, 8(1), 42–56.
- Kaur, S., Bhatti, F., Amisha, & Kumar, A. (2023). A Review on Solid Dispersion. *Journal for Research in Applied Sciences and Biotechnology*, 3(2), 295–300.
- Kaushik, R., Budhwar, V., & Kaushik, D. (2020). An Overview on Recent Patents and Technologies on Solid Dispersion. *Recent Patents on Drug Delivery &*

Formulation, 14(1), 63–74.

- Kurmi, R., Kumar Mishra, D., & Kumar Jain, D. (2016). Solid Dispersion: a Novel Means of Solubility Enhancement. *Journal of Critical Reviews*, 3(1), 1–8.
- Leuner, C., & Dressman, J. (2000). Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50(1), 47–60.
- Marsora, A. (2019). *Kajian Sistem Dispersi Padat Candersartan cilexetil-PVP K-30 Menggunakan Metode Pelarutan*. 2019.
- Octavia, M. D., Halim, A., & Afrinda, M. (2015). Karakterisasi Kompleks Inklusi Simvastatin- β -Siklodekstrin Metoda Co-Grinding dengan Variasi Waktu Penggilingan. *Jurnal Farmasi Higea*, 7(1), 30–44.
- Rahim, E. A., Ridhay, A., Sitti Nur Halizah, Indriani, Sosidi, H., Khairuddin, Inda, N. I., Nurakhirawati, Mirzan, M., & Amar, A. A. (2024). Sintesis dan Karakterisasi Polivinil Alkohol (PVA) Terlapis Polieugenol. *KOVALEN: Jurnal Riset Kimia*, 10(1), 69–76.
- Ramadhana, A. F., Chaerunisa, A. Y., & Sopyan, I. (2020). Dispersi Padat Sebagai Metode Peningkatan Kelarutan Bahan Obat dalam Tablet : Formulasi dan Karakteristik. *Farmaka*, 18(1), 1–15.
- Riyandi, D. S., & Saputri, F. A. (2013). Metode Pembuatan Dispersi Padat Glibenklamid. *Farmaka*, 4, 1–15.
- Saffoon, N., Uddin, R., Huda, N. H., & Sutradhar, K. B. (2011). Enhancement of oral bioavailability and solid dispersion: A review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 1(7), 13–20.
- Sagala, R. J. (2019). Review: Metode Peningkatan Kecepatan Disolusi Dikombinasi Dengan Penambahan Surfaktan. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, 5(1), 84–92.
- Sonar, P. A., Behera, A. L., Banerjee, S. K., Gaikwad, D. D., & Harer, S. L. (2015). Preparation and characterization of Simvastatin solid dispersion using skimmed milk. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 41(1), 22–27.
- Sopyan, I., Elizabeth, K., Megantara, S., & Kaffah, S. (2024). Multicomponent crystals: Solubility enhancement of simvastatin using arginine and glycine cofomers. *Journal of Pharmacy and Pharmacognosy Research*, 12(6), 1079–1089.
- Sopyan, I., Fudholi, A., Muchtaridi, M., & Sari, I. P. (2017). Simvastatin-nicotinamide co-crystal: Design, preparation and preliminary characterization. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 16(2), 297–303.
- Sopyan, I., Raihan Riyaldi, M., Ratnawulan Mita, S., & Hariono, M. (2023).

- Increasing Solution in the Drug Simvastatin With Solid Dispersion Technique Using Polymer Soluplus. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 15(4), 160–165.
- Sultan, A., Ida, N., & Ismail, I. (2019). Peningkatan Kadar Ketoprofen Terdisolusi melalui Pembentukan Dispersi Padat menggunakan Polivinil Alkohol (PVA). *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, 5(1), 43–48.
- Suprianto, S. (2017). Analisis Kinetika Pelepasan Teofilin Dari Granul Matriks Kitosan. *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 2(1), 70–80.
- Surawase, R. K., & Baheti, K. G. (2021). Solid Dispersion by Fluidized Bed Processing: A Platform for Enhancement of Dissolution Rate of Simvastatin Poorly Water-Soluble Drug. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 33, 32–43.
- Susanti, I. (2019). Pengaruh Medium Disolusi dan Upaya Peningkatan Permeabilitas Metformin. *Farmaka*, 17(1), 4.
- Trianggani, D. F., & Sulistiyaningsih. (2018). Artikel Tinjauan: Dispersi Padat. *Farmaka*, 16(1), 93–102.
- Ullah, F., Ali Khan, M. F., Khan, N. H., Rehman, M. F., Shah, S. S., Mustaqeem, M., Ullah, S., Zhang, Q., & Shi, H. (2022). Simvastatin-Loaded Lipid Emulsion Nanoparticles: Characterizations and Applications. *ACS Omega*, 7(27), 23643–23652.
- Umesh V. Banakar. (2014). pharmaceutical dissolution testing. In *CRC press. Marcell Dekker Inc.*
- United States Pharmacopeial Convention. (2011). U.S. Pharmacopeial guidelines Dissolution. *USP Dissolution*, 1, Stage 6, 1–8.
- Utari Yolla Sundari, Sandriya, A., Setyowati, E. D. P., Andanu, O., & Fiardilla, F. (2024). Karakterisasi Fisik Film Berbasis Polivinil Alkohol (Pva) Dengan Penambahan Nanoclay Sebagai Filler. *Jurnal Penelitian UPR*, 4(1), 8–15.
- Vasconcelos, T., Sarmiento, B., & Costa, P. (2007). Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. *Drug Discovery Today*, 12(23–24), 1068–1075.
- Ward, N. C., Watts, G. F., & Eckel, R. H. (2019). Statin Toxicity: Mechanistic Insights and Clinical Implications. *Circulation Research*, 124(2), 328–350.
- Wiggins, B. S., Saseen, J. J., Page, R. L., Reed, B. N., Sneed, K., Kostis, J. B., Lanfear, D., Virani, S., & Morris, P. B. (2016). Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions with Statins and Select Agents Used in Patients with Cardiovascular Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*, 134(21), e468–

e495.

Yadav, B., & Tanwar, Y. S. (2015). Applications of solid dispersions. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 7(2), 965–978.

Yenti, R., et al. (2021). “Pembuatan Sistem Dispersi Padat Asam Mefenamat Menggunakan Pva sebagai Pembawa dengan Metode Penguapan Pelarut.” *Prosiding Seminar Kesehatan Perintis*, 4(2), 37–43.

Zaini, E. Z. E. G. U. S. (2023). A Review : Solubility Enhancement Method By Solid Dispersion Review. *Journal of Pharmaceutical and Sciences*, 6(1), 1880–1887.

