



**OPTIMASI POLIMER *HIDROXY PROPYL METHYL*
CELLULOSE DAN *ETYL CELLULOSE* PADA
TRANSDERMAL PATCH DISPERSI PADAT SIMVASTATIN**

SKRIPSI

Oleh:

Cholista Rizki Yesida

NIM 152210101035

BAGIAN FARMASETIKA

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS JEMBER

2019



**OPTIMASI POLIMER *HIDROXY PROPYL METHYL*
CELLULOSE DAN *ETYL CELLULOSE* PADA
TRANSDERMAL PATCH DISPERSI PADAT SIMVASTATIN**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan Program Studi Farmasi
dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh:

Cholista Rizki Yesida

NIM 152210101035

BAGIAN FARMASETIKA

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS JEMBER

2019

PERSEMBAHAN

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak, dan skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT atas segala rahmat dan ridho-Nya kepada setiap hamba-Nya.
2. Orang tua penulis Bapak Ramelan dan Ibu Wiwin Budi sebagai tanda bakti, hormat dan rasa terima kasih atas segala doa yang tidak pernah berhenti terucap serta jerih payah yang telah dilakukan demi kesuksesan dan kebahagiaan penulis.
3. Ibu Armitin dan Bapak Sudarto sebagai tanda bakti, dan rasa terima kasih telah memberi doa, perhatian, kasih sayang, tenaga, dan semangat kepada penulis.
4. Fahrenh Altius Ilhamsyah, terima kasih telah memberikan semangat yang besar, dorongan, perhatian, kasih sayang dan doa kepada penulis.
5. Guru guru sejak TK hingga SMA, para dosen serta semua civitas akademika Fakultas Farmasi Universitas Jember, terima kasih atas bekal ilmu dan pengalaman hidup yang telah diberikan.
6. Teman teman seperjuangan Farmasi 2015 dan almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTO

“FA INNA MA'AL-'USRI YUSRĀ”

karena sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan

“FABIAYYI ‘AALAA’I RABBIKUMAA TUKADZDZIBAAN”

maka nikmat Tuhan kamu yang manakah yang kamu dustakan

“LA TAHZAN, INNALLAHA MA’ANA”

jangan bersedih, sesungguhnya Allah bersama kita

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

nama : Cholista Rizki Yesida

NIM : 152210101035

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul ”Optimasi Polimer *Hidroxy Propyl Methyl Cellulose* dan *Etyl Cellulose* pada Transdermal *Patch* Dispersi Padat Simvastatin” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 18 Juli 2019

Yang menyatakan,

Cholista Rizki Yesida

NIM 152210101035

SKRIPSI

**OPTIMASI POLIMER *HIDROXY PROPYL METHYL*
CELLULOSE DAN *ETYL CELLULOSE* PADA
TRANSDERMAL *PATCH* DISPERSI PADAT SIMVASTATIN**

Oleh:

Cholista Rizki Yesida

NIM 152210101035

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Dwi Nurahmanto S.Farm., M.Sc., Apt.

Dosen Pembimbing Anggota : Dr. Lina Winarti, S.Farm., M.Sc., Apt.

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Optimasi Polimer *Hidroxy Propyl Methyl Cellulose* dan *Etyl Cellulose* pada *Transdermal Patch* Dispersi Padat Simvastatin” karya Cholista Rizki Yesida telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Kamis, 18 Juli 2019

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

Dwi Nurahmanto S.Farm., M.Sc., Apt
NIP. 198401242008011001

Dr. Lina W, S.Farm., M.Sc., Apt
NIP. 197910192006042002

Tim Penguji

Dosen Penguji I

Dosen Penguji II

Viddy Agustian R,S.Farm.,M.Sc.,Apt
NIP. 198608302009121007

Lusia Oktora RKS,S.F.M.Sc.,Apt
NIP. 197910032003122001

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,

Lestyo Wulandari S.Si., M.Farm., Apt

NIP. 197604142002122001

RINGKASAN

Optimasi Polimer *Hidroxy Propyl Methyl Cellulose* dan *Etyl Cellulose* pada Transdermal *Patch* Dispersi Padat Simvastatin: Cholista Rizki Yesida: 152210101035; 2019; 126 Halaman; Fakultas Farmasi, Universitas Jember

Hiperlipidemia merupakan suatu kondisi kadar kolesterol dalam darah tinggi, dimana terjadi peningkatan kadar trigliserida yang menyebabkan meningkatnya kadar LDL (*Low Density Lipoprotein*) dan menurunnya kadar kolesterol HDL (*High Density Lipoprotein*) (Kasiman dkk., 2017). Simvastatin merupakan suatu obat golongan statin yang banyak digunakan untuk menurunkan kadar konsentrasi kolesterol LDL atau biasa disebut antidislipidemia (Kasiman dkk., 2017).

Simvastatin sendiri memiliki bioavailabilitas hanya 5% pada pemberian oral, hal ini dikarenakan terjadi *first-pass metabolism* atau terdegradasi oleh enzim pencernaan (El-say dkk., 2015). Permasalahan ini dapat diatasi dengan rute alternatif yaitu rute transdermal. Sistem penghantaran obat secara transdermal punya kelebihan tersendiri yang diharapkan dapat meningkatkan bioavailabilitas oral dari simvastatin. Selain itu, sistem penghantaran obat secara transdermal mampu menjaga konsentrasi obat dalam darah dengan sistem lepas lambat, dan mampu meningkatkan kepatuhan pasien. Salah satu bentuk sediaan dari rute transdermal yaitu sediaan *patch* (Anod dkk., 2018).

Pada formulasi sediaan *patch* transdermal, terdapat salah satu bagian penting yaitu polimer. Polimer yang dipilih akan mempengaruhi proses pelepasan obat, selain itu pemilihan polimer juga harus kompatibel dengan bahan aktif obat, kulit dan bahan tambahan lainnya (Alexander dkk., 2012). Pada penelitian ini, polimer yang digunakan yaitu *hidroxy propyl methyl cellulose* (HPMC) sebagai polimer hidrofilik dan *etyl cellulose* (EC) yang berperan sebagai polimer hidrofobik. Menurut penelitian yang sudah dilakukan, dengan penggunaan gabungan polimer ini, mampu memperoleh pelepasan obat yang lebih efektif (Saoji dkk., 2015).

Menurut *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) simvastatin masuk ke dalam BCS kelas II yang memiliki permeabilitas tinggi tetapi memiliki kelarutan rendah dalam air (Bhaskar dkk., 2015), sehingga membutuhkan suatu metode untuk meningkatkan kelarutannya. Metode yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan dari simvastatin yaitu dispersi padat, dimana simvastatin akan didispersikan dalam PEG 6000 dengan perbandingan 1:3 dengan cara peleburan (Vasconcelos dkk., 2007).

Pada penelitian ini, dilakukan optimasi komposisi terbaik dari kombinasi polimer HPMC dan EC pada sediaan transdermal *patch* simvastatin terhadap laju pelepasan dan nilai % *moisture content* yang diformulasi ke dalam bentuk dispersi padat. Rancangan formula pada penelitian ini menggunakan *Design Factorial*. Evaluasi sediaan *patch* Simvastatin yang akan dilakukan meliputi pengujian organoleptis, keseragaman bobot, ketebalan film, ketahanan lipat, pengujian pH, dan % kadar simvastatin pada film.

Hasil pengujian laju pelepasan menunjukkan bahwa *flux* FA>FAB>F1>FB dengan nilai berturut turut sebesar 98,067 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.menit; 79,180 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.menit; 74,880 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.menit; 69,143 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.menit. Hasil pengujian % *moisture content* menunjukkan bahwa nilai % *moisture content* FA>FAB>F1>FB dengan nilai berturut turut sebesar 0,70%; 0,65%; 0,50%; 0,40%. HPMC merupakan polimer yang mampu mempengaruhi dalam peningkatan nilai *flux* dan nilai % *moisture content* pada sediaan. Hasil penentuan formula optimum dengan menggunakan software Design Expert trial versi 11 menunjukkan terdapat satu titik optimum yang memenuhi persyaratan respon yang diinginkan yaitu formula dengan jumlah HPMC sebesar 214 mg dan EC sebesar 13,5 mg.

PRAKATA

Alhamdulillah Robbil ‘alamiin, segala puji bagi Allah SWT, atas segala nikmat dan rahmat serta hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi Polimer *Hidroxy Propyl Methyl Cellulose* dan *Etyl Cellulose* pada *Transdermal Patch* Dispersi Padat Simvastatin”. Skripsi ini disusun guna memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan program studi sarjana farmasi (S1) Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tak lepas dari bantuan serta dukungan berbagai pihak. Perkenankan penulis untuk menyebutkannya satu persatu dalam lembaran ucapan terima kasih ini :

1. Dwi Nurahmanto S.Farm., M.Sc., Apt selaku Dosen Pembimbing Utama yang dengan penuh kesabaran membimbing, memberikan dorongan, perhatian, waktu luang, pikiran serta masukan yang membangun dalam penulisan skripsi.
2. Dr. Lina Winarti, S.Farm., M.Sc., Apt., selaku Dosen Pembimbing Anggota yang dengan penuh kesabaran membimbing, memberi ide, pikiran, waktu, kritik dan saran kepada penulis selama penyusunan skripsi ini.
3. Prof. Drs. Bambang Kuswandi, M.Sc.,Ph.D, selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah memberikan bimbingan akademik selama menempuh perkuliahan di Fakultas Farmasi Universitas Jember.
4. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu, bimbingan, pengorbanan, kritik dan saran kepada penulis.
5. Ayah, ibu, ika dan bambang dan keluarga besar di Kediri yang telah memberi pengorbanan tak terhingga, doa, perhatian, kasih sayang, tenaga, dan semangat yang besar kepada penulis.
6. Elif Nuraida dan Nurlaila Velayati selaku tim skripsi *patch* yang saling berjuang, bekerjasama, selalu memberi semangat, pikiran,dan doa serta melewati suka duka selama proses pengerjaan skripsi.
7. Sahabatku yang ada di Jember Mei Dwi dan Keluarga Majelis Ghibahiyah yang telah menjadi saudara, rekan, selama perkuliahan di Jember.

8. Kakak-kakak, teman-teman dan adik adik dari keluarga Unej Mengajar yang telah banyak memberikan pelajaran dalam organisasi, kerjasama, motivasi dan semangat.
9. Farda, Vinach, Alik, Elvira Yuliana, Roby, dan rekan-rekan kelas A angkatan 2015 yang telah menjadi rekan sekaligus keluarga selama perkuliahan.

Jember, 18 Juli 2019

Penulis



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
BAB 1. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Kulit.....	5
2.2 Sistem Penghantaran Obat Transdermal	7
2.3 Dispersi Padat	12
2.4 Metode Pembuatan Matriks Film.....	12
2.5 Pelepasan Obat.....	12
2.6 Bahan Penelitian	14
2.7 Rancangan Formula Desain Faktorial	18
BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN	20
3.1 Rancangan Penelitian	20
3.2 Alat dan Bahan.....	20
3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian	21

3.4	Prosedur Penelitian.....	22
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN		30
4.1	Pembuatan Dispersi Padat Simvastatin	30
4.2	Evaluasi Dispersi Padat Simvastatin	31
4.3	Pembuatan Sediaan <i>Patch</i> Simvastatin	35
4.4	Evaluasi Sediaan Patch Simvastatin.....	36
4.5	Evaluasi Sediaan Formulasi Optimum	51
BAB 5. KESIMPULAN.....		53
5.1	Kesimpulan	53
5.2	Saran.....	53
DAFTAR PUSTAKA.....		54
LAMPIRAN.....		60

DAFTAR TABEL

Halaman

3. 1 Susunan aras faktor berdasarkan desain faktorial.....	22
3. 2 Rancangan percobaan berdasarkan desain faktorial	22
3. 3 Susunan formulasi dalam satu sediaan transdermal film simvastatin.....	23
4.1 Hasil FTIR simvastatin murni dan dispersi padat simvastatin	32
4.2 Kadar Hasil Uji Kelarutan Dispersi Padat dan Simvastatin	35
4.3 Hasil uji organoleptis <i>patch</i> transdermal simvastatin	36
4.4 Hasil pengukuran ketebalan <i>patch</i>	37
4.5 Hasil uji LSD ketebalan <i>patch</i>	38
4.6 Hasil pengukuran bobot <i>patch</i> transdermal simvastatin	38
4.7 Hasil uji LSD bobot <i>patch</i>	39
4.8 Hasil pengujian ketahanan lipat <i>patch</i> transdermal simvastatin.....	40
4.9 Hasil pengujian pH permukaan <i>patch</i> transdermal simvastatin	40
4.10 Hasil Uji keseragaman kadar <i>patch</i> transdermal simvastatin.....	42
4.11 Hasil uji % moisture content patch transdermal simvastatin.....	43
4.12 Hasil perhitungan efek faktor terhadap respon % moisture content	44
4.13 Hasil perhitungan flux pelepasan <i>patch</i> simvastatin.....	46
4.14 Hasil perhitungan efek faktor terhadap respon flux pelepasan.....	47
4.15 Nilai r hasil penentuan kinetika pelepasan <i>patch</i>	49
4.16 Tabel solusi hasil analisis <i>software Design Expert versi 11</i>	50
4.17 Hasil FTIR simvastatin murni.....	52

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Struktur Kulit (Sumber: Geerligs, 2010).....	5
2.2 Bagian Membrane-type transdermal patch (Patil dan R.Mali, 2017)	9
2.3 Bagian Matrix-type transdermal patch (Patil dan R.Mali, 2017).	9
2.4 Struktur Kimia Simvastatin (Rowe dkk., 2009).	15
2.5 Struktur Kimia HPMC (Rowe dkk., 2009).....	16
2.6 Struktur Kimia etyl cellulose (EC) (Rowe dkk., 2009).....	16
2.7 Struktur kimia propilen glikol (Rowe dkk., 2009).....	17
2.8 Struktur kimia PEG (Rowe dkk., 2009).	18
3. 1 Skema penelitian.....	21
4. 1 Dispersi padat simvastatin	30
4. 2 Hasil FTIR Simvastatin murni dan dispersi padat	31
4. 3 Kurva absorbansi simvastatin pada panjang gelombang 200-400 nm	33
4. 4 Kurva Baku Simvastatin dalam Dapar Fosfat pH $7,4 \pm 0,05$ dan SLS 5%	34
4. 5 Patch Simvastatin semua formulasi	36
4. 6 Contour Plot nilai Moisture Content	45
4. 7 Contour plot fluks	48
4. 8 Overlay plot daerah optimum	50
4. 9 Contour Plot formula optimum.....	50
4. 10 Hasil SEM perbesaran 1500X.....	51
4. 11 Spektra hasil FTIR simvastatin murni dan patch simvastatin.....	52

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hiperlipidemia merupakan suatu kondisi kadar kolesterol dalam darah tinggi, dimana terjadi peningkatan kadar trigliserida yang menyebabkan meningkatnya kadar LDL (*Low Density Lipoprotein*) dan menurunnya kadar kolesterol HDL (*High Density Lipoprotein*) (Kasiman dkk., 2017). Berdasarkan data riset kesehatan, masyarakat Indonesia yang mengalami hiperlipidemia mencapai angka sekitar 35,9% (Kasiman dkk., 2017). Pada keadaan hiperlipidemia, kolesterol LDL (*Low Density Lipoprotein*) merupakan target utama dalam terapi. Terapi farmakologi lini pertama yang dapat menurunkan kadar kolesterol adalah obat golongan statin (Kasiman dkk., 2017).

Simvastatin merupakan suatu obat golongan statin yang banyak digunakan untuk menurunkan kadar konsentrasi kolesterol LDL atau biasa disebut antidislipidemia (Kasiman dkk., 2017). Obat yang berasal dari sintesis produk fermentasi *Aspergillus terreus* ini merupakan golongan obat BCS kelas II dimana hal tersebut mendeskripsikan bahwa simvastatin memiliki kelarutan yang rendah dan permeabilitas yang bagus (Bhaskar dkk., 2015). Menurut sebuah penelitian, pemberian tablet simvastatin konvensional menunjukkan bahwa konsentrasi obat dalam plasma mengalami penurunan, pemeliharaan konsentrasi obat dalam plasma agar konstan dari obat dislipidemia juga penting untuk memastikan respons terapeutik yang diinginkan, karena waktu paruh simvastatin adalah 2 jam diperlukan untuk mempertahankan konsentrasi plasma untuk respons terapeutik yang baik (Singh dan Mandoria, 2012).

Simvastatin sendiri memiliki bioavailabilitas hanya 5% pada pemberian oral, hal ini dikarenakan terjadi *first-pass metabolism* atau terdegradasi oleh enzim pencernaan. Selain itu, simvastatin memiliki bobot molekul yang rendah yaitu 418,56 Da, memiliki kelarutan tinggi pada lemak, dan titik leleh 129 ° C (Elsay dkk., 2015). Permasalahan ini dapat diatasi dengan rute alternatif yaitu rute transdermal. Sistem penghantaran obat secara transdermal merupakan istilah yang

mencakup semua formulasi obat yang diberikan secara topical dengan tujuan menghantarkan bahan aktif ke dalam sirkulasi darah (Bhaskar dkk., 2015). Sistem penghantaran obat secara transdermal punya kelebihan tersendiri yang diharapkan dapat meningkatkan bioavailabilitas oral dari simvastatin yaitu dapat menghindari terdegradasinya simvastatin oleh enzim pencernaan yang berakibat pada berkurangnya jumlah obat yang mampu mencapai sirkulasi sistemik. Selain itu, sistem penghantaran obat secara transdermal mampu menjaga konsentrasi obat dalam darah dengan sistem lepas lambat, mampu meningkatkan kepatuhan pasien. Salah satu bentuk sediaan dari rute transdermal yaitu sediaan *patch* (Anod dkk., 2018).

Patch merupakan sediaan transdermal yang ditempatkan di atas kulit untuk memberikan dosis tertentu melalui kulit untuk mencapai aliran sistemik dengan pelepasan terkontrol. Pada umumnya, transdermal *patch* diklasifikasikan menjadi dua jenis berdasarkan pada metode formulasinya yaitu *membrane-type (reservoir type)* dan *matrix-type* (Gungor dkk., 2012). Pada penelitian ini, dipilih *patch matrix-type*. Tipe ini memiliki beberapa keunggulan dibandingkan dengan *membrane-type* yaitu mengurangi terjadinya kebocoran dosis obat (*dose dumping*) (Alexander dkk., 2012). Selain itu dengan *matrix-type*, metode pembuatan lebih sederhana, cepat dan lebih sering digunakan, menghasilkan *patch* yang lebih tipis dan elegan sehingga lebih nyaman digunakan (Patil dan R.Mali, 2017).

Pada penelitian ini, bahan aktif simvastatin memiliki kelarutan yang rendah, sehingga membutuhkan suatu metode untuk meningkatkan kelarutannya. Metode yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan dari simvastatin yaitu dispersi padat, dimana simvastatin akan didispersikan dalam PEG 6000 dengan cara pelepasan. Metode dispersi padat bertujuan untuk meningkatkan kelarutan simvastatin, dengan meningkatnya kelarutan simvastatin maka mampu meningkatkan laju disolusi obat (Vasconcelos dkk., 2007).

Pembentukan matriks *patch* menggunakan teknik *solvent casting*. Teknik *solvent casting* ini merupakan teknik yang sering digunakan pada pembentukan film, dimana polimer dan bahan aktif akan dilarutkan secara bersamaan dan dicetak di *petridish* lalu dikeringkan. Keunggulan dari teknik *sovent casting* yaitu

sederhana, mudah, ekonomis dan menghasilkan film yang lebih transparan atau lebih homogen (Rhim dkk., 2006).

Pada formulasi sediaan *patch* transdermal, terdapat salah satu bagian penting yaitu polimer. Polimer yang dipilih akan mempengaruhi proses pelepasan obat, selain itu pemilihan polimer juga harus kompatibel dengan bahan aktif obat, kulit dan bahan tambahan lainnya (Alexander dkk., 2012). Pada penelitian ini, polimer yang digunakan yaitu *hidroxy propyl methyl cellulose* (HPMC) sebagai polimer hidrofilik dan *etyl cellulose* (EC) yang berperan sebagai polimer hidrofobik. Menurut penelitian yang sudah dilakukan, dengan penggunaan gabungan polimer ini, mampu memperoleh pelepasan obat yang lebih efektif (Saoji dkk., 2015).

Polimer HPMC memiliki sifat mudah terhidrasi oleh air, sehingga mampu mempengaruhi kecepatan pelepasan obat dari basis (Raj, 2014). HPMC juga dikenal karena sifat pembentuk film yang baik dan memiliki kompatibilitas yang baik dengan hampir semua bahan aktif obat. HPMC biasa digunakan untuk membentuk film transparan yang fleksibel. (Nagar dkk., 2011). Penggunaan EC dikarenakan EC tidak mengiritasi kulit dan kompatibel dengan banyak bahan aktif obat, selain itu juga mampu membentuk *barrier* film yang baik pada sediaan transdermal *patch* yang kebanyakan dikombinasikan dengan HPMC (Sanap dkk., 2008). Selain itu pada sebuah penelitian mengatakan bahwa kombinasi antara polimer HPMC dan EC juga mampu melepaskan obat dengan baik pada sediaan *patch* (Rajendra dan Mangesh, 2011).

Pada penelitian ini, dilakukan optimasi komposisi terbaik dari kombinasi polimer HPMC dan EC pada sediaan transdermal *patch* simvastatin terhadap laju pelepasan dan nilai % *moisture content* yang diformulasi ke dalam bentuk dispersi padat. Rancangan formula pada penelitian ini menggunakan *Design Factorial*. Evaluasi sediaan *patch* Simvastatin yang akan dilakukan meliputi pengujian organoleptis, keseragaman bobot, ketebalan film, ketahanan lipat, pengujian pH, % *moisture content*, % kadar simvastatin pada film dan pengujian pelepasan obat.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi polimer HPMC dan EC terhadap % *moisture content* dan pelepasan sediaan simvastatin *patch* dengan rancangan formula *Design Factorial*?
2. Berapakah konsentrasi kombinasi optimum polimer HPMC dan EC pada sediaan simvastatin *patch* dengan rancangan formula *Design Factorial*?
3. Bagaimana hasil uji karakterisasi formula optimum kombinasi polimer HPMC dan EC pada sediaan *patch* transdermal simvastatin?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh konsentrasi polimer HPMC dan EC terhadap % *moisture content* dan pelepasan sediaan simvastatin *patch* dengan rancangan formula *Design Factorial*.
2. Mengetahui pengaruh konsentrasi kombinasi optimum polimer HPMC dan EC terhadap laju pelepasan sediaan simvastatin *patch* dengan rancangan *Design Factorial*.
3. Mengetahui hasil uji karakterisasi formula optimum kombinasi polimer HPMC dan EC pada sediaan *patch* transdermal simvastatin

1.4 Manfaat Penelitian

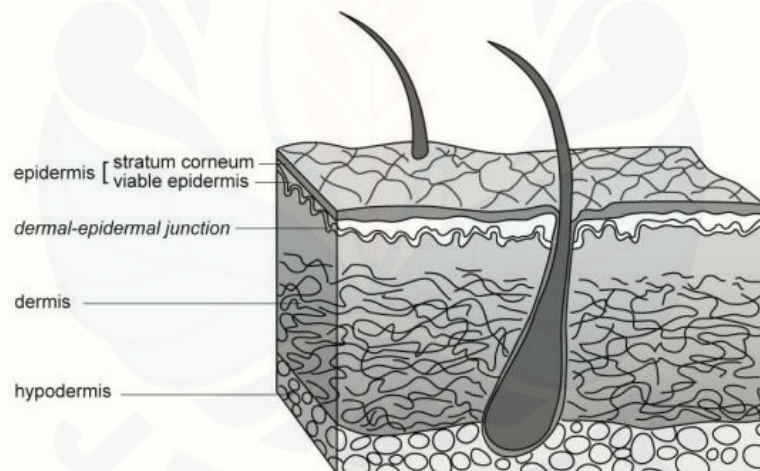
Harapannya dari hasil penelitian ini mampu memperoleh suatu data ilmiah tentang perbandingan konsentrasi polimer HPMC dan EC pada sediaan simvastatin *patch* dengan rancangan formula *Design Factorial* dimana mampu meningkatkan laju pelepasan simvastatin dari matrix *patch* sehingga dapat digunakan sebagai acuan dasar pengembangan formulasi dari *patch* simvastatin untuk dikemudian hari.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Kulit

2.1.1 Definisi Kulit

Kulit merupakan organ tubuh manusia terbesar, kulit tubuh manusia dewasa memiliki ukuran rata-rata sekitar 2m^2 dan menerima sekitar satu pertiga darah dari total darah yang tersedia (Sachan dan Bajpai, 2013). Kulit adalah organ luar yang berfungsi sebagai penghalang terhadap serangan fisik, kimia ataupun mikroba, selain itu juga berperan sebagai *thermostat* dalam mempertahankan suhu tubuh, melindungi dari bahayanya sinar ultraviolet. Kulit sendiri memiliki banyak lapisan, namun secara umum dibagi menjadi tiga lapisan yaitu epidermis, dermis dan subkutan atau *hypodermis* (Patil dan R.Mali, 2017)



Gambar 2. 1 Struktur Kulit (Sumber: Geerligs, 2010)

2.1.2 Anatomi Kulit

a. Lapisan Epidermis

Epidermis merupakan lapisan kulit terluar yang terdiri dari sel basal epitel yang aktif dan tebal kira-kira 150 mikrometer. Pada epidermis terdapat proses diferensiasi yang menghasilkan migrasi sel dari lapisan basal ke permukaan kulit. Hasil akhir dari proses ini adalah pembentukan lapisan tipis, berlapis, dan sangat elastis di permukaan kulit. Terdapat lapisan lain dibawah epidermis yaitu stratum lucidum, stratum granulosum, stratum spinosum dan stratum germinativum (Patil dan R.Mali, 2017).

Stratum korneum adalah lapisan penghambat yang membatasi pergerakan zat-zat kimia ke dalam atau ke luar kulit. Bagian dalam stratum korneum memiliki sel saling silang dengan kumpulan serat keratin yang padat. Karena ini, komposisi lapisan tanduk adalah 75-85% protein, yang sebagian besar merupakan keratin intraseluler dan sebagian dikaitkan dengan jaringan membran sel. Sebagian besar substrat stratum korneum adalah campuran rumit lipid yang terletak di antara massa protein intraseluler dan medium lipoidal antar sel (Patil dan R.Mali, 2017).

b. Lapisan Dermis

Dermis dapat dibagi menjadi dua yaitu dermis papiler dan retikuler. Dermis papilaris adalah bagian terluar yang lebih tipis dari dermis, sekitar 10% dari dermis dan memiliki tebal 1-4 mm. Dermis papilaris mengandung serat elastis dan kolagen yang relatif kecil dan longgar. Selain itu, serat kolagen dan elastin sebagian besar berorientasi di daerah papilaris. Dermis retikuler mampu meregang karena mengandung serat kolagen. Jaringan serat elastis memastikan pemulihan penuh bentuk jaringan dan susunan setelah deformasi (Geerligts, 2010). Lapisan dermis sendiri mengandung 80% protein pada *matrix mucopolysaccharide*. Lapisan dermis juga kaya akan pembuluh darah kapiler, selain itu juga terdapat folikel rambut, kelenjar *sebaceous* dan kelenjar keringat (Patil dan R.Mali, 2017).

c. Subkutan

Hipodermis didefinisikan sebagai lapisan jaringan adiposa yang memiliki ketebalan bervariasi berdasarkan, usia, jenis kelamin, ras, endokrin dan status gizi individu. Jaringan adiposa subkutan secara struktural dan fungsional terintegrasi dengan baik dengan dermis melalui jaringan saraf dan pembuluh darah dan kontinuitas pelengkap epidermal, seperti rambut dan ujung saraf (Geerlig, 2010).

Sebagian besar jaringan adiposa subkutan adalah susunan longgar dari sel-sel yang diisi lipid, adiposit putih, yang disimpan dalam kerangka serat kolagen. Jaringan adiposa memiliki sedikit matriks ekstraseluler dibandingkan dengan jaringan ikat lainnya. Lemak yang tersimpan adalah komponen utama dari adiposit; dimana konsentrasi lipid dapat melebihi 50 μm . Diameter seluruh adiposit putih bervariasi, berkisar antara 30 dan 70 μm . Kandungan adiposit putih terdiri dari lobulus lemak, yang masing-masing dipasok oleh arteriol dan dikelilingi oleh jaringan ikat septae. Setiap adiposit bersentuhan dengan setidaknya satu pembuluh kapiler, yang mampu memberikan energi dan memungkinkan adiposit berfungsi secara efektif (Geerlig, 2010).

2.2 Tinjauan Sistem Penghantaran Obat *Transdermal*

2.2.1 Keuntungan dan Kerugian Sediaan *Transdermal*

Sediaan transdermal sendiri memiliki beberapa, keunggulan dibandingkan rute oral dan parenteral, ini termasuk manfaat terapeutik pada sediaan transdermal seperti pemberian obat yang berkelanjutan, menghindari metabolisme pra-sistemik, menghindari faktor gastrointestinal yang mampu menurunkan bioavailabilitas obat (misalnya, pH lambung, waktu transit lambung, dll.), kesesuaian untuk obat dengan waktu paruh biologis singkat dan indeks terapeutik yang sempit, dan fluktuasi yang relatif lebih rendah diamati dalam kadar plasma obat. Beberapa manfaat kepatuhan pasien termasuk pemberian obat non-invasif, fleksibilitas dalam frekuensi pemberian dosis, kesesuaian untuk pengobatan sendiri, dan efek samping (Saoji dkk., 2015).

Selain itu, sistem penghantaran obat transdermal memiliki beberapa kerugian yaitu bagian obat harus mengandung beberapa sifat fisikokimia agar mampu penetrasi melalui kulit, iritasi lokal di tempat administrasi seperti gatal, eritema dan edema lokal mungkin terjadi disebabkan oleh obat atau eksipien yang digunakan dalam formulasi. Beberapa pasien juga bisa mengalami dermatitis kontak di tempat aplikasi karena komponen dari sediaan, selain itu juga kondisi kulit setiap orang berbeda tergantung dari usia dan kondisi lingkungannya, permeabilitas kulit yang buruk mampu mengganggu penetrasi dan pelepasan obat, sistem penghantaran obat transdermal tidak cocok untuk obat yang memiliki sifat ionic, molekul obat yang memiliki ukuran molekul besar (> 1000 Dalton) tidak dapat dikembangkan untuk pengiriman transdermal (Sachan dan Bajpai, 2013).

2.2.2 Persyaratan Sediaan *Transdermal*

Dewasa sistem penghantaran transdermal telah mengalami pertumbuhan yang luar biasa dalam pemahaman teknologi dan penerapannya. Sistem penghantaran obat secara transdermal dirancang untuk memberikan obat di kulit pada tingkat yang dikendalikan ke dalam sirkulasi sistemik (Saoji dkk., 2015).

Pada sistem penghantaran obat secara transdermal, memerlukan beberapa syarat dari bahan aktif obat agar obat mampu diaplikasikan pada sistem penghantaran ini. Syarat yang harus dimiliki oleh bahan aktif obat agar dapat diberikan secara transdermal yaitu: obat memiliki berat molekul ≤ 500 dalton, bahan tidak mengiritasi kulit dan tidak menyebabkan alergi pada kulit, indeks terapi rendah, memiliki oral bioavailabilitas yang rendah, obat tidak terlalu lipofil dengan nilai log P tidak > 5 (Kalia, 2001) memiliki waktu paruh ($t_{1/2}$) ≤ 10 jam, mampu larut dalam pelarut air dan memiliki pH 5-9 (Dhiman dkk., 2011).

2.2.3 Jenis Sediaan *Transdermal Patch*

Pada umumnya *transdermal patch* ini dibagi menjadi 2 kelompok besar berdasarkan formulasinya yaitu *membrane-type (reservoir type)* dan *matrix-type* (Gungor dkk., 2012).

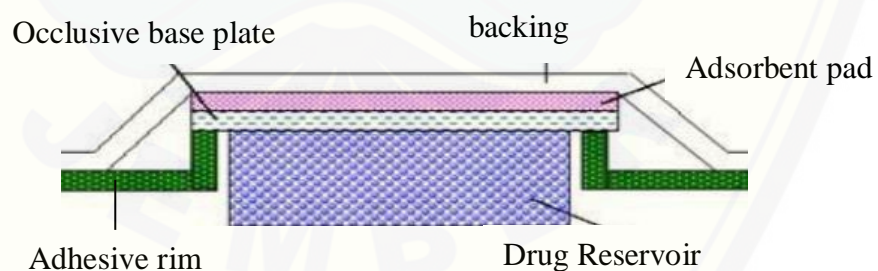
a. *Membrane-type (reservoir type)*



Gambar 2. 2 Bagian *Membrane-type* transdermal *patch* (Patil dan R.Mali, 2017)

Pada *membrane type* ini, akan memberikan pelepasan yang terkontrol dan konstan dikarenakan laju pelepasannya akan diatur oleh membrane tipis yang memiliki pori pori. Obat pada kompartemen *reservoir* mampu dibentuk dalam bentuk gel, larutan, atau tersebar dalam matriks polimer padat ataupun tersuspensi dalam medium cair (Saroaha dkk., 2011). Pada *patch* tipe ini, peluang kebocoran obat dikarenakan kerusakan membran tinggi sehingga dapat mengakibatkan pelepasan tidak terkontrol (Patil dan R.Mali, 2017).

b. *Matrix-type*



Gambar 2. 3 Bagian *Matrix-type* transdermal *patch* (Patil dan R.Mali, 2017).

Matrix-type transdermal patch memiliki lapisan obat dari matriks semisolid yang disisipkan kedalam *backing layer* kedap air (Dhiman dkk., 2011). Pada *matrix-type transdermal patch*, reservoir yang mengandung bahan aktif obat dibuat dengan cara mendispersikan obat dalam polimer hidrofilik atau lipofilik ataupun kombinasi keduanya. Setelah terbentuknya campuran antara bahan aktif

obat dan polimer, lalu campuran tersebut dicetak dengan luas permukaan dan ketebalan yang ditentukan (Sachan dan Bajpai, 2013).

Reservoir obat juga dapat dibentuk dengan melarutkan obat dan polimer dalam pelarut umum diikuti oleh penguapan pelarut dalam cetakan pada suhu tinggi atau di bawah vakum (Patil dan R.Mali, 2017). Pada pasaran saat ini, *patch* transdermal dengan tipe matriks menjadi pilihan yang sering digunakan dikarenakan *matrix-type* ini bisa membentuk sediaan *patch* yang elegan dan tipis dan proses pembuatan yang sederhana, cepat dan murah. Selain itu pada tipe matriks ini, pelepasan obat tidak dikendalikan oleh membran sehingga terjadinya *dumping* bahan aktif obat tidak terjadi (Saroha dkk., 2011)

2.2.4 Komponen Sediaan *Transdermal Patch*

Komponen *transdermal patch* terdiri dari : bahan aktif obat, *release liner*, *adhesive*, polimer matriks, *permeation enhancers*, *backing patch*, dan bahan tambahan lainnya seperti *plasticizers*, ataupun pelarut (Dhiman dkk., 2011).

a. Bahan Aktif Obat

Syarat yang harus dimiliki oleh bahan aktif obat agar dapat diberikan secara transdermal yaitu: obat memiliki berat molekul ≤ 500 dalton, bahan tidak mengiritasi kulit dan tidak menyebabkan alergi pada kulit, indeks terapi rendah, memiliki oral bioavailabilitas yang rendah, nilai koefisien partisi (Log P) antara 1-4, memiliki waktu paruh ($t_{1/2}$) ≤ 10 jam, mampu larut dalam pelarut air dan memiliki pH 5-9 (Dhiman dkk., 2011).

Pada simvastatin sendiri, termasuk kelas II sistem klasifikasi *Biopharmaceutics* dan memiliki kelarutan air yang buruk ($6,3 \mu\text{g} / \text{ml}$, pH 1-7, pada 25°C), sehingga menunjukkan tingkat disolusi penyerapan terbatas. Selain itu, memiliki kelarutan lambat di saluran gastro-intestinal ditambah dengan mengalami *first-pass metabolism*, sekitar 95% dari dosis oral diekskresikan dalam feses. Selain itu, simvastatin memiliki berat molekul 418,566, nilai log p 4,7, titik leleh $135-138^\circ \text{C}$, dan waktu paruh 2 jam, membuat obat ini menjadi kandidat yang cocok untuk penghantaran transdermal (Parhi dan Suresh, 2016).

b. *Release Liner*

Release liner berfungsi untuk mencegah hilangnya kandungan obat dari *reservoir* dan mencegah sediaan terkontaminasi lingkungan luar. Oleh karena itu, *liner* ini lebih dianggap sebagai bagian dari bahan kemasan utama daripada bagian dari bentuk sediaan obat (Saroja dkk., 2011).

c. *Adhesive*

Adhesive merupakan perekat yang berfungsi untuk mempertahankan sediaan *patch* agar tetap melekat dengan kulit dan mempertahankan kontak antara obat dan kulit (Sachan dan Bajpai, 2013). *Adhesive* sendiri harus memenuhi beberapa kriteria yaitu: tidak mengiritasi atau menyebabkan ketidakseimbangan pada flora kulit normal selama waktu kontak dengan kulit, sebaiknya melekat pada kulit secara kuat selama interval pemberian dosis tanpa posisi yang terganggu oleh aktivitas seperti mandi, olahraga, dll (Patil dan R.Mali, 2017).

d. Polimer Matriks

Polimer berfungsi untuk mengontrol pelepasan obat dari matriks (Dhiman dkk., 2011). Pertimbangan untuk pemilihan polimer dalam sistem pengiriman transdermal yaitu: harus stabil dan kompatibel dengan bahan tambahan lainnya maupun bahan aktif obat, tersedia dan diproduksi untuk formulasi yang diinginkan, sifat-sifat polimer harus sedemikian rupa sehingga obat dapat dengan mudah menyebar, sebaiknya memberikan pelepasan obat yang konsisten (Sachan dan Bajpai, 2013).

e. *Permeation Enhancers*

Permeation enhancers merupakan bahan tambahan yang berfungsi untuk meningkatkan permeabilitas stratum korneum sehingga mampu mencapai tingkat terapeutik, dari peningkatan penetrasi obat, mampu berinteraksi dengan komponen struktural stratum korneum yaitu protein atau lipid (Saroja dkk., 2011).

f. *Backing Patch*

Backing harus bersifat fleksibel dan membentuk ikatan yang baik pada *reservoir* obat, yang berfungsi melindungi *reservoir* obat dari paparan kontaminan dan lingkungan luar (Patil dan R.Mali, 2017).

2.3 Dispersi Padat

Dispersi padat adalah suatu metode yang berfungsi untuk meningkatkan kelarutan dari bahan aktif obat. Pada dispersi padat, bahan aktif simvastatin didispersikan kedalam matriks inert (Bolourchiana dkk., 2013). Dilakukannya metode dispersi padat ini akan meningkatkan kelarutan dari simvastatin dan diharapkan akan memberikan efek terapi yang maksimal.

Kelebihan dari metode dispersi padat adalah mampu memperkecil ukuran partikel obat, meningkatkan keterbasahan obat, meningkatkan porositas partikel obat. Kekurangan metode dispersi padat adalah rentan mengalami rekristalisasi karena proses presipitasinya menghasilkan partikel amorf. Partikel amorf akan berusaha mencapai stabilitasnya dengan rekristalisasi (Vasconcelos dkk., 2007).

2.4 Metode Pembuatan Matriks Film

Metode *solvent casting* ini merupakan metode yang paling umum digunakan diindustri. Bahan aktif obat dan bahan tambahan lainnya dilarutkan menggunakan pelarut yang sama, lalu kedua campuran dijadikan menjadi satu. Apabila ada udara yang terperangkap, bisa dihilangkan menggunakan vakum. Setelah itu larutan yang dihasilkan bisa dicetak sebagai dengan ketebalan tertentu, apabila sudah kering dan membentuk film, maka lembaran film bisa dipotong potong sesuai ukuran yang diinginkan (Verma dkk., 2014).

Keuntungan dari metode *solvent casting* ini yaitu keseragaman ketebalan yang lebih baik dan menghasilkan film yang lebih jernih, film yang dihasilkan memiliki fleksibilitas dan sifat fisik yang lebih baik. Ketebalan film yang mampu dikontrol dan disukai, biasanya 12-100 μm . Kekurangannya sendiri yaitu polimer harus larut dalam pelarut atau air yang mudah menguap (Garg dan Sharma, 2011).

2.5 Pelepasan Obat

Pada sediaan transdermal, absorpsi melalui kulit atau sering disebut absorpsi perkutan terdiri dari proses disolusi obat dalam pembawanya, pelepasan obat yang terlarut dari pembawanya ke permukaan kulit, selanjutnya masuknya

obat ke lapisan lapisan kulit atau proses penetrasi (Sinko, 2011). Pada sediaan dengan penghantaran transdermal, maka akan terjadi proses pelepasan bahan aktif obat terhadap pembawa atau polimernya, yang kemudian berdifusi menuju lapisan kulit seperti epidermis dan dermis (Sinko, 2011).

Pada kondisi tertentu, beberapa obat harus dikombinasikan dengan zat-zat, seperti alkohol, yang meningkatkan kemampuannya untuk menembus kulit agar dapat masuk di sirkulasi sistemik. Molekul obat yang bersentuhan dengan permukaan kulit dapat menembus dengan tiga jalur potensial, yaitu melalui saluran keringat, melalui folikel rambut dan kelenjar *sebaceous* atau langsung melintasi stratum korneum (Singh dan Gautam, 2014). Ada beberapa faktor yang mempengaruhi bioavailabilitas obat melalui rute transdermal yaitu (Shingade dkk., 2012):

a. Hidrasi kulit

Dalam kontak dengan air, permeabilitas kulit meningkat secara signifikan. Hidrasi adalah faktor terpenting yang meningkatkan permeasi kulit. Jadi penggunaan humektan dilakukan dalam pengiriman transdermal.

b. Suhu dan pH

Masuknya obat meningkat sepuluh kali lipat dengan variasi suhu. Koefisien difusi berkurang ketika suhu turun. Asam lemah dan basa lemah terdisosiasi tergantung pada nilai pH dan pKa atau pKb. Proporsi obat yang tidak dikelompokkan menentukan konsentrasi obat dalam kulit. Dengan demikian, suhu dan pH adalah faktor penting yang mempengaruhi penetrasi obat.

c. Koefisien difusi

Penetrasi obat tergantung pada koefisien difusi obat. Pada suhu konstan, koefisien difusi obat tergantung pada sifat obat, media difusi dan interaksi antara bahan aktif obat dan bahan tambahannya.

d. Konsentrasi obat

Fluks sebanding dengan gradien konsentrasi, dan mampu melintasi penghalang dan gradient, jadi konsentrasi obat yang tinggi akan mempengaruhi bioavailabilitas dan jumlah obat yang mampu berpenetrasi.

e. Ukuran dan bentuk molekul

Penyerapan obat berbanding terbalik dengan berat molekul, apabila molekul lebih kecil maka mampu menembus lebih cepat daripada molekul dengan ukuran yang besar.

f. Kondisi kulit

Asam dan alkali, banyak pelarut seperti kloroform, metanol merusak sementara sel-sel kulit dan meningkatkan penetrasi. Senyawa senyawa seperti kloroform atau methanol mampu menggeser sel sel di stratum korneum sehingga obat mampu masuk dengan mudah.

g. Usia kulit

Kulit remaja atau anak anak lebih bersifat permeabel daripada kulit orang lanjut usia. Anak-anak lebih sensitif untuk penyerapan obat. Dengan demikian, usia kulit adalah salah satu faktor yang mempengaruhi penetrasi obat dalam sediaan transdermal.

h. Bagian Kulit pada Tubuh

Ketebalan kulit akan mempengaruhi sifat stratum korneum dan kepadatan pelengkap bervariasi dari satu lokasi ke lokasi tubuh lainnya. Faktor-faktor ini mampu mempengaruhi penetrasi secara signifikan.

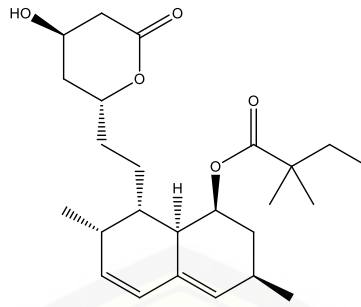
i. Metabolisme kulit

Kulit memetabolisme steroid, hormon, karsinogen kimia dan beberapa jenis obat. Jadi metabolisme kulit menentukan kemanjuran obat yang meresap melalui kulit.

2.6 Tinjauan Bahan Penelitian

2.6.1 Simvastatin

Simvastatin merupakan suatu obat golongan statin yang banyak digunakan untuk menurunkan kadar konsentrasi kolesterol LDL atau biasa disebut antidislipidemia (Kasiman dkk., 2017). Struktur dari bahan aktif simvastatin adalah sebagai berikut :



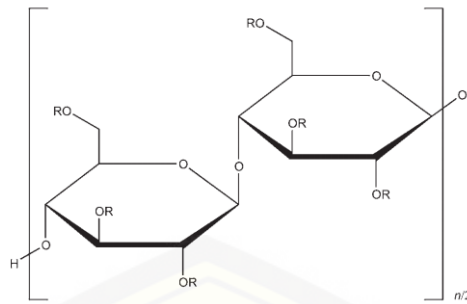
Gambar 2. 4 Struktur Kimia Simvastatin (Rowe dkk., 2009).

. Mekanisme kerja dari simvastatin sendiri yaitu menghambat *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A* (HMG-CoA) reduktase yang berperan pada sintesis kolesterol (BNF, 2009). Simvastatin memiliki kelarutan yang tinggi dalam metanol dan etanol (>350mg/ml) (El-say dkk., 2014).

Simvastatin termasuk kelas II sistem klasifikasi *Biopharmaceutics* dan memiliki kelarutan air yang buruk (6,3 $\mu\text{g} / \text{ml}$, pH 1-7, pada 25 ° C), sehingga menunjukkan tingkat disolusi penyerapan terbatas. Selain itu, memiliki kelarutan lambat di saluran gastro-intestinal ditambah dengan mengalami *first-pass metabolism*, sekitar 95% dari dosis oral diekskresikan dalam feses. Selain itu, simvastatin memiliki berat molekul 418,566, nilai log p 4,7, titik leleh 135-138 ° C, dan waktu paruh 2 jam, membuat obat ini menjadi kandidat yang cocok untuk penghantaran transdermal (Parhi dan Suresh, 2016). Dosis dari simvastatin secara per oral yaitu 10-40 mg setiap harinya, sedangkan pada sediaan transdermal digunakan dosis sebesar 10 mg (Rao dkk., 2010).

2.5.2 *Hydroxypropyl Methylcellulose* (HPMC)

Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC) atau *hypromellose* adalah selulosa yang sebagian *O-methylated* dan *O-(hydroxypropopated)*. Dikenal karena sifat pembentuk film yang baik dan memiliki kompatibilitas yang baik dengan hampir semua bahan aktif obat. HPMC biasa digunakan untuk membentuk film transparan yang fleksibel. (Nagar dkk., 2011).

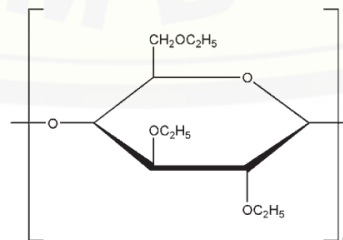


Gambar 2. 5 Struktur Kimia HPMC (Rowe dkk., 2009)

HPMC larut dalam air dingin, mampu membentuk larutan koloid yang kental dan praktis tidak larut dalam air panas, kloroform, etanol (95%), dan eter, tetapi larut dalam campuran etanol dan diklorometana, campuran metanol dan diklorometana, dan campuran air dan alkohol. Tingkat-tingkat tertentu dari HPMC larut dalam larutan-larutan aseton encer, campuran dari diklorometana dan propan-2-ol, dan pelarut organik lainnya (Rowe dkk., 2009). Pada konsentrasi 2–20% b / b biasanya digunakan untuk solusi pembentukan film pada tablet lapisan-film. HPMC memiliki sifat tidak toksik dan tidak mengiritasi kulit, stabil pada pH 3-11 dan tahan terhadap panas (Rowe dkk., 2009).

2.5.3 *Etyl Cellulose (EC)*

Penggunaan *etyl cellulose* (EC) tidak mengiritasi kulit dan kompatibel dengan banyak bahan aktif obat, selain itu juga mampu membentuk *barrier* film yang baik pada sediaan transdermal *patch* (Sanap dkk., 2008). EC sendiri merupakan polimer yang memiliki rantai panjang unit *b-anhidroglucose* yang disatukan oleh hubungan asetal.

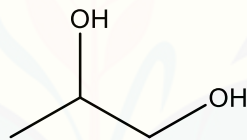


Gambar 2. 6 Struktur Kimia etyl cellulose (EC) (Rowe dkk., 2009)

Tingkat etilselulosa dengan viskositas tinggi cenderung menghasilkan film yang lebih kuat dan lebih tahan lama (Rowe dkk., 2009). Film dengan polimer etilselulosa dapat dimodifikasi untuk mengubah kelarutannya, dengan penambahan HPMC atau *plasticizer* lainnya (Rowe dkk., 2009). EC sendiri merupakan polimer yang banyak digunakan pada formulasi sediaan oral ataupun topikal. Etil selulosa bersifat tidak larut dalam propilen glikol, air dan gliserin, tetapi mudah larut dalam metilasetat, kloroform, campuran hidrokarbon dengan etanol (95%) dan kloroform (Rowe dkk., 2009).

2.3.4 Propilen Glikol (PG)

Pada penelitian kali ini Propilen glikol digunakan sebagai *penetration enhacer* pada sediaan transdermal *patch*. Propilen glikol telah banyak digunakan sebagai pelarut, ekstraktan, dan pengawet dalam berbagai formulasi farmasi parenteral dan nonparenteral.

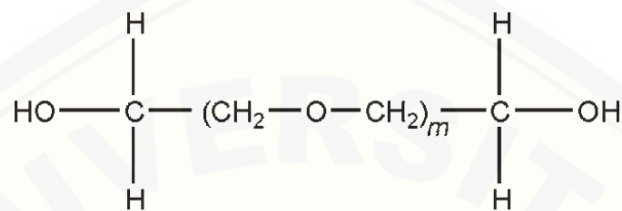


Gambar 2. 7 Struktur kimia propilen glikol (Rowe dkk., 2009).

Polimer adalah pelarut umum yang lebih baik daripada gliserin dan melarutkan berbagai macam bahan, seperti kortikosteroid, fenol, obat sulfa, barbiturat, vitamin (A dan D), sebagian besar alkaloid, dan banyak anestesi lokal (Rowe dkk., 2009). Propilen glikol juga digunakan dalam kosmetik dan dalam industri makanan sebagai pembawa pengemulsi dan sebagai pembawa untuk rasa dalam preferensi untuk etanol, karena kurangnya volatilitas memberikan rasa yang lebih seragam. Propilen glikol juga lebih aman dibandingkan dengan glikol lainnya dan lebih tidak mengiritasi dibandingkan dengan gliserin. (Rowe dkk., 2009).

2.3.5 Polietilen Glikol (PEG)

Polietilen glikol (PEG) banyak digunakan dalam berbagai formulasi farmasi, termasuk sediaan parenteral, topikal, oftalmikus, oral, dan rectal. Polietilen glikol adalah zat hidrofilik yang stabil dan pada dasarnya tidak mengiritasi kulit.



Gambar 2. 8 Struktur kimia PEG (Rowe dkk., 2009).

Polietilen glikol yang berbentuk cair (200-600) tidak berwarna atau biasanya sedikit berwarna kuning dan bening, dan cairan PEG bersifat kental, PEG memiliki sedikit bau yang khas dan sedikit rasa pahit, sedangkan PEG yang padat memiliki karakteristik berwarna putih, berbentuk seperti pasta (Rowe dkk., 2009). Propilen glikol telah banyak digunakan dalam matriks polimer yang dapat terbiodegradasi yang digunakan dalam sistem pelepasan terkontrol. Semua jenis propiletilen glikol tepat larut dalam proporsi tertentu dengan air. PEG yang berbentuk cair larut dalam aseton, alcohol, benzene, gliserin dan glikol, sedangkan PEG yang berbentuk padat larut dalam aseton, diklorometana, etanol 95% dan methanol (Rowe dkk., 2009). Pada penelitian sediaan transdermal film sendiri, pelepasan bahan aktif obat akan meningkat dengan peningkatan proporsi dari konsentrasi PEG 400 (Nair dkk., 2013).

2.7 Rancangan Formula Desain Faktorial

Desain faktorial adalah suatu metode yang bertujuan untuk memberikan hasil akhir atau penyimpulan ataupun pengevaluasi bersifat objektif dari faktor yang mampu memberikan pengaruh terhadap sediaan obat. Desain faktorial sendiri diterapkan apabila kondisi penelitian memiliki faktor yang mampu memberikan efek dengan sifat berbeda (Bolton, 1990).

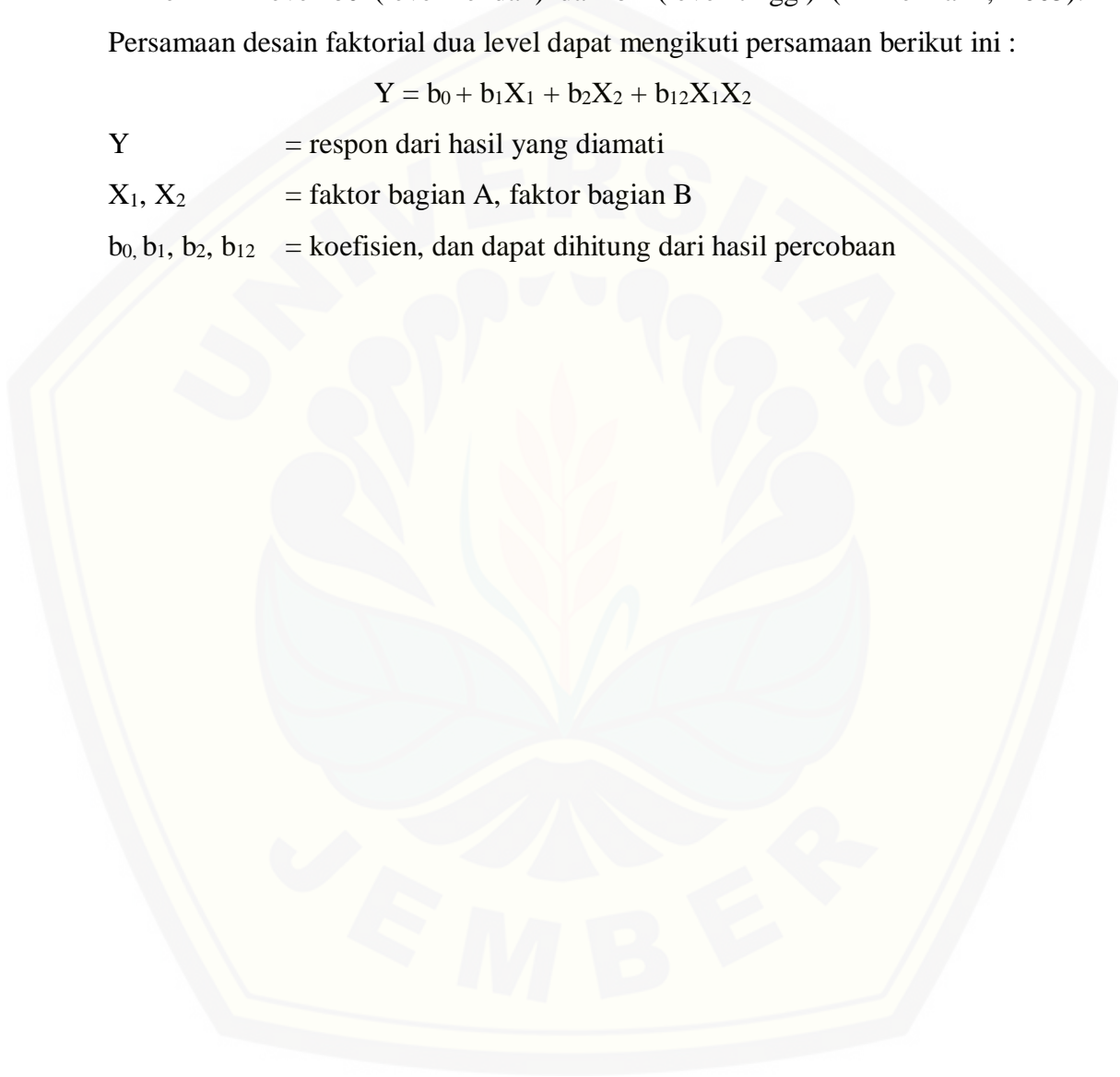
Desain faktorial akan menyajikan hubungan dari variabel respon dan variabel bebas dengan aplikasi persamaan regresi. Desain faktorial dua level yaitu ada dua faktor dimana memiliki dua level yang berbeda (misalkan faktor A dan B) di mana faktor A memiliki level a_0 (level rendah) dan a_1 (level tinggi), dan faktor B memiliki level b_0 (level rendah) dan b_1 (level tinggi) (Hinkelmann, 2005). Persamaan desain faktorial dua level dapat mengikuti persamaan berikut ini :

$$Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_{12}X_1X_2$$

Y = respon dari hasil yang diamati

X_1, X_2 = faktor bagian A, faktor bagian B

b_0, b_1, b_2, b_{12} = koefisien, dan dapat dihitung dari hasil percobaan



BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan yaitu penelitian eksperimental laboratorik dengan menggunakan rancangan formula desain factorial. Pada penelitian kali ini tahap penelitian yang dilakukan yaitu : 1. Pembuatan larutan campuran dan proses pengadukan bahan; 2. Pencetakan *Transdermal Film*; 3. Proses pengeringan; 4. Proses pengujian sediaan; 5. Penentuan formula optimum; 6. Proses uji penetrasi formula optimum; 7. Analisis data. Langkah kerja secara skematis dapat dilihat pada Gambar 3.1

3.2 Alat dan Bahan

3.2.1 Alat

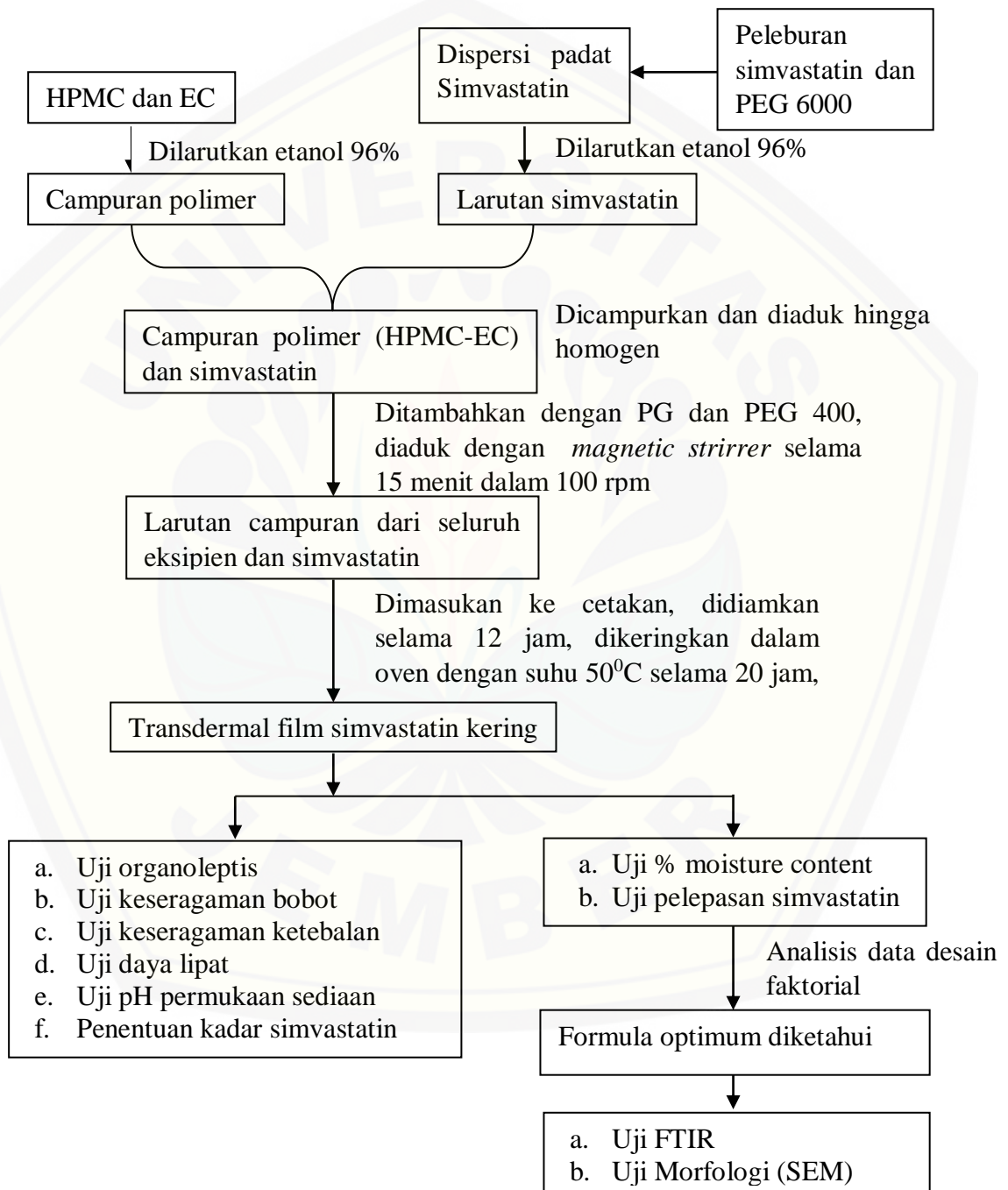
Pada penelitian ini, alat-alat yang digunakan adalah : FTIR (ATr), alat uji disolusi tipe dayung (Phameq), timbangan analitik digital (Adventure Ohaus), oven (memmert), pH meter (Elemetron), jangka sorong, *moisture analyzer* (Adam Equipment), *Software Design Expert trial* 10.0.0 dan alat alat gelas.

3.2.2 Bahan

Pada penelitian ini, bahan yang digunakan yaitu simvastatin (diperoleh dari PT. Kimia Farma), HPMC (Bratachem), Etil Selulosa (EC) (diperoleh dari PT. Dexa Medica), propilen glikol (PG) (diperoleh dari PT. Brataco Chemika), PEG 400 (diperoleh dari PT. Brataco Chemika), PEG 6000 (diperoleh dari PT. Brataco Chemika), etanol (diperoleh dari PT. Brataco Chemika), KH_2PO_4 (diperoleh dari PT. Brataco Chemika), Na_2PO_4 (diperoleh dari PT. Brataco Chemika), NaOH (diperoleh dari PT. Brataco Chemika), HCl (diperoleh dari PT. Brataco Chemika), NaCl (diperoleh dari PT. Brataco Chemika), dan Aquadestilata.

3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Lokasi penelitian berada di Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi dan Laboratorium Kimia Fakultas Farmasi Universitas Jember, Jember. Penelitian dilakukan pada Bulan Januari-Juni 2019.



Gambar 3. 1 Skema penelitian

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Formula

Pada penelitian kali ini, digunakan metode desain faktorial untuk menentukan formulasi optimum dari *transdermal film* simvastatin. Penelitian ini, menggunakan empat rancangan formulasi, dimana variable terikat Y dan variable bebas X. Variabel terikat dari penelitian merupakan respon dari uji pelepasan *transdermal film* simvastatin (Y_1) dan % *moisture content* (Y_2), sedangkan variabel bebas terdiri dari jumlah polimer hidrofilik HPMC (X_A) dan jumlah polimer hidrofobik EC (X_B).

Aras atau level dau faktor polimer HPMC dan EC ditentukan berdasarkan rancangan desain faktorial. Berikut adalah susunan aras faktor berdasarkan desain faktorial (Limpongsa dan Umprayn, 2008) :

Tabel 3. 1 Susunan aras faktor berdasarkan desain faktorial

Faktor	Aras tinggi (+1)	Aras rendah (-1)
HPMC	214 mg	54 mg
EC	120 mg	13,5 mg

Jumlah seperti ditabel atas, dimasukan pada rancangan formula berdasarkan desain faktorial seperti pada tabel dibawah ini :

Tabel 3. 2 Rancangan percobaan berdasarkan desain faktorial

Percobaan Formula	Faktor A (HPMC)	Faktor B (EC)	Interaksi A dan B
(1)	-1	-1	+1
a	+1	-1	-1
b	-1	+1	-1
ab	+1	+1	+1

Pada penelitian ini dosis simvastatin pada sediaan transdermal film ini sebesar 10 mg berperan sebagai variabel terkontrol. Susunan formulasi dalam satu cetakan yang terdiri dari 4 sediaan dengan ukuran diameter 4 cm *transdermal film* dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

Tabel 3. 3 Susunan formulasi dalam satu sediaan transdermal film simvastatin

Bahan	Formula				Fungsi Bahan
	F(1)	Fa	Fb	Fab	
Dispersi Padat Simvastatin	45,88 mg*	45,88 mg*	45,88 mg*	45,88 mg*	Bahan aktif
HPMC	120 mg	214 mg	120 mg	214 mg	Polimer hidrofilik
EC	13,5 mg	13,5 mg	54 mg	54 mg	Polimer hidrofobik
PG	30 mg	30 mg	30 mg	30 mg	<i>Penetration Enhacer</i>
PEG 400	30 mg	30 mg	30 mg	30 mg	<i>Plastizier</i>

*) Dispersi padat simvastatin setara dengan 10 mg simvastatin.

3.4.2 Pembuatan Dispersi Padat Simvastatin

Pembuatan dispersi padat simvastatin dilakukan dengan metode peleburan dengan perbandingan Simvastatin dan PEG 6000 1:3 (Lette dkk., 2010). PEG 6000 yang sudah ditimbang dilebur dalam *waterbath* pada suhu 70 °C, kemudian ditambah dengan sejumlah bahan aktif simvastatin. Setelah itu, campuran didinginkan menggunakan *icebath* supaya padat lalu disimpan dalam desikator selama 24 jam. Tahap selanjutnya yaitu menggerus campuran simvastatin – PEG 6000 dan diayak menggunakan ayakan no 80.

3.4.3 Pengujian FTIR Dispersi Padat Simvastatin

Pada pengujian kali ini, digunakan simvastatin murni dan dispersi padat simvastatin dibaca pada panjang gelombang 4000-400 cm^{-1} . Pengujian ini dilakukan bertujuan untuk mengetahui ada tidaknya interaksi yang terjadi antara simvastatin dengan PEG 6000. Hasil dari pengujian akan terbentuk pita serapan,

jika hasil pita serapan tidak terjadi perbedaan yang tajam pada simvastatin dan disperse padat simvastatin, maka dapat dikatakan jika tidak ada interaksi antara simvastatin dan PEG 6000 (Lettre dkk., 2010).

3.4.4 Uji Kelarutan Dispersi Padat Simvastatin

Simvastatin murni dan dispersi padat ditimbang setara dengan 4 mg simvastatin. Keduanya dilarutkan dengan cara diultrasonik selama 5 menit dalam labu ukur 25 ml dan diencerkan 1 ml dalam 10 ml. Masing-masing diukur absorbansinya menggunakan spektrofotometer UV Vis pada panjang gelombang 239 nm dan dilakukan replikasi sebanyak tiga kali.

3.4.5 Uji Kesetaraan Kandungan Simvastatin Pada Dispersi Padat

- a. Pembuatan Larutan Dapar Fosfat Salin pH $7,4\pm 0,05$ mengandung Na Lauril Sulfat 0,5%

Dapar fosfat salin pH $7,4\pm 0,05$ yang mengandung Na Lauril Sulfat 0,5% dibuat dengan melarutkan 1,44 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, 0,27 g NaH_2PO_4 , 8 g NaCl, 0,2 g KCl dan 0,5 % Na Lauril Sulfat atau setara dengan 5 gram Na Lauril Sulfat dalam 1000 ml aquades. Setelah itu dilakukan pengecekan pH $7,4\pm 0,05$.

- b. Pembuatan Kurva Kalibrasi

Larutan induk I yaitu 250 ppm dari 25 mg simvastatin dilarutkan dalam dapar fosfat salin pH $7,4\pm 0,05$ mengandung Na Lauril Sulfat 0,5% hingga 100 ml dan larutan induk II yaitu 300 ppm dari 30 mg simvastatin dilarutkan dalam larutan dapar hingga 100 ml. Larutan induk I diencerkan menjadi 5 ppm, 7,5 ppm, dan 10 ppm, sedangkan larutan induk II diencerkan menjadi 12 ppm dan 15 ppm. Kemudian dicari panjang gelombang maksimum dengan larutan konsentrasi 10 ppm menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Menurut literatur, panjang gelombang maksimum simvastatin adalah 238 nm. Kelima konsentrasi tersebut diukur absorbansinya dan dibuat kurva kalibrasinya (Evane dkk., 2012).

c. Pengujian Kesetaraan kandungan Simvastatin dalam Dispersi Padat

Uji kesetaraan kandungan dispersi padat simvastatin dilakukan dengan cara menimbang 100 mg dispersi padat simvastatin yang setara dengan 25 mg simvastatin lalu dilarutkan dalam 100 ml dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ mengandung Na Lauril Sulfat 0,5% sehingga terbentuk konsentrasi 250 ppm, kemudian diencerkan menjadi 10 ppm, sampel direplikasi sebanyak 3 kali. Setelah itu dilakukan pengukuran absorbansi menggunakan spektrofotometri UV Vis pada panjang gelombang maksimum.

3.4.6 Pembuatan *Transdermal Film* Simvastatin

Simvastatin dilarutkan dengan 10 mL pelarut etanol 96%, sedangkan polimer HPMC dikembangkan dalam 30 mL aquadest dan EC juga dilarutkan dalam 10 mL etanol 96%. Setelah itu HPMC dan EC dicampur hingga homogen, lalu ditambahkan dengan propilenglikol dan polietilen glikol dan diaduk. Setelah itu campuran di aduk menggunakan *magnetic stirrer* selama 15 menit dalam 50 rpm, apabila campuran larutan tersebut sudah tercampur homogeny, lalu dituang dalam cetakan dan didiamkan selama 12 jam pada suhu ruangan, selanjutnya film dikeringkan pada oven dengan suhu 50° C dalam 20 jam. Apabila film sudah kering, maka dapat dikeluarkan dari cetakan.

3.4.7 Pengujian Organoleptis

Pengujian organoleptis ini meliputi pengujian warna, bau, dan bentuk permukaan dari sediaan transdermal film yang telah dihasilkan.

3.4.8 Pengujian Ketebalan *Film*

Ketebalan dari film diukur dengan menggunakan *electronic vernier calliper*, dengan hitungan paling sedikit 0,01mm, *dial gauge*, atau *screw gauge*, pada penelitian ini digunakan jangka sorong untuk menghitung ketebalan dari film. Ketebalan diukur pada 3 titik berbeda pada film dengan menggunakan jangka sorong (Jagdale dkk., 2015).

3.4.9 Pengujian Keseragaman Bobot

Film secara acak dipilih untuk dievaluasi dengan menimbang masing-masing film sebanyak tiga film yang dipilih secara acak dari setiap formulasi yang disiapkan. Berat rata-rata, CV dan standar deviasi untuk setiap formulasi film dihitung dan dicatat (Saoji dkk., 2015).

3.4.10 Pengujian Ketahanan Lipat

Pengujian ini dinunjukkan kelenturan dari film. Daya tahan lipatan dievaluasi dengan cara melipat strip film kecil berulang kali di lokasi yang sama hingga 300 kali. Nilai daya tahan lipat biasanya digambarkan sebagai berapa kali sebuah film dapat dilipat di lokasi yang sama sebelum pecah. Pada pengujian kali ini dilakukan 3 kali replikasi (Patil dan R.Mali, 2017).

3.4.11 Pengujian pH Permukaan *Film*

PH permukaan *transdermal film* ditentukan bertujuan untuk mengetahui berapa pH permukaan dari film yang mampu mempengaruhi proses penetrasi obat (Shingade dkk., 2012). *Film* dibiarkan mengalami *swelling* dengan tetap kontak dengan 5 ml *aquabidest* selama 1 jam pada suhu kamar. Pengujian ini diukur menggunakan pH meter, dengan elektroda dipasangkan pada permukaan film yang telah mengembang. pH yang baik untuk kulit agar tidak mengiritasi yaitu sekitar 4.5-6.5 (Bharkatiya dkk., 2010).

3.4.12 Uji Keseragaman Kadar Simvastatin pada sediaan *Transdermal Film*

- a. Pembuatan Dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ yang mengandung Na Lauril Sulfat 0,5%

Dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ yang mengandung Na Lauril Sulfat 0,5% dibuat dengan melarutkan 1,44 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, 0,27 g NaH_2PO_4 , 8 g NaCl, 0,2 g KCl dan 0,5 % Na Lauril Sulfat atau setara dengan 5 gram Na Lauril Sulfat dalam 1000 ml aquades. Setelah itu dilakukan pengecekan pH $7,4 \pm 0,05$ (Octavia dkk., 2015).

b. Pembuatan Kurva Kalibrasi

Larutan induk I yaitu 250 ppm dari 25 mg simvastatin dilarutkan dalam dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ mengandung Na Lauril Sulfat 0,5% hingga 100 ml dan larutan induk II yaitu 300 ppm dari 30 mg simvastatin dilarutkan dalam larutan dapar hingga 100 ml. Larutan induk I diencerkan menjadi 5 ppm, 7,5 ppm, dan 10 ppm, sedangkan larutan induk II diencerkan menjadi 12 ppm dan 15 ppm. Kemudian dicari panjang gelombang maksimum dengan larutan konsentrasi 10 ppm menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Menurut literatur, panjang gelombang maksimum simvastatin adalah 238 nm. Kelima konsentrasi tersebut diukur absorbansinya dan dibuat kurva kalibrasinya (Evane dkk., 2012).

c. Uji kadar simvastatin pada sediaan *transdermal film*

Pengujian kadar dari simvastatin pada transdermal film, dilakukan dengan cara melarutkan transdermal film dalam dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ mengandung Na Lauril Sulfat 0,5%. Untuk mengukur kadar simvastatin di dalam film transdermal, dibutuhkan 3 replikasi film untuk tiap formula dan dicampurkan ke dalam dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ mengandung Na Lauril Sulfat 0,5% sebanyak 100 ml, lalu campuran tersebut di aduk menggunakan *magnetic stirrer* selama 24 jam agar larutan menjadi homogen, selanjutnya larutan disaring (Evane dkk., 2012). Setelah itu dilakukan pengukuran absorbansi menggunakan spektrofotometer UV-Vis dan panjang gelombang maksimum. Blanko yang digunakan adalah dapar fosfat pH $\pm 7,0$. Rentang yang mampu diterima pada pengujian *recovery* ini dengan konsentrasi analit 10 ppm yaitu 80-110% dan nilai CV kurang dari 7,3% (Huber, 2007). Pengujian ini terdiri dari tiga kali replikasi, sedangkan persen *recovery* mampu dihitung dengan persamaan sebagai berikut.

$$\% \text{ Recovery} = \frac{\text{Kadar percobaan}}{\text{Kadar teoritis}} \times 100\%$$

3.4.13 Pengujian % *Moisture Content*

Pengukuran nilai moisture content berfungsi untuk menunjukkan nilai kandungan air dalam sediaan patch, yang mampu mempengaruhi stabilitas dari

sediaan. Pada pengujian ini digunakan alat *Moisture Analyzer* pada suhu 100°C. Patch yang digunakan berjumlah 4, sesuai dengan formula masing masing, dan diukur untuk mendapatkan nilai berat awal. Nilai moisture content yang dapat diterima yaitu < 10% (Jamakandi dkk., 2009).

$$\text{Persentase Moisture Content} = \frac{\text{Berat awal} - \text{Berat akhir}}{\text{Berat akhir}} \times 100$$

3.4.14 Uji Pelepasan Simvastatin *In-Vitro*

Pada uji pelepasan ini, digunakan alat uji disolusi tipe dayung dengan sel difusi. Media yang digunakan adalah dapar fosfat salin pH 7,4±0,05 mengandung Na Lauril Sulfat 0,5% dengan volume 500 ml dan suhu 37 ± 0,5 °C. Uji ini dilakukan pada suhu 37 ± 0,5°C dengan kecepatan 50 rpm. Penyiapan sediaan *patch* transdermal simvastatin dilakukan dengan dimasukkannya patch ke tengah cakram bagian bawah kemudian ditutup dengan karet dan cakram bagian atas menggunakan baut. Sampel diambil 5 mL pada setiap interval dalam waktu (0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, dan 360). Jarak *paddle* diatur ± 2 cm dari ujung cakram dengan putaran 50 rpm. Setelah itu larutan diganti dengan medium pada volume yang sama. Setelah itu sampel disaring dan absorbansi diukur pada panjang gelombang 238 nm untuk Simvastatin terhadap blanko menggunakan spektrofotometer UV (Evane, 2012). Setelah itu, dibuat kurva jumlah obat yang terlepas per satuan luas terhadap akar waktu hingga mencapai kondisi tunak. Nilai *slope* yang dihasilkan dari kurva tersebut menunjukkan nilai *flux* pelepasan obat.

3.4.15 Uji Morfologi Permukaan Patch

Pada pengujian morfologi ini, menggunakan Scanning Electron Microscopy (SEM) yang bertujuan untuk mengetahui morfologi dari permukaan patch dan melihat sebaran bahan aktif pada sediaan (De dkk., 2011).

3.4.16 Pengujian FTIR *Patch* Simvastatin

Pada pengujian ini dilakukan bermaksud untuk mengetahui apakah ada interaksi antara polimer dengan simvastatin. Pengujian FTIR dilakukan untuk mengetahui ada tidaknya perubahan gugus fungsi pada bahan aktif simvastatin yang mampu mempengaruhi keefektifitasannya. Pengujian FTIR dilakukan menggunakan bahan aktif simvastatin murni dan campuran simvastatin dengan eksipien lain dalam cairan film pada bilangan gelombang $4000-600\text{ cm}^{-1}$ (Anisree dkk., 2012).



BAB 5. KESIMPULAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa:

1. Penggunaan kombinasi EC dan HPMC mampu menghasilkan sediaan *patch* transdermal simvastatin memenuhi kriteria % *moisture content* dan laju pelepasan yang baik. Penggunaan EC sebagai polimer hidrofobik terbukti mampu menurunkan nilai % *moisture content* dan *flux* pelepasan, sedangkan HPMC mampu meningkatkan nilai % *moisture content* dan menghasilkan *flux* pelepasan yang baik.
2. Formula optimum yang terpilih berdasarkan hasil analisis desain faktorial yaitu FA dengan jumlah EC 13,5 mg dan HPMC 214 mg.
3. Berdasarkan hasil SEM, permukaan sediaan memiliki tekstur yang sedikit kasar. Hasil FTIR menunjukkan bahwa terdapat pergeseran pita spektra tetapi masih dalam rentang syarat sehingga tidak mempengaruhi efek farmakologis simvastatin.

5.2 Saran

1. Perlu dilakukan pengujian penetrasi *patch* transdermal simvastatin menggunakan kulit tikus secara *in vitro*.
2. Perlu dilakukan pengujian secara *in vivo* untuk memastikan efektivitas sediaan *patch* transdermal simvastatin.

DAFTAR PUSTAKA

- Alexander, A., S. Dwivedi, T. K. Giri, Swarnlata Saraf, Shailendra Saraf, dan D. Krishna. 2012. Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 24(5):26–40.
- Anisree, G. S., R. C., J. W. I., dan B. M. Koshy. 2012. Formulation of transdermal drug delivery system of metoprolol tartrate and its evaluation. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 4(10):1939–1942.
- Anod, H. V., N. V. Gupta, D. V Gowda, dan M. Manohar. 2018. Preparation and evaluation of simvastatin transdermal film. *Innovare Academic Sciences*. 10(5):20–23.
- Banakar. 1992. *Pharmaceutical Dissolution Testing*. New York: Marcel Dekker Inc.
- Bharkatiya, M., R. K. Nema, dan M. Bhatnagar. 2010. Designing and characterization of drug free patches for transdermal application. *Internasional Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*. 2(1):35–39.
- Bhaskar, V., R. Prakash, dan N. Devanna. 2015. Formulation and characterisation of simvastatin nanoparticles loaded transdermal patch. 7(7):1084–1093.
- BNF. 2009. *BNF 58*. Edisi 58. BMJ Group and RPS. September.
- Bolourchiana, N., M. M. Mahboobiana, dan S. Dadashzadeha. 2013. The effect of peg molecular weights on dissolution behavior of simvastatin in solid dispersions. *Pharmaceutical Research*. 12:11–20.
- Bolton, S. 1990. *Pharmaceutical Statistics Practical and Clinical Application*. Edisi 3. New York: Marcel Dekker Inc.
- De, P. K., S. Mallick, B. Mukherjee, dan S. Sengupta. 2011. Optimization of in-vitro permeation pattern of ketorolac tromethamine transdermal patches. *Pharmaceutical Research*. 10(2):193–201.

- Dhiman, S., T. G. Singh, dan A. K. Rehni. 2011. Transdermal patches: a recent approach to new drug delivery system. *Internasional Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 3(5):26–34.
- El-say, K., O. Ahmed, B. Aljaeid, A. Zidan, O. Ahmed, B. Aljaeid, dan A. Zidan. 2015. Matrix-type transdermal films to enhance simvastatin ex vivo skin permeability. *Pharmaceutical Development and Technology*. 7450(3):231–345.
- El-say, K., T. Ahmed, S. Badr-eldin, U. Fahmy, H. Aldawsari, A. Osama, dan A. Ahmed. 2014. Enhanced permeation parameters of optimized nanostructured simvastatin transdermal films: ex vivo and in vivo evaluation. *Pharmaceutical Development and Technology*. 7450:1–8.
- Evane, B. 2012. Formulation and evaluation of transdermal drug delivery system of simvastatin. *Pharmacy Research*. 5(2):810–813.
- Evane, B., S. Singh, A. Mishra, dan A. K. Pathak. 2012. Formulation and evaluation of transdermal drug delivery system of simvastatin. *Journal of Pharmacy Research*. 5(2):810–813.
- Garg, G. dan P. Sharma. 2011. A short review on “ a novel approach in oral fast dissolving drug delivery system and their patents ”. *Advances in Biological Research*. 5(6):291–303.
- Geerligs, M. 2010. *Skin Layer Mechanics*. Eindhoven: Technische Universiteit Eindhoven.
- Gungor, A. O., Y. Ozsoy, dan Sevgi. 2012. Novel formulation approaches for dermal and transdermal delivery of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Intechopen Europe*. 43(6):349–440.
- Hinkelmann, K. 2005. *Design and Analysis of Experiments*. Canada: John Wiley & Sons, Inc.
- Huber, L. 2007. *Validation and Qualification in Analytical Laboratories*. Edisi 2. New York: Informa USA, Inc.

- Jagdale, S. C., S. B. Kokate, dan B. S. Kuchekar. 2015. Development and evaluation of matrix type transdermal patches of pravastatin sodium. *American Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*. 2(1):22–37.
- Jamakandi, V. ., J. . Mulla, dan H. . Shlvakumar. 2009. Formulation, characterization, and evaluation of matrix-type transdermal patches of a model antihypertensive drug. *Journal of Pharmaceutics*. 12(2):59–65.
- Kalia, Y. N. dan R. H. G. 2001. Modeling transdermal drug release. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 48(2–3):159–172.
- Kasiman, E., A. Santoso, J. N. E. Putranto, P. Tedjasukmana, R. Suryawan, S. Rifqi, dan Sutomo. 2017. *Panduan Tata Laksana Dislipidemia*. Indonesia: Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI).
- Lette, D. P., D. Mandal, P. K. Ojha, B. C. Nandy, dan L. Kanta. 2010. Effect of carriers on solid dispersions of simvastatin (sim): physico- chemical characterizations and dissolution studies. *Scholar Research Library*. 2(4):47–56.
- Limpongsa, E. dan K. Umprayn. 2008. Preparation and evaluation of diltiazem hydrochloride diffusion-controlled transdermal delivery system. *AAPS PharmSciTech*. 9(2):464–470.
- Nagar, P., I. Chauhan, dan M. Yasir. 2011. Insights into polymers : film formers in mouth dissolving films. *Drug Invention Today*. 201206(12):280–289.
- Nair, R. S., T. N. Ling, M. Saleem, dan A. Shukkoor. 2013. Matrix type transdermal patches of captopril : ex vivo permeation studies through excised rat skin. *JOPR: Journal of Pharmacy Research*. 6(7):774–779.
- Octavia, M. D., A. Halim, dan M. Afrinda. 2015. Karakterisasi kompleks inklusi simvastatin– β -siklodekstrin metoda co-grinding dengan variasi waktu penggilingan. *Jurnal Farmasi Higea*. 7(1)
- Parhi, R. dan P. Suresh. 2016. Formulation optimization and characterization of transdermal film of simvastatin by response surface methodology. *Materials Science & Engineering C*. 58:331–341.

- Patel, D. P., C. M. Setty, G. N. Mistry, S. L. Patel, T. J. Patel, P. C. Mistry, A. K. Rana, P. K. Patel, dan R. S. Mishra. 2009. Development and evaluation of ethyl cellulose-based transdermal films of furosemide for improved in vitro skin permeation. *10(2):2–7*.
- Patel, R. dan M. Patel. 2008. Preparation , characterization , and dissolution behavior of a solid dispersion of simvastatin with polyethylene glycol 4000 and polyvinylpyrrolidone k30. *Journal of Dispersion Science and Technology*. 29(2):193–204.
- Patil, P. A. dan R. R.Mali. 2017. Transdermal drug delivery system-a review. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 6(4):2049–2072.
- Pavia, D. L., G. M. Lampman, G. S. Kriz, dan J. R. Vyvyan. 2009. *Intriduction to Spectroscopy*. Edisi 4. United States of America: Departmen of Chemistry Western Washington University.
- Prabowo, M. H., A. Wibowo, dan L. Fauziyah. 2012. Pengembangan dan validasi metode analisis rifampicin isoniazid-pirazinamid dalam fixed dose combination dengan metode kromatografi lapis tipis-densitometri. *Jurnal Ilmiah Farmasi*. 9(2)
- Raj, A. 2014. Formulation evaluation and in vitro permeation studies of transdermal nifedipine from matrix type patches. *Academic Sciences*. 6(1):185–188.
- Rajendra, K. dan M. Mangesh. 2011. Design and evaluation of transdermal films of lornoxicam. *Internasional Journal of Pharma and Bio Sciences*. 2(2):54–62.
- Rao, M., Y. Mandage, K. Thanki, dan S. Bhise. 2010. Dissolution improvement of simvastatin by surface solid dispersion technology. *Dissolution Technologies*. 10(1):27–34.
- Rhim, J., A. Mohanty, S. Singh, dan P. Ng. 2006. Effect of the processing methods on the performance of polylactide films : thermocompression versus solvent casting. *Journal of Applied Polymer Science*. 101(2):3736–3742.

Rowe, R. C., P. J. Sheskey, dan M. E. Quinn. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Washington, USA: Pharmaceutical Press.

Sachan, R. dan M. Bajpai. 2013. Transdermal drug delivery system : a review. *International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences*. 3(1):748–765.

Sanap, G. S., G. Y. Dama, A. S. Hande, S. P. Karpe, S. V Nalawade, R. S. Kakade, dan U. Y. Jadhav. 2008. Preparation of transdermal monolithic systems of indapamide by solvent casting method and the use of vegetable oils as permeation enhancer. *Internasional Journal of Green Pharmacy*. 32(2):243–302.

Saoji, S. D., S. C. Atram, P. W. Dhore, P. S. Deole, N. A. Raut, dan V. S. Dave. 2015. Influence of the component excipients on the quality and functionality of a transdermal film formulation. *AAPS PharmSciTech*. 16(6):1344–1356.

Saroha, K., B. Yadav, dan B. Sharma. 2011. Transdermal patch : a discrete dosage form. *Internasional Journal of Current Pharmaceutical Research*. 3(3):98–100.

Shingade, A. Quazi, S. PM, G. ND, G. MV, dan J. SL. 2012. Review on: recent trend on transdermal drug delivery system. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. 2(1):66–75.

Singh, S. dan H. Gautam. 2014. Theoretical aspects of transdermal drug delivery system. *ResearchGate*. 3(2):78–89.

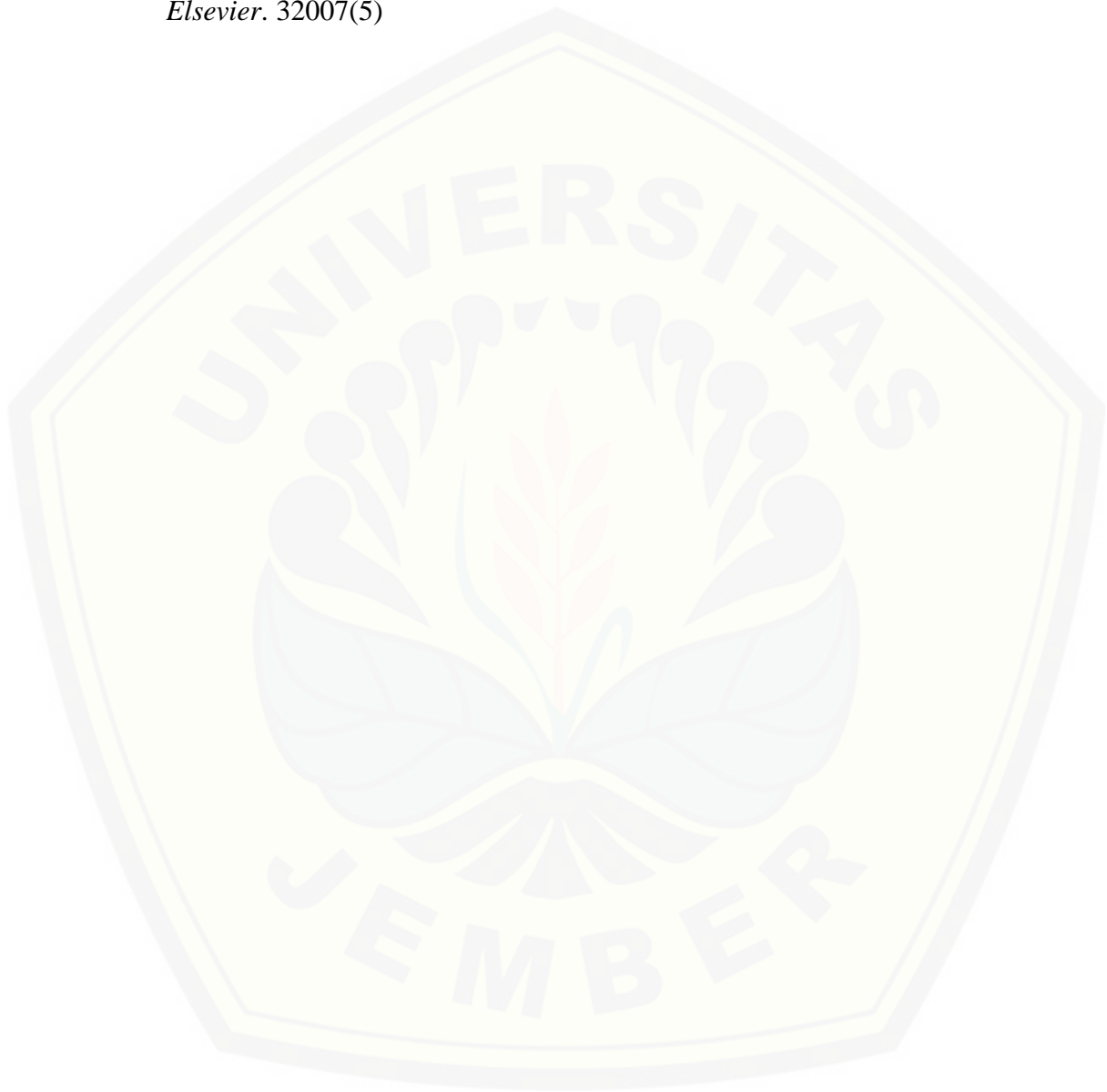
Singh, S. dan N. Mandoria. 2012. Preformulation studies of simvastatin for transdermal drug delivery system. *International Research Journal of Pharmacy*. 3(9):159–161.

Sinko, P. J. 2011b. *Farmasi Fisik Dan Ilmu Farmasetika*. Edisi 5. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.

Vasconcelos, T., B. Sarmiento, dan P. Costa. 2007. Solid dispersions as strategy to discovery, improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. *Drug Discovery Today*. 23–24(12):1068–1075.

Verma, S., N. Kumar, dan P. K. Sharma. 2014. Buccal film: an advance technology for oral drug delivery. *Advances in Biological Research*. 8(6):260–267.

Yuwono, M. dan G. Indrayanto. 2005. Related methodology review article. *Elsevier*. 32007(5)



LAMPIRAN

A. Tabulasi Rendemen Dispersi Padat Simvastatin-PEG 6000 (1:3)

Bobot bahan awal = 16g

Bobot dispersi padat = 10,1735g

Persen Rendemen = $\frac{10,1735 \text{ g}}{16 \text{ g}} \times 100\% = 63,58 \%$

B. Tabulasi Hasil Serapan Simvastatin dalam Dapar Fosfat Salin pH 7,4±0,05 pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

200	0,202	251	0,247	301	0,016	351	0,006
201	0,241	252	0,172	302	0,016	352	0,005
202	0,263	253	0,126	303	0,015	353	0,006
203	0,244	254	0,094	304	0,015	354	0,006
204	0,234	255	0,069	305	0,015	355	0,005
205	0,225	256	0,055	306	0,016	356	0,006
206	0,213	257	0,047	307	0,016	357	0,006
207	0,210	258	0,043	308	0,016	358	0,006
208	0,210	259	0,041	309	0,016	359	0,005
209	0,208	260	0,040	310	0,013	360	0,006
210	0,212	261	0,038	311	0,013	361	0,006
211	0,215	262	0,038	312	0,012	362	0,006
212	0,221	263	0,037	313	0,012	363	0,006
213	0,228	264	0,036	314	0,012	364	0,006
214	0,239	265	0,035	315	0,012	365	0,005
215	0,249	266	0,035	316	0,011	366	0,006
216	0,260	267	0,034	317	0,011	367	0,005
217	0,272	268	0,034	318	0,011	368	0,006
218	0,285	269	0,033	319	0,010	369	0,006

219	0,299	270	0,033	320	0,010	370	0,006
220	0,318	271	0,031	321	0,010	371	0,006
221	0,344	272	0,030	322	0,010	372	0,006
222	0,368	273	0,028	323	0,009	373	0,005
223	0,390	274	0,027	324	0,009	374	0,006
224	0,406	275	0,025	325	0,009	375	0,006
225	0,419	276	0,024	326	0,008	376	0,006
226	0,433	277	0,023	327	0,008	377	0,005
227	0,457	278	0,022	328	0,009	378	0,005
228	0,493	279	0,021	329	0,007	379	0,005
229	0,527	280	0,021	330	0,008	380	0,005
230	0,552	281	0,020	331	0,008	381	0,005
231	0,573	282	0,020	332	0,007	382	0,005
232	0,576	283	0,020	333	0,007	383	0,005
233	0,561	284	0,021	334	0,007	384	0,006
234	0,543	285	0,021	335	0,007	385	0,005
235	0,540	286	0,021	336	0,007	386	0,006
236	0,558	287	0,021	337	0,007	387	0,006
237	0,593	288	0,021	338	0,007	388	0,006
238	0,636	289	0,021	339	0,007	389	0,006
239	0,656	290	0,018	340	0,007	390	0,006
240	0,629	291	0,018	341	0,006	391	0,006
241	0,566	292	0,018	342	0,006	392	0,005
242	0,492	293	0,018	343	0,006	393	0,005
243	0,437	294	0,018	344	0,006	394	0,006
244	0,407	295	0,017	345	0,006	395	0,006

245	0,398	296	0,017	346	0,006	396	0,005
246	0,418	297	0,017	347	0,006	397	0,006
247	0,443	298	0,017	348	0,006	398	0,006
248	0,444	299	0,016	349	0,006	399	0,005
249	0,409	300	0,016	350	0,006	400	0,005
250	0,337						

C. Tabulasi Perhitungan Kurva Baku Simvastatin dalam Dapar Fosfat Salin pH 7,4±0,05

- Preparasi Larutan Induk

$$\text{Larutan Induk 1 : } \frac{25,5 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times 1000 = 255 \text{ ppm}$$

$$\text{Larutan Induk 2 : } \frac{30,5}{100 \text{ mL}} \times 1000 = 305 \text{ ppm}$$

- Pengenceran Larutan Induk :

$$1. \frac{0,5 \text{ mL}}{25 \text{ mL}} \times 255 \text{ ppm} = 5,1 \text{ ppm}$$

$$2. \frac{3 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} \times 255 \text{ ppm} = 7,65 \text{ ppm}$$

$$3. \frac{1 \text{ mL}}{25 \text{ mL}} \times 255 \text{ ppm} = 10,2 \text{ ppm}$$

$$4. \frac{1 \text{ mL}}{25 \text{ mL}} \times 305 \text{ ppm} = 12,2 \text{ ppm}$$

$$5. \frac{0,5 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 305 \text{ ppm} = 15,25 \text{ ppm}$$

- Tabulasi Serapan Larutan Baku Simvastatin

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi ($\lambda = 239 \text{ nm}$)
5,1	0,324
7,65	0,447
10,2	0,606
12,2	0,756
15,25	0,932

- Hasil Perhitungan Kurva Baku Simvastatin

$$y = 0,061 x - 0,004$$

$$r = 0,9979$$

D. Tabulasi Perhitungan Berat Dispersi Padat yang Digunakan dalam Formula Patch

- Dispersi padat yang ditimbang 100 mg (setara 25 mg simvastatin)

- Replikasi 1 = 100 mg
- Replikasi 2 = 101 mg
- Replikasi 3 = 102 mg

- Perhitungan Teoritis

- Replikasi 1 :

$$\frac{100 \text{ mg}}{100 \text{ mg}} \times 25 \text{ mg} = 25 \text{ mg}$$

$$\frac{25 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times 1000 = 250 \text{ ppm}$$

$$\frac{1 \text{ mL}}{25 \text{ mL}} \times 250 \text{ ppm} = 10 \text{ ppm}$$

- Replikasi 2 :

$$\frac{101 \text{ mg}}{100 \text{ mg}} \times 25 \text{ mg} = 25,25 \text{ mg}$$

$$\frac{25,25 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times 1000 = 25,25 \text{ ppm}$$

$$\frac{1 \text{ mL}}{25 \text{ mL}} \times 25,25 \text{ ppm} = 10,1 \text{ ppm}$$

- Replikasi 3 :

$$\frac{102 \text{ mg}}{100 \text{ mg}} \times 25 \text{ mg} = 25,5 \text{ mg}$$

$$\frac{25,5 \text{ mg}}{100 \text{ mg}} \times 1000 = 255 \text{ ppm}$$

$$\frac{1 \text{ mL}}{25 \text{ mL}} \times 255 \text{ ppm} = 10,2 \text{ ppm}$$

- Percobaan

Replikasi	Absorbansi	Konsentrasi (ppm)
1	0,582	9,606
2	0,479	7,918
3	0,538	8,885

- Perhitungan % recovery

- Replikasi 1 :

$$\frac{9,606 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100 \% = 96,06 \%$$

- Replikasi 2 :

$$\frac{7,918 \text{ ppm}}{10,1 \text{ ppm}} \times 100 \% = 78,396 \%$$

- Replikasi 3 :

$$\frac{8,885 \text{ ppm}}{10,2 \text{ ppm}} \times 100 \% = 87,108 \%$$

Rata-rata % recovery:

$$\frac{96,06 \% + 78,396 \% + 87,108 \%}{3} = 87,188 \%$$

- Jumlah Simvastatin tiap 100 mg Dispersi Padat

$$\frac{87,188 \%}{100 \%} \times 25 \text{ mg} = 21,797 \text{ mg}$$

- Perhitungan Jumlah Dispersi Padat Tiap Patch Dosis 10 mg

$$\frac{10 \text{ mg}}{21,797 \text{ mg}} \times 100 \text{ mg} = 45,873 \text{ mg}$$

E. Tabulasi Perhitungan Kelarutan Dispersi Padat Simvastatin dan Simvastatin

E.1. Tabulasi Hasil Kelarutan Simvastatin Murni

Replikasi	Penimbangan	Absorbansi	Kadar
1	0,0040	0,429	7,098
2	0,0042	0,423	7,000
3	0,0042	0,559	9,230
Rata-rata ± SD			7,776 ± 1,260
CV			16,201

- Perhitungan kadar
 $Y = 0,061x - 0,004$
 - a. Replikasi 1
 $0,429 = 0,061x - 0,004$
 $0,433 = 0,061x$
 $x = 7,098$
 - b. Replikasi 2
 $0,423 = 0,061x - 0,004$
 $0,427 = 0,061x$
 $x = 7,000$
 - c. Replikasi 3
 $0,559 = 0,061x - 0,004$
 $0,563 = 0,061x$
 $x = 9,230$

E.2. Tabulasi Hasil Kelarutan Dispersi Padat Simvastatin-PEG 6000 (1:3)

Replikasi	Penimbangan	Absorbansi	Kadar
1	0,0188	0,803	13,230
2	0,0183	0,795	13,098
3	0,0186	0,822	13,541
Rata-rata ± SD			13,290 ± 0,227
CV			1,711

- Perhitungan kadar

$$Y = 0,061x - 0,004$$

d. Replikasi 1

$$0,803 = 0,061x - 0,004$$

$$0,807 = 0,061x$$

$$x = 13,230$$

e. Replikasi 2

$$0,795 = 0,061x - 0,004$$

$$0,799 = 0,061x$$

$$x = 13,098$$

f. Replikasi 3

$$0,822 = 0,061x - 0,004$$

$$0,826 = 0,061x$$

$$x = 13,541$$

E.3. Hasil Statistik Uji Kelarutan Dispersi Padat Simvastatin-PEG 6000 (1:3)

Tests of Normality

SMV		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kadar	Murni	.371	3	.	.783	3	.074
	DP	.270	3	.	.948	3	.562

a. Lilliefors Significance Correction

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means				
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference
kadar	Equal variances assumed	10.247	0.033	-7.458	4	0.002	-5.513667	0.739206
	Equal variances not assumed			-7.458	2.130	0.015	-5.513667	0.739206

F. Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan Patch

F.1. Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan Patch F1

Replikasi	pH Permukaan Patch
1	6,37
2	6,40
3	6,31
Rata-rata ± SD	6,36 ± 0,05
CV	

F.2. Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan Patch FA

Replikasi	pH Permukaan Patch
1	6,49
2	6,48
3	6,32
Rata-rata ± SD	6,43 ± 0,09
CV	

F.3. Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan Patch FB

Replikasi	pH Permukaan Patch
1	6,38
2	6,43
3	6,46
Rata-rata ± SD	6,42 ± 0,04

F.4. Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan Patch FAB

Replikasi	pH Permukaan Patch
1	6,37
2	6,28
3	6,39
Rata-rata ± SD	6,35 ± 0,06
CV	

F.5. Statistika Hasil Pengujian pH Permukaan Patch**Tests of Normality**

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
pH	.132	12	.200 [*]	.960	12	.791

Test of Homogeneity of Variances

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.068	3	8	.183

ANOVA

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.016	3	.005	1.350	.325
Within Groups	.033	8	.004		
Total	.049	11			

G. Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan Patch**G.1. Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan Patch F1**

	Replikasi 1 (mm)	Replikasi 2 (mm)	Replikasi 3 (mm)
Titik 1	0,014	0,013	0,014
Titik 2	0,013	0,013	0,014
Titik 3	0,013	0,013	0,013
Rata-rata \pm SD	0,013 \pm 0	0,013 \pm 0	0,014 \pm 0
Total Rata-rata \pm SD	0,013 \pm 0		
CV	0		

G.2. Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan Patch FA

	Replikasi 1 (mm)	Replikasi 2 (mm)	Replikasi 3 (mm)
Titik 1	0,014	0,015	0,015
Titik 2	0,013	0,014	0,015

Titik 3	0,013	0,015	0,015
Rata-rata \pm SD	0,013 \pm 0	0,015 \pm 0	0,015 \pm 0
Total Rata-rata \pm SD	0,014 \pm 0,001		
CV	0		

G.3. Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan Patch FB

	Replikasi 1 (mm)	Replikasi 2 (mm)	Replikasi 3 (mm)
Titik 1	0,015	0,015	0,014
Titik 2	0,015	0,014	0,014
Titik 3	0,015	0,015	0,014
Rata-rata \pm SD	0,015 \pm 0	0,015 \pm 0	0,014 \pm 0
Total Rata-rata \pm SD	0,015 \pm 0		
CV	0		

G.4. Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan Patch FAB

	Replikasi 1 (cm)	Replikasi 2 (cm)	Replikasi 3 (cm)
Titik 1	0,016	0,015	0,015
Titik 2	0,016	0,016	0,016
Titik 3	0,016	0,016	0,016
Rata-rata \pm SD	0,016 \pm 0	0,016 \pm 0	0,016 \pm 0
Total Rata-rata \pm SD	0,016 \pm 0		
CV	0		

G.5. Statistika Pengujian Ketebalan Patch

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
KETEBALAN	.212	12	.141	.914	12	.243

Test of Homogeneity of Variances

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.000	3	8	1.000

ANOVA

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.000	3	.000	16.250	.001
Within Groups	.000	8	.000		
Total	.000	11			

Multiple Comparisons

LSD

(I) PERLAKUAN	(J) PERLAKUAN	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval
					Lower Bound
F1	FA	-.001000	.000471	.067	-.00209
	FB	-.002333*	.000471	.001	-.00342
	FAB	-.003000*	.000471	.000	-.00409
FA	F1	.001000	.000471	.067	-.00009

	FB	-.001333*	.000471	.022	-.00242
	FAB	-.002000*	.000471	.003	-.00309
FB	F1	.002333*	.000471	.001	.00125
	FA	.001333*	.000471	.022	.00025
	FAB	-.000667	.000471	.195	-.00175
FAB	F1	.003000*	.000471	.000	.00191
	FA	.002000*	.000471	.003	.00091
	FB	.000667	.000471	.195	-.00042

H. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot Patch

H.1. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot Patch F1

	Bobot (mg)
Replikasi 1	198,7
Replikasi 2	192,1
Replikasi 3	191
Rata-rata \pm SD	193,9 \pm 4,164
CV	2,15%

H.2. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot Patch FA

Replikasi	Bobot (mg)
1	203,2
2	225,2
3	220,4
Rata-rata \pm SD	216,23 \pm 11,57
CV	5,35%

H.3. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot Patch FB

	Bobot (mg)
Replikasi 1	228,9
Replikasi 2	197,9
Replikasi 3	198,3
Rata-rata \pm SD	208,4 \pm 8,778
CV	4,21%

H.4. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot Patch FAB

	Bobot (mg)
Replikasi 1	215
Replikasi 2	219,4
Replikasi 3	222,5
Rata-rata \pm SD	219 \pm 3,769
CV	1,72%

H.5. Hasil Statistik Pengujian Keseragaman Bobot Patch**Tests of Normality**

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
bobot	.184	12	.200 [*]	.917	12	.262

Test of Homogeneity of Variances

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.935	3	8	.099

ANOVA

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1759.403	3	586.468	9.677	.005
Within Groups	484.827	8	60.603		
Total	2244.230	11			

Multiple Comparisons

LSD

(I) perlakuan	(J) perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
F1	FA	-22.33333 [*]	6.35627	.008	-36.9909	-7.6757
	FB	.90000	6.35627	.891	-13.7576	15.5576
	FAB	-25.03333 [*]	6.35627	.004	-39.6909	-10.3757
FA	F1	22.33333 [*]	6.35627	.008	7.6757	36.9909
	FB	23.23333 [*]	6.35627	.006	8.5757	37.8909
	FAB	-2.70000	6.35627	.682	-17.3576	11.9576
FB	F1	-.90000	6.35627	.891	-15.5576	13.7576
	FA	-23.23333 [*]	6.35627	.006	-37.8909	-8.5757
	FAB	-25.93333 [*]	6.35627	.004	-40.5909	-11.2757
FAB	F1	25.03333 [*]	6.35627	.004	10.3757	39.6909
	FA	2.70000	6.35627	.682	-11.9576	17.3576
	FB	25.93333 [*]	6.35627	.004	11.2757	40.5909

I. Tabulasi Hasil Pengujian Kadar Patch Simvastatin**I.1. Tabulasi Hasil Pengujian Kadar Patch Simvastatin F1**

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	% Recovery
1	0,550	9,082	89,32
2	0,546	9,016	88,68
3	0,532	8,767	86,42
Rata-rata ± SD			88,14 ± 1,52
CV			1,72 %

- Perhitungan

- Replikasi 1 :

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,082 \text{ ppm}}{10,17 \text{ ppm}} \times 100\% = 89,32\%$$

- Replikasi 2 :

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,016 \text{ ppm}}{10,17 \text{ ppm}} \times 100\% = 88,68\%$$

- Replikasi 3 :

$$\% \text{ recovery} = \frac{8,767 \text{ ppm}}{10,17 \text{ ppm}} \times 100\% = 86,42\%$$

Rata-rata % recovery :

$$\frac{89,32\% + 88,68\% + 86,42\%}{3} = 88,14\%$$

I.2. Tabulasi Hasil Pengujian Kadar Patch Simvastatin FA

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	% Recovery
1	0,519	8,572	84,04
2	0,568	9,377	91,91
3	0,551	9,098	89,18
Rata-rata ± SD			88,38 ± 3,10
CV			3,50 %

- Perhitungan

- Replikasi 1 :

$$\% \text{ recovery} = \frac{8,572 \text{ ppm}}{10,20 \text{ ppm}} \times 100\% = 84,04\%$$

- Replikasi 2 :

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,377 \text{ ppm}}{10,20 \text{ ppm}} \times 100\% = 91,91\%$$

- Replikasi 3 :

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,098 \text{ ppm}}{10,20 \text{ ppm}} \times 100\% = 89,18 \%$$

Rata-rata % recovery :

$$\frac{84,04\% + 91,91\% + 89,18\%}{3} = 88,38\%$$

I.3. Tabulasi Hasil Pengujian Kadar Patch Simvastatin FB

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	% Recovery
1	0,531	8,770	85,67
2	0,526	8,689	84,88
3	0,532	8,789	85,83
	Rata-rata ± SD		85,46 ± 0,51
	CV		0,60 %

- Perhitungan

- Replikasi 1 :

$$\% \text{ recovery} = \frac{8,770 \text{ ppm}}{10,24 \text{ ppm}} \times 100\% = 85,67 \%$$

- Replikasi 2 :

$$\% \text{ recovery} = \frac{8,689 \text{ ppm}}{10,24 \text{ ppm}} \times 100\% = 84,88 \%$$

- Replikasi 3 :

$$\% \text{ recovery} = \frac{8,789 \text{ ppm}}{10,24 \text{ ppm}} \times 100\% = 85,83\%$$

Rata-rata % recovery :

$$\frac{85,67\% + 84,88\% + 85,83\%}{3} = 85,46\%$$

I.4. Tabulasi Hasil Pengujian Kadar Patch Simvastatin FAB

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	% Recovery
1	0,515	8,51	83,32
2	0,522	8,62	84,45
3	0,524	8,66	84,77
Rata-rata ± SD			84,18 ± 0,76
CV			0,90 %

- Perhitungan

- Replikasi 1 :

$$\% \text{ recovery} = \frac{8,51 \text{ ppm}}{10,21 \text{ ppm}} \times 100\% = 83,32 \%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ recovery} = \frac{8,62 \text{ ppm}}{10,21 \text{ ppm}} \times 100\% = 84,45 \%$$

- Replikasi 3 :

$$\% \text{ recovery} = \frac{8,66 \text{ ppm}}{10,21 \text{ ppm}} \times 100\% = 84,77 \%$$

Rata-rata % recovery :

$$\frac{83,32 \% + 84,45 \% + 84,77 \%}{3} = 84,18 \%$$

J. Tabulasi Hasil % Moisture Content Patch Simvastain**J.1. Tabulasi Hasil % Moisture Content Patch Simvastain F1**

Replikasi	% Moisture Content
1	0,60
2	0,45
3	0,45
Rata-rata ± SD	0,50 ± 0,09

J.2. Tabulasi Hasil % Moisture Content Patch Simvastain FA

Replikasi	% Moisture Content
1	0,60
2	0,75
3	0,75
Rata-rata ± SD	0,70 ± 0,09

J.3. Tabulasi Hasil % Moisture Content Patch Simvastain FB

Replikasi	% Moisture Content
1	0,30
2	0,45
3	0,45
Rata-rata ± SD	040 ± 0,09

J.4. Tabulasi Hasil % Moisture Content Patch Simvastain FAB

Replikasi	% Moisture Content
1	0,75
2	0,60
3	0,60
Rata-rata ± SD	0,65 ± 0,09

K. Tabulasi Hasil Pengujian Pelepasan Simvastatin pada Sediaan Patch**K.1. Tabulasi Hasil Pengujian Pelepasan Simvastatin pada Sediaan Patch****F1**

- Replikasi 1

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	Abs	Abs (tn-t0)	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster	Kadar Sebenarnya	Jumlah obat per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$. menit)
0	0,000	0.081	0.000	0.000		0.000	0.000
15	3,873	0.116	0.035	0.639	0.000	575.410	81.445
30	5,477	0.155	0.074	1.279	0.004	1154.016	163.343
45	6,708	0.197	0.116	1.967	0.011	1780.082	251.958
60	7,746	0.346	0.265	4.410	0.022	3988.279	564.512
90	9,487	0.472	0.391	6.475	0.046	5869.344	830.764
120	10,954	0.507	0.426	7.049	0.082	6418.115	908.438
180	13,416	0.553	0.472	7.803	0.121	7132.049	1009.490
240	15,492	0.553	0.472	7.803	0.165	7171.066	1015.013
300	17,321	0.621	0.540	8.918	0.208	8213.361	1162.542
360	18,974	0.692	0.611	10.082	0.257	9305.492	1317.126

- Replikasi 2

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	Abs	Abs (tn-t0)	Kadar (ppm)	Kadar Koreksi Wurster	Kadar Sebenarnya	Jumlah obat per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$. menit)
0	0,000	0.060	0.000	0.000		0.000	0.000
15	3,873	0.109	0.049	0.869	0.000	781.967	110.682

30	5,477	0.141	0.081	1.393	0.005	1258.443	178.124
45	6,708	0.193	0.133	2.246	0.013	2032.623	287.703
60	7,746	0.336	0.276	4.590	0.025	4153.689	587.925
90	9,487	0.481	0.421	6.967	0.051	6315.984	893.982
120	10,954	0.511	0.451	7.459	0.089	6793.443	961.563
180	13,416	0.519	0.459	7.590	0.131	6948.770	983.549
240	15,492	0.572	0.512	8.459	0.173	7768.689	1099.602
300	17,321	0.608	0.548	9.049	0.220	8342.131	1180.769
360	18,974	0.623	0.563	9.295	0.270	8608.689	1218.498

- Replikasi 3

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	Abs	Abs (tn-t0)	Kadar (ppm)	Kadar Koreksi Wurster	Kadar Sebenarnya	Jumlah obat per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot$ menit)
0	0,000	0.087	0.000	0.000		0.000	0.000
15	3,873	0.119	0.032	0.590	0.000	531.148	75.180
30	5,477	0.156	0.069	1.197	0.003	1080.000	152.866
45	6,708	0.186	0.099	1.689	0.010	1528.607	216.363
60	7,746	0.345	0.258	4.295	0.019	3882.951	549.604
90	9,487	0.479	0.392	6.492	0.043	5881.475	832.481
120	10,954	0.509	0.422	6.984	0.079	6356.557	899.725
180	13,416	0.545	0.458	7.574	0.118	6922.623	979.848
240	15,492	0.595	0.508	8.393	0.160	7698.197	1089.624
300	17,321	0.622	0.535	8.836	0.207	8138.525	1151.950
360	18,974	0.629	0.542	8.951	0.256	8285.984	1172.821

Kumulatif R1, R2, R3

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	Jumlah obat per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$)			Rata-rata	SD
		R1	R2	R3		
0	0,000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
15	3,873	81.445	110.682	75.180	89.102	18.949
30	5,477	163.343	178.124	152.866	164.777	12.690
45	6,708	251.958	287.703	216.363	252.008	35.670
60	7,746	564.512	587.925	549.604	567.347	19.317
90	9,487	830.764	893.982	832.481	852.409	36.014
120	10,954	908.438	961.563	899.725	923.242	33.472
180	13,416	1009.490	983.549	979.848	990.962	16.152
240	15,492	1015.013	1099.602	1089.624	1068.080	46.227
300	17,321	1162.542	1180.769	1151.950	1165.087	14.577
360	18,974	1317.126	1218.498	1172.821	1236.148	73.753

K.2. Tabulasi Hasil Pengujian Pelepasan Simvastatin pada Sediaan Patch FA

- Replikasi 1

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	Abs	Abs ($t_n - t_0$)	Kadar (ppm)	Kadar Koreksi Wurster	Kadar Sebenarnya	Jumlah obat per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$)
0	0,000	0.127	0.000	0.000		0.000	0.000
15	3,873	0.372	0.245	4.082	0.000	3673.770	519.996
30	5,477	0.374	0.247	4.115	0.023	3723.689	527.061
45	6,708	0.388	0.261	4.344	0.046	3950.820	559.210
60	7,746	0.484	0.357	5.918	0.070	5388.934	762.765

90	9,487	0.723	0.596	9.836	0.103	8944.754	1266.066
120	10,954	0.739	0.612	10.098	0.157	9230.000	1306.440
180	13,416	0.757	0.630	10.393	0.213	9546.066	1351.177
240	15,492	0.896	0.769	12.672	0.271	11648.852	1648.811
300	17,321	0.919	0.792	13.049	0.341	12051.557	1705.811
360	18,974	0.946	0.819	13.492	0.414	12515.164	1771.432

• Replikasi 2

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	Abs	Abs (tn-t0)	Kadar (ppm)	Kadar Koreksi Wurster	Kadar Sebenarnya	Jumlah obat per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot$ menit)
0	0,000	0.135	0.000	0.000		0.000	0.000
15	3,873	0.314	0.179	3.000	0.000	2700.000	382.166
30	5,477	0.364	0.229	3.820	0.017	3452.705	488.706
45	6,708	0.397	0.262	4.361	0.038	3958.689	560.324
60	7,746	0.461	0.326	5.410	0.062	4924.754	697.064
90	9,487	0.717	0.582	9.607	0.092	8728.852	1235.506
120	10,954	0.747	0.612	10.098	0.146	9219.508	1304.955
180	13,416	0.794	0.659	10.869	0.202	9963.443	1410.254
240	15,492	0.883	0.748	12.328	0.262	11330.902	1603.808
300	17,321	0.891	0.756	12.459	0.331	11510.574	1629.239
360	18,974	0.941	0.806	13.279	0.400	12310.574	1742.473

- Replikasi 3

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	Abs	Abs (tn-t0)	Kadar (ppm)	Kadar Koreksi Wurster	Kadar Sebenarnya	Jumlah obat per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$. menit)
0	0,000	0.116	0.000	0.000		0.000	0.000
15	3,873	0.362	0.246	4.098	0.000	3688.525	522.084
30	5,477	0.371	0.255	4.246	0.023	3841.803	543.780
45	6,708	0.401	0.285	4.738	0.046	4305.656	609.435
60	7,746	0.484	0.368	6.098	0.073	5553.934	786.120
90	9,487	0.732	0.616	10.164	0.107	9243.443	1308.343
120	10,954	0.751	0.635	10.475	0.163	9574.590	1355.214
180	13,416	0.769	0.653	10.770	0.221	9892.541	1400.218
240	15,492	0.891	0.775	12.770	0.281	11746.393	1662.618
300	17,321	0.902	0.786	12.951	0.352	11972.541	1694.627
360	18,974	0.977	0.861	14.180	0.424	13143.852	1860.418

Kumulatif R1, R2, R3

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	Jumlah obat per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$.menit)			Rata-rata	SD
		R1	R2	R3		
0	0,000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
15	3,873	519.996	382.166	522.084	474.749	80.186
30	5,477	527.061	488.706	543.780	519.849	28.237
45	6,708	559.210	560.324	609.435	576.323	28.681
60	7,746	762.765	697.064	786.120	748.649	46.176

90	9,487	1266.066	1235.506	1308.343	1269.972	36.575
120	10,954	1306.440	1304.955	1355.214	1322.203	28.598
180	13,416	1351.177	1410.254	1400.218	1387.216	31.612
240	15,492	1648.811	1603.808	1662.618	1638.412	30.753
300	17,321	1705.811	1629.239	1694.627	1676.559	41.360
360	18,974	1771.432	1742.473	1860.418	1791.441	61.466

K.3. Tabulasi Hasil Pengujian Pelepasan Simvastatin pada Sediaan *Patch* FB

- Replikasi 1

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	Abs	Abs (tn-t0)	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster	Kadar Sebenarnya	Jumlah obat per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot$ menit)
0	0,000	0.137	0.000	0.000		0.000	0.000
15	3,873	0.189	0.052	0.918	0.000	826.230	116.947
30	5,477	0.281	0.144	2.426	0.005	2188.197	309.724
45	6,708	0.373	0.236	3.934	0.019	3557.705	503.568
60	7,746	0.391	0.254	4.230	0.040	3842.951	543.942
90	9,487	0.535	0.398	6.590	0.064	5988.689	847.656
120	10,954	0.570	0.433	7.164	0.101	6538.033	925.412
180	13,416	0.616	0.479	7.918	0.140	7252.541	1026.545
240	15,492	0.631	0.494	8.164	0.184	7513.443	1063.474
300	17,321	0.647	0.510	8.426	0.230	7790.328	1102.665
360	18,974	0.692	0.555	9.164	0.277	8496.393	1202.603

- Replikasi 2

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	Abs	Abs ($t_n - t_0$)	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster	Kadar Sebenarnya	Jumlah obat per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot$ menit)
0	0,000	0.128	0.000	0.000		0.000	0.000
15	3,873	0.184	0.056	0.984	0.000	885.246	125.300
30	5,477	0.280	0.152	2.557	0.005	2306.557	326.477
45	6,708	0.355	0.227	3.787	0.020	3425.902	484.912
60	7,746	0.373	0.245	4.082	0.041	3710.410	525.182
90	9,487	0.542	0.414	6.852	0.063	6224.262	881.000
120	10,954	0.549	0.421	6.967	0.101	6361.803	900.468
180	13,416	0.615	0.487	8.049	0.140	7370.410	1043.229
240	15,492	0.628	0.500	8.262	0.185	7602.459	1076.073
300	17,321	0.652	0.524	8.656	0.231	7997.869	1132.041
360	18,974	0.695	0.567	9.361	0.279	8675.574	1227.965

- Replikasi 3

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	Abs	Abs ($t_n - t_0$)	Kadar (ppm)	Kadar Koreksi Wurster	Kadar Sebenarnya	Jumlah obat per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot$ menit)
0	0,000	0.128	0.000	0.000		0.000	0.000
15	3,873	0.190	0.062	1.082	0.000	973.770	137.830
30	5,477	0.293	0.165	2.770	0.006	2498.852	353.695
45	6,708	0.373	0.245	4.082	0.021	3693.033	522.722
60	7,746	0.389	0.261	4.344	0.044	3949.508	559.025

90	9,487	0.540	0.412	6.820	0.068	6199.098	877.438
120	10,954	0.579	0.451	7.459	0.106	6808.607	963.709
180	13,416	0.622	0.494	8.164	0.148	7480.328	1058.787
240	15,492	0.624	0.496	8.197	0.193	7550.656	1068.741
300	17,321	0.649	0.521	8.607	0.238	7960.492	1126.750
360	18,974	0.696	0.568	9.377	0.286	8696.967	1230.993

- Kumulatif R1, R2, R3

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	Jumlah obat per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$)			Rata-rata	SD
		R1	R2	R3		
0	0,000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
15	3,873	116.947	125.300	137.830	126.692	10.511
30	5,477	309.724	326.477	353.695	329.965	22.192
45	6,708	503.568	484.912	522.722	503.734	18.906
60	7,746	543.942	525.182	559.025	542.716	16.955
90	9,487	847.656	881.000	877.438	868.698	18.310
120	10,954	925.412	900.468	963.709	929.863	31.855
180	13,416	1026.545	1043.229	1058.787	1042.853	16.124
240	15,492	1063.474	1076.073	1068.741	1069.429	6.328
300	17,321	1102.665	1132.041	1126.750	1120.485	15.658
360	18,974	1202.603	1227.965	1230.993	1220.521	15.590

K.4. Tabulasi Hasil Pengujian Pelepasan Simvastatin pada Sediaan *Patch* FAB

- Replikasi 1

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	Abs	Abs (tn-t0)	Kadar (ppm)	Kadar Koreksi Wurster	Kadar Sebenarnya	Jumlah obat per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$. menit)
0	0,000	0.155	0.000	0.000		0.000	0.000
15	3,873	0.289	0.134	2.262	0.000	2036.066	288.190
30	5,477	0.349	0.194	3.246	0.013	2932.623	415.092
45	6,708	0.453	0.298	4.951	0.031	4483.279	634.576
60	7,746	0.560	0.405	6.705	0.058	6086.721	861.532
90	9,487	0.723	0.568	9.377	0.095	8525.164	1206.676
120	10,954	0.745	0.590	9.738	0.147	8896.639	1259.255
180	13,416	0.753	0.598	9.869	0.202	9063.361	1282.854
240	15,492	0.776	0.621	10.246	0.256	9452.049	1337.870
300	17,321	0.791	0.636	10.492	0.313	9724.590	1376.446
360	18,974	0.815	0.660	10.885	0.372	10131.148	1433.991

- Replikasi 2

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	Abs	Abs (tn-t0)	Kadar (ppm)	Kadar Koreksi Wurster	Kadar Sebenarnya	Jumlah obat per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$. menit)
0	0,000	0.162	0.000	0.000		0.000	0.000
15	3,873	0.290	0.128	2.164	0.000	1947.541	275.660
30	5,477	0.396	0.234	3.902	0.012	3522.295	498.556

45	6,708	0.483	0.321	5.328	0.034	4825.410	683.002
60	7,746	0.564	0.402	6.656	0.063	6047.131	855.928
90	9,487	0.712	0.550	9.082	0.100	8264.016	1169.712
120	10,954	0.713	0.551	9.098	0.151	8324.180	1178.228
180	13,416	0.756	0.594	9.803	0.201	9004.098	1274.465
240	15,492	0.771	0.609	10.049	0.256	9274.426	1312.728
300	17,321	0.793	0.631	10.410	0.312	9649.262	1365.784
360	18,974	0.809	0.647	10.672	0.369	9937.377	1406.564

• Replikasi 3

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	Abs	Abs (tn-t0)	Kadar (ppm)	Kadar Koreksi Wurster	Kadar Sebenarnya	Jumlah obat per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot$ menit)
0	0,000	0.160	0.000	0.000		0.000	0.000
15	3,873	0.295	0.135	2.279	0.000	2050.820	290.279
30	5,477	0.343	0.183	3.066	0.013	2770.410	392.132
45	6,708	0.482	0.322	5.344	0.030	4836.557	684.580
60	7,746	0.522	0.362	6.000	0.059	5453.443	771.896
90	9,487	0.722	0.562	9.279	0.093	8434.262	1193.809
120	10,954	0.736	0.576	9.508	0.144	8687.213	1229.613
180	13,416	0.736	0.576	9.508	0.197	8734.754	1236.342
240	15,492	0.779	0.619	10.213	0.250	9416.721	1332.869
300	17,321	0.799	0.639	10.541	0.307	9762.869	1381.864
360	18,974	0.829	0.669	11.033	0.365	10258.197	1451.974

- Kumulatif R1, R2, R3

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	Jumlah obat per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$)			Rata-rata	SD
		R1	R2	R3		
0	0,000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
15	3,873	288.190	275.660	290.279	284.710	7.906
30	5,477	415.092	498.556	392.132	435.260	56.005
45	6,708	634.576	683.002	684.580	667.386	28.425
60	7,746	861.532	855.928	771.896	829.785	50.212
90	9,487	1206.676	1169.712	1193.809	1190.066	18.764
120	10,954	1259.255	1178.228	1229.613	1222.365	40.997
180	13,416	1282.854	1274.465	1236.342	1264.554	24.790
240	15,492	1337.870	1312.728	1332.869	1327.822	13.309
300	17,321	1376.446	1365.784	1381.864	1374.698	8.181
360	18,974	1433.991	1406.564	1451.974	1430.843	22.868

K.5. Contoh Perhitungan Jumlah Obat Terlepas Tiap Satuan Luas

Contoh Pengambilan sampel F1 R1 menit ke-90

Diameter sel difusi = 3 cm

$$\begin{aligned} \text{Luas penampang membran} &= \pi r^2 \\ &= 3,14 \times 152 \\ &= 7,065 \text{ cm}^2 \end{aligned}$$

$$\text{Serapan } t_{90} = 0,472$$

$$\text{Serapan } t_{90} - t_0 = 0,391$$

$$\text{Kadar simvastatin} = y = 0,061x - 0,004$$

$$0,391 = 0,061x - 0,004$$

$$x = 6.475 \text{ ppm}$$

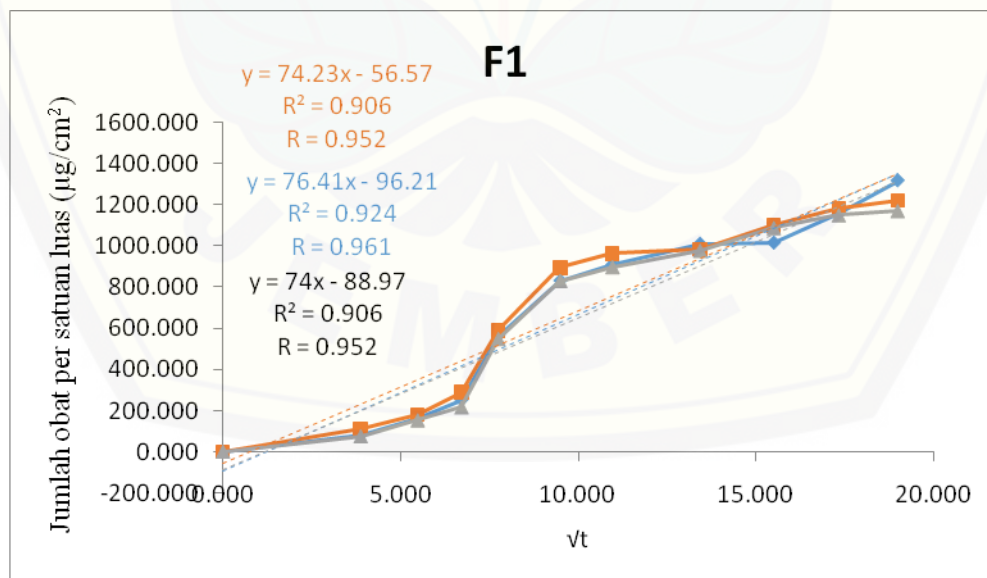
$$\begin{aligned} \text{Koreksi Wurster} &= \frac{V \text{ yang dipipet}}{V \text{ media}} \times C \text{ kumulatif sebelumnya} \\ &= \frac{5 \text{ ml}}{900 \text{ ml}} \times 8.295 \\ &= 0.046 \text{ ppm} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Kadar sebenarnya} &= (\text{Kadar} + \text{Koreksi Wurster}) \times V \text{ media} \\ &= (6.475 \mu\text{g/mL} + 0.046 \mu\text{g/mL}) \times 900 \text{ ml} \\ &= 5869.344 \mu\text{g} \end{aligned}$$

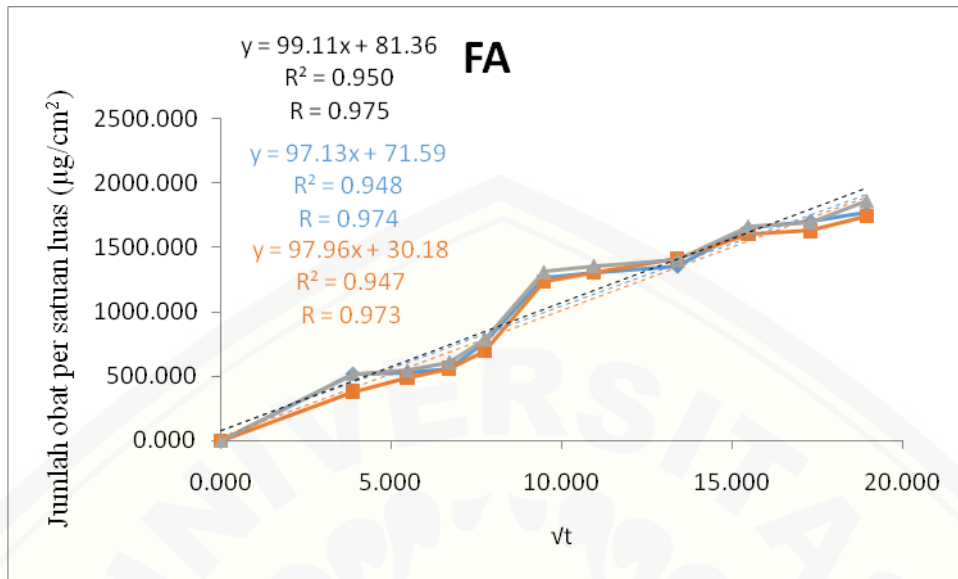
$$\begin{aligned} \text{Jumlah simvastatin per satuan luas} &= \frac{\text{Kadar sebenarnya}}{\text{Luas penampang}} \\ &= \frac{5869.344 \mu\text{g}}{7,065 \text{ cm}^2} \\ &= 830.764 \mu\text{g/cm}^2 \end{aligned}$$

K.6. Grafik Penentuan Nilai Flux Sediaan Patch Simvastatin

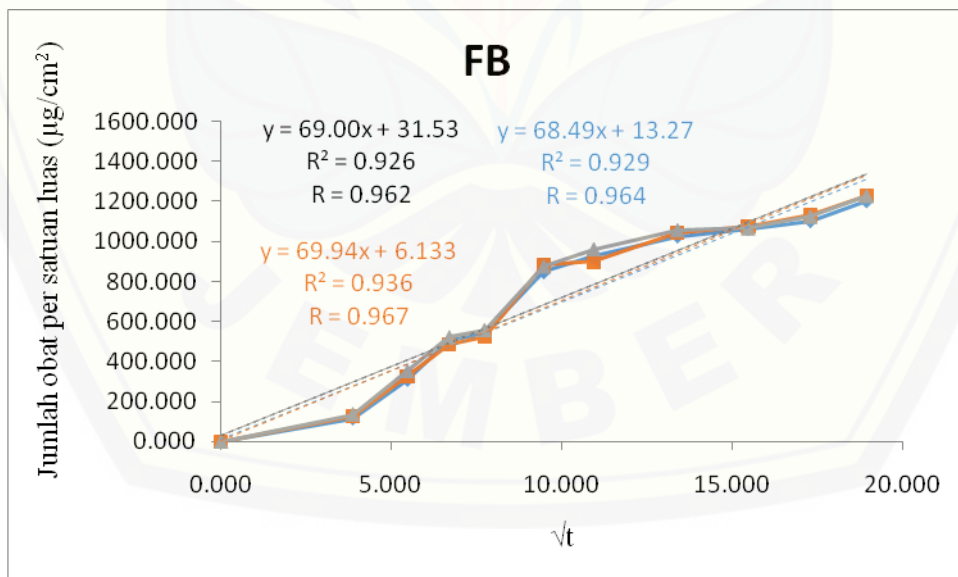
- F1



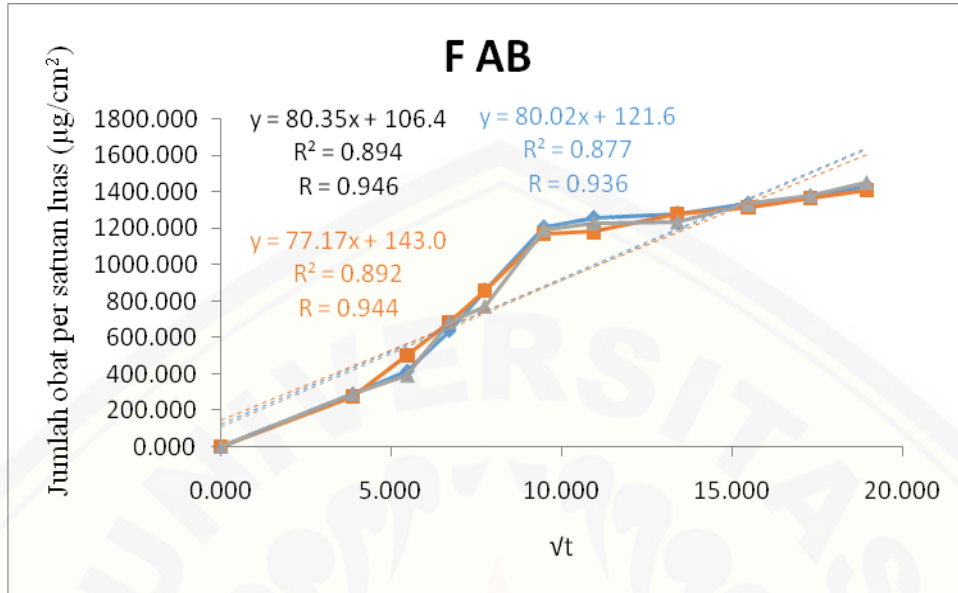
- FA



- FB

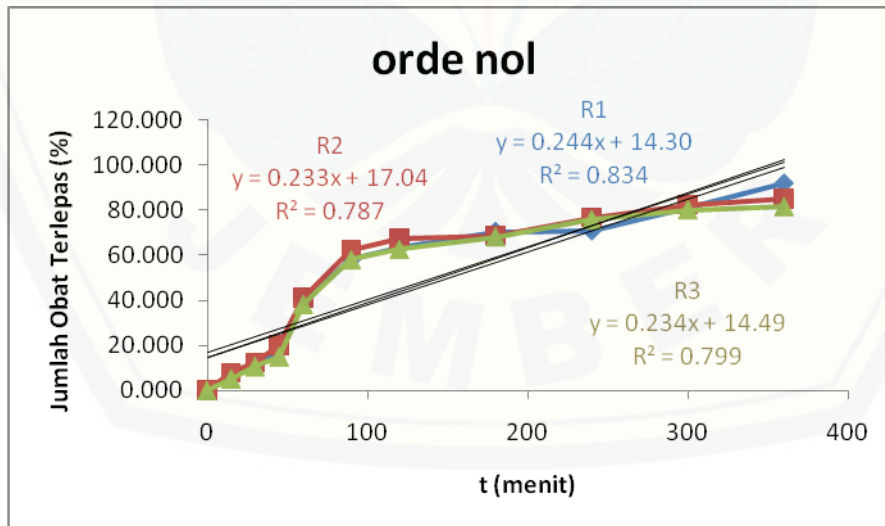


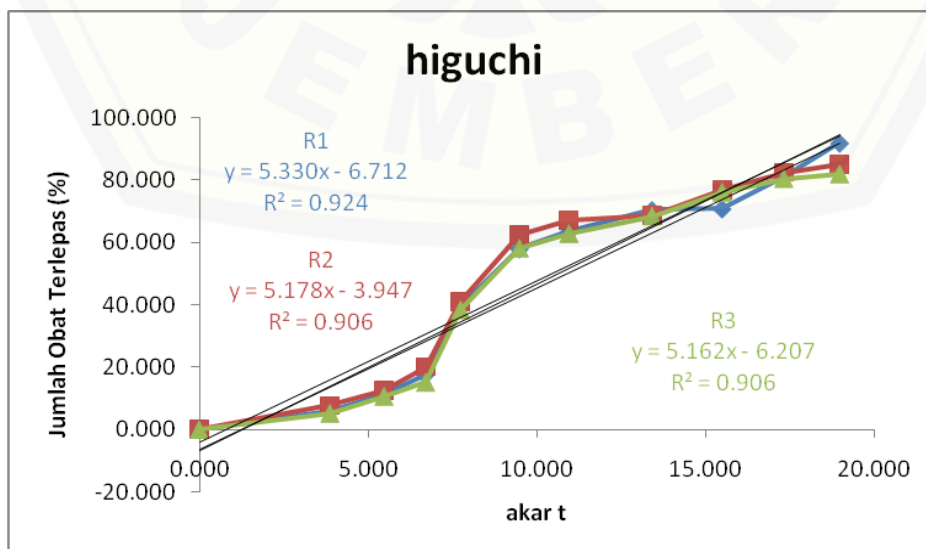
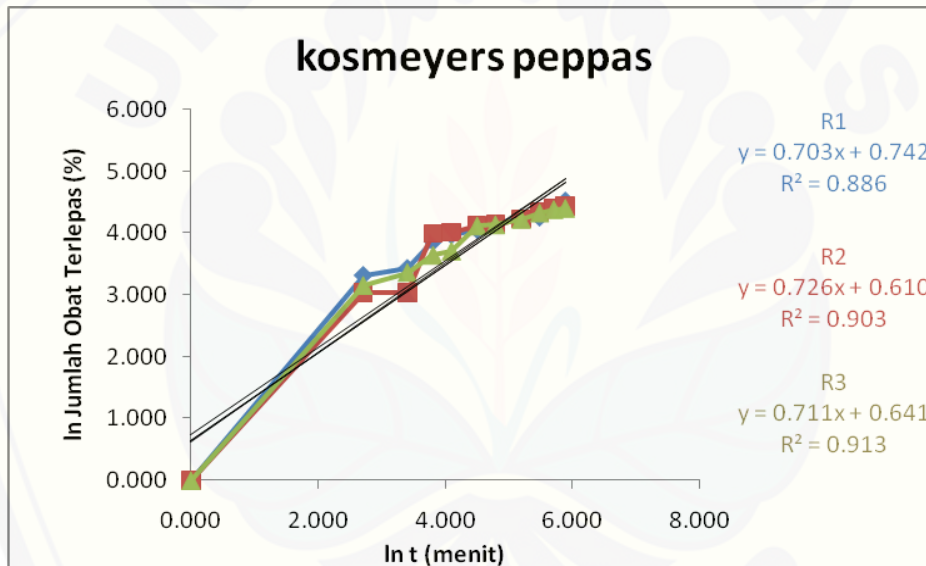
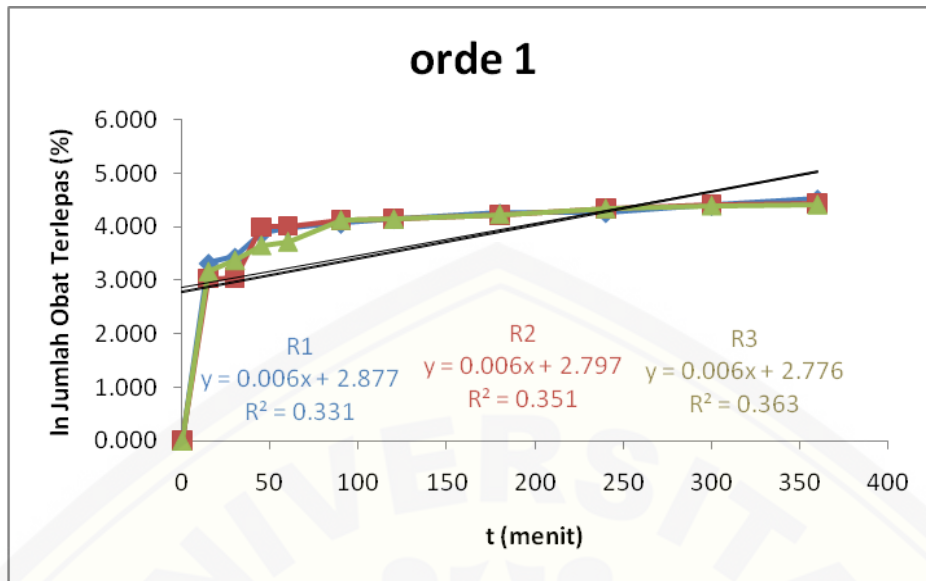
- FAB



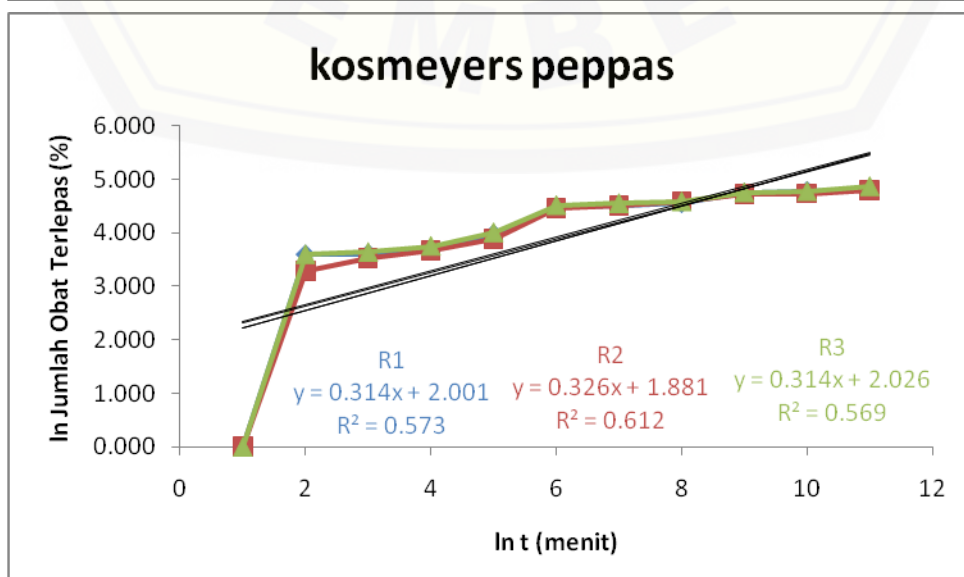
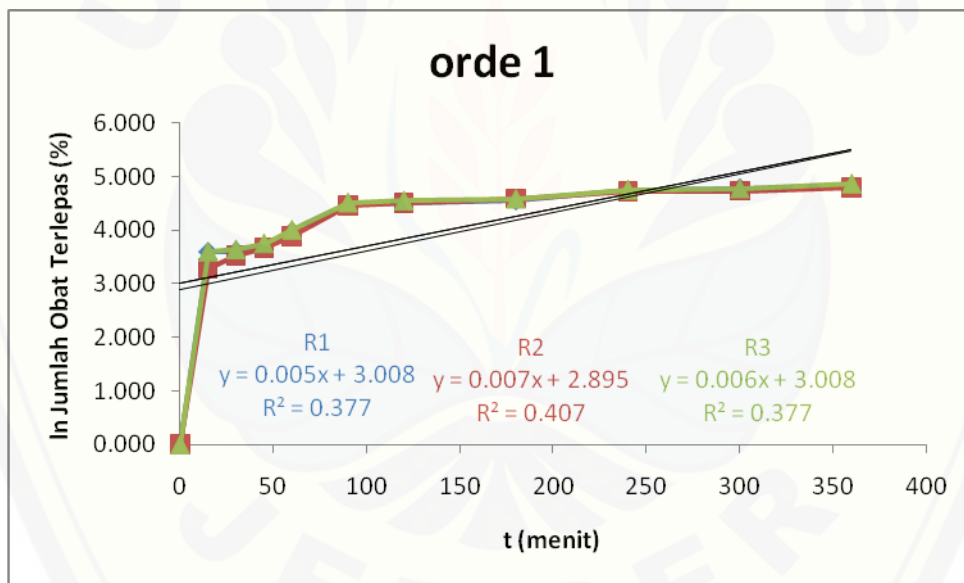
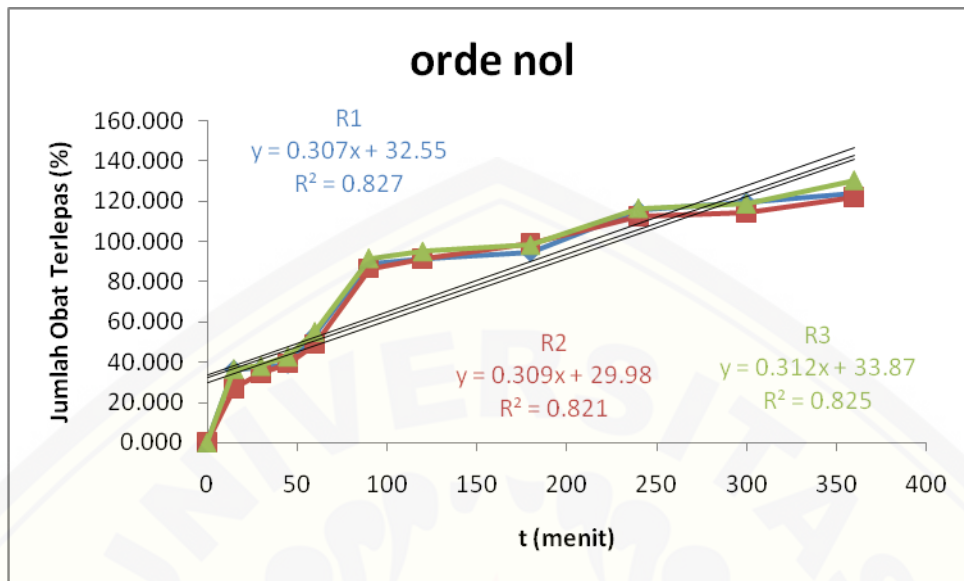
K.7. Penentuan Kinetika Pelepasan

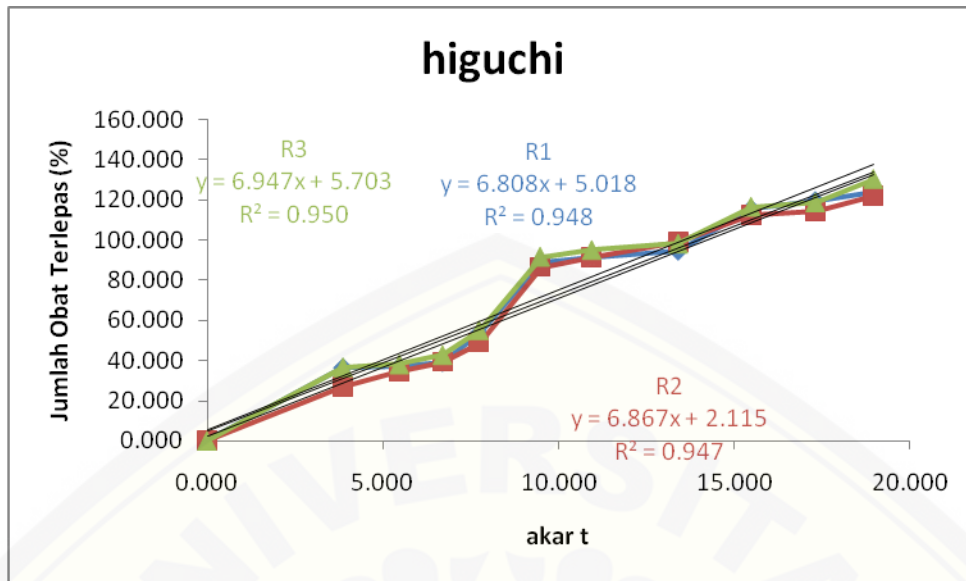
- F1



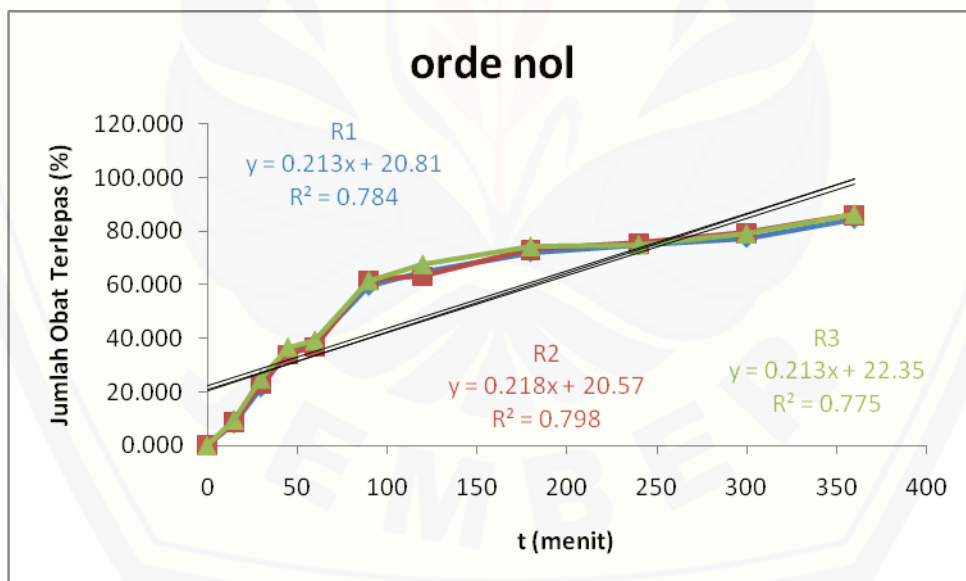


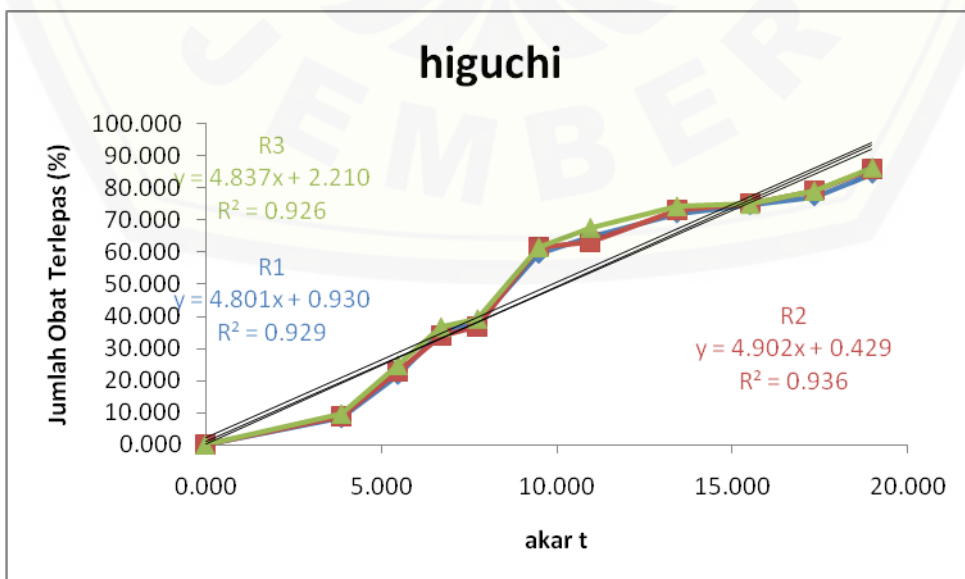
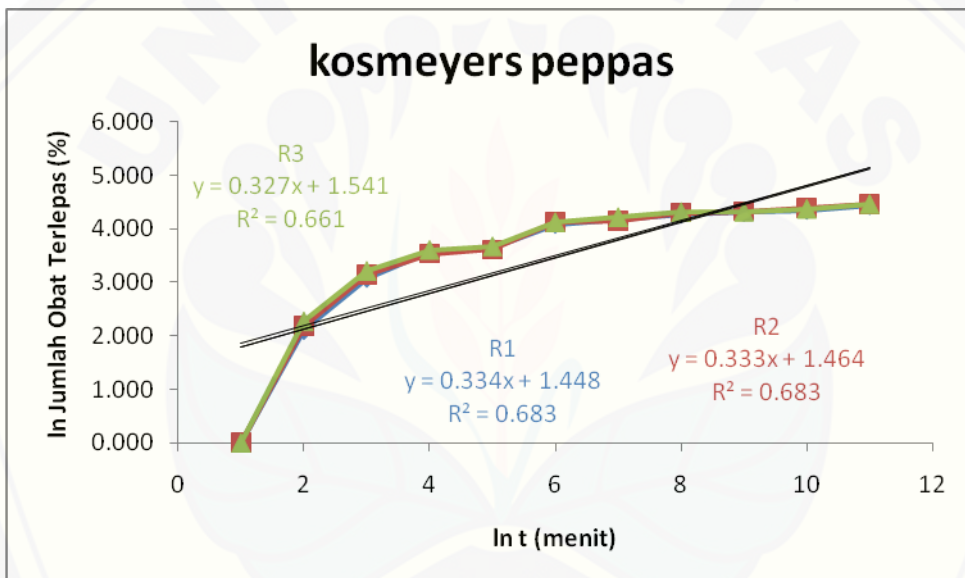
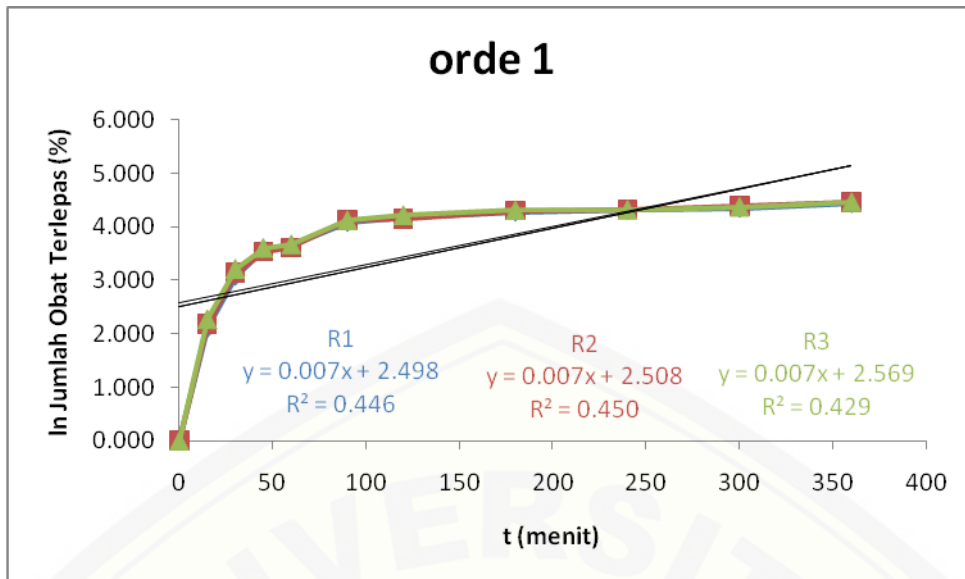
- **FA**



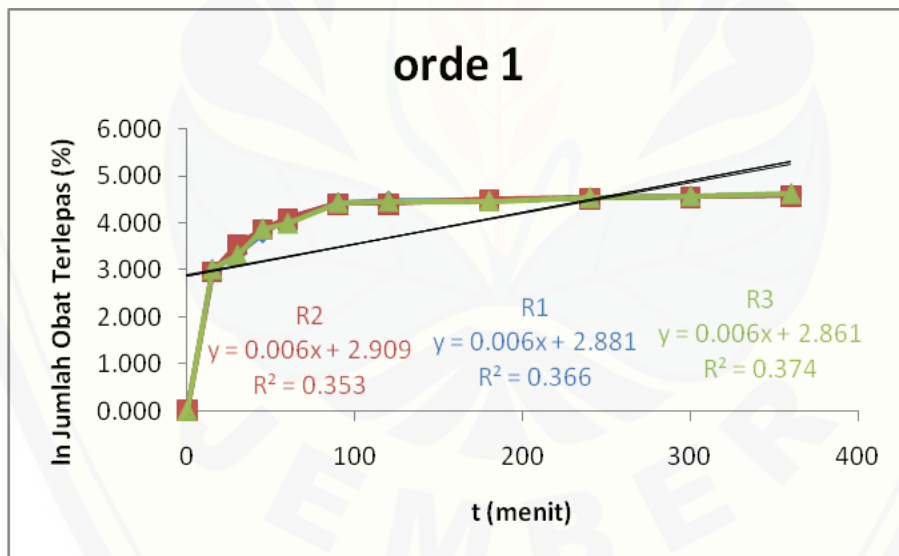
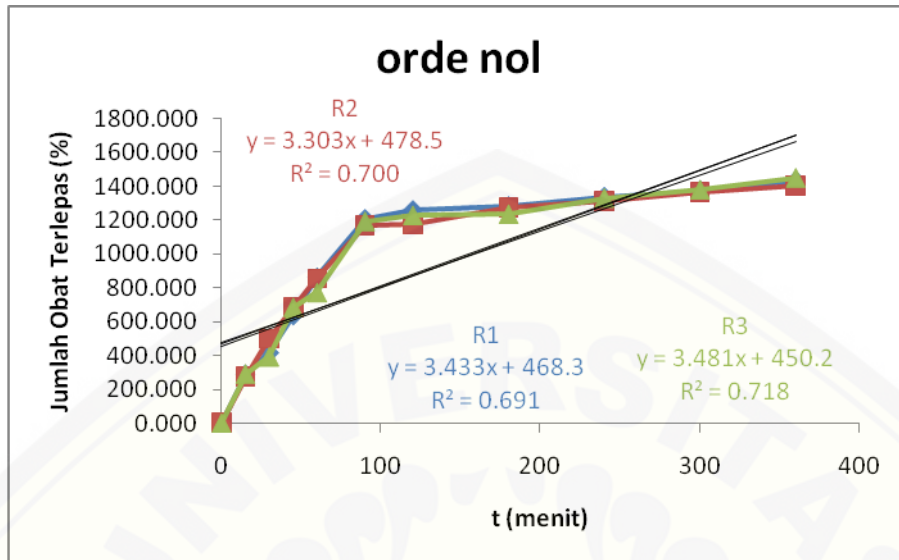


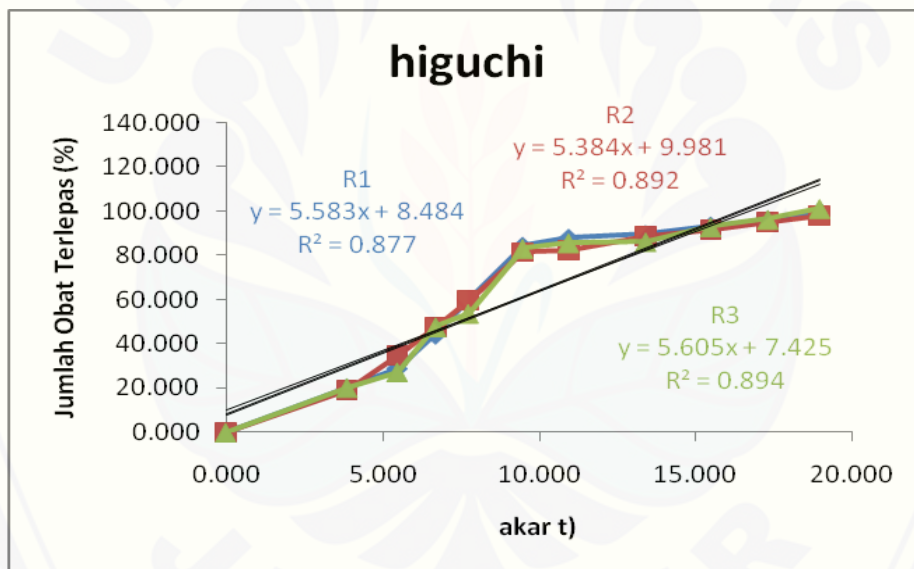
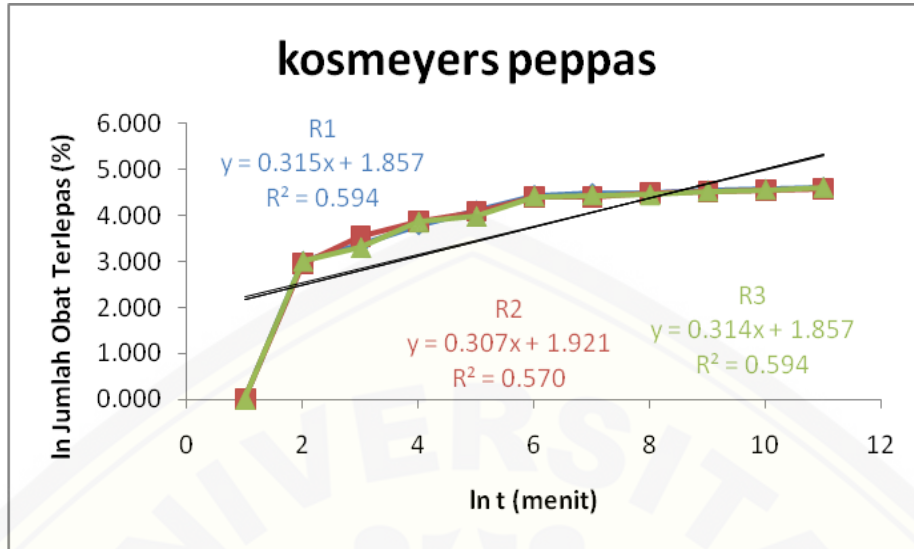
- **FB**





- **FAB**





L. Tabulasi Hasil Perhitungan % Pelepasan Patch Simvastatin**L.1. Tabulasi Hasil Perhitungan % Pelepasan Patch Simvastatin F1**

Jumlah obat tertranspor

Jumlah obat tertranspor (μg)			Rata-rata jumlah obat tertranspor (μg)
R1	R2	R3	
0.000	0.000	0.000	0.000
575.410	781.967	531.148	629.508
1154.016	1258.443	1080.000	1164.153
1780.082	2032.623	1528.607	1780.437
3988.279	4153.689	3882.951	4008.306
5869.344	6315.984	5881.475	6022.268
6418.115	6793.443	6356.557	6522.705
7132.049	6948.770	6922.623	7001.148
7171.066	7768.689	7698.197	7545.984
8213.361	8342.131	8138.525	8231.339
9305.492	8608.689	8285.984	8733.388

Perhitungan kinetika pelepasan

t	\sqrt{t}	$\ln t$	$\log t$	Rata-rata jumlah obat tertranspor	% Pelepasan	Ln rata-rata% pelepasan	Log rata-rata% pelepasan
0	0,000	0,000	0,000	0.000	0,000	0,000	0,000
15	3,873	2,708	1,176	629.508	6.216	1.827	0.794
30	5,477	3,401	1,477	1164.153	11.496	2.442	1.061
45	6,708	3,807	1,653	1780.437	17.581	2.867	1.245
60	7,746	4,094	1,778	4008.306	39.580	3.678	1.597
90	9,487	4,500	1,954	6022.268	59.467	4.085	1.774

120	10,954	4,787	2,079	6522.705	64.409	4.165	1.809
180	13,416	5,193	2,255	7001.148	69.133	4.236	1.840
240	15,492	5,481	2,380	7545.984	74.514	4.311	1.872
300	17,321	5,704	2,477	8231.339	81.281	4.398	1.910
360	18,974	5,886	2,556	8733.388	86.239	4.457	1.936

L.2. Tabulasi Hasil Perhitungan Persen Pelepasan Patch Simvastatin FA

Jumlah obat tertransport

Jumlah obat tertransport (μg)			Rata-rata jumlah obat tertransport (μg)
R1	R2	R3	
0,000	0,000	0,000	0.000
3673.770	2700.000	3688.525	3354.098
3723.689	3452.705	3841.803	3672.732
3950.820	3958.689	4305.656	4071.721
5388.934	4924.754	5553.934	5289.208
8944.754	8728.852	9243.443	8972.350
9230.000	9219.508	9574.590	9341.366
9546.066	9963.443	9892.541	9800.683
11648.852	11330.902	11746.393	11575.383
12051.557	11510.574	11972.541	11844.891
12515.164	12310.574	13143.852	12656.530

Perhitungan kinetika pelepasan

t	\sqrt{t}	$\ln t$	$\log t$	Rata2 jumlah obat tertransport	% Pelepasan	Ln rata-rata% pelepasan	Log rata-rata% pelepasan
0	0,000	0,000	0,000	0.000	0,000	0,000	0,000

15	3,873	2,708	1,176	3354.098	33.278	3.505	1.522
30	5,477	3,401	1,477	3672.732	36.439	3.596	1.562
45	6,708	3,807	1,653	4071.721	40.398	3.699	1.606
60	7,746	4,094	1,778	5289.208	52.478	3.960	1.720
90	9,487	4,500	1,954	8972.350	89.020	4.489	1.949
120	10,954	4,787	2,079	9341.366	92.681	4.529	1.967
180	13,416	5,193	2,255	9800.683	97.239	4.577	1.988
240	15,492	5,481	2,380	11575.383	114.847	4.744	2.060
300	17,321	5,704	2,477	11844.891	117.520	4.767	2.070
360	18,974	5,886	2,556	12656.530	125.573	4.833	2.099

L.3. Tabulasi Hasil Perhitungan % Pelepasan *Patch* Simvastatin FB

Jumlah obat tertransportasi FB

Jumlah obat tertransportasi (μg)			Rata-rata jumlah obat tertransportasi (μg)
R1	R2	R3	
0	0	0	0.000
826.230	885.246	973.770	895.082
2188.197	2306.557	2498.852	2331.202
3557.705	3425.902	3693.033	3558.880
3842.951	3710.410	3949.508	3834.290
5988.689	6224.262	6199.098	6137.350
6538.033	6361.803	6808.607	6569.481
7252.541	7370.410	7480.328	7367.760
7513.443	7602.459	7550.656	7555.519
7790.328	7997.869	7960.492	7916.230
8496.393	8675.574	8696.967	8622.978

Perhitungan kinetika pelepasan

t	\sqrt{t}	ln t	log t	Rata-rata jumlah obat tertransport	% Pelepasan	Ln rata-rata% pelepasan	Log rata-rata% pelepasan
0	0,000	0,000	0,000	0.000	0,000	0,000	0,000
15	3,873	2,708	1,176	895.082	8.881	2.184	0.948
30	5,477	3,401	1,477	2331.202	23.129	3.141	1.364
45	6,708	3,807	1,653	3558.880	35.310	3.564	1.548
60	7,746	4,094	1,778	3834.290	38.042	3.639	1.580
90	9,487	4,500	1,954	6137.350	60.892	4.109	1.785
120	10,954	4,787	2,079	6569.481	65.180	4.177	1.814
180	13,416	5,193	2,255	7367.760	73.100	4.292	1.864
240	15,492	5,481	2,380	7555.519	74.963	4.317	1.875
300	17,321	5,704	2,477	7916.230	78.542	4.364	1.895
360	18,974	5,886	2,556	8622.978	85.554	4.449	1.932

L.4. Tabulasi Hasil Perhitungan Persen Pelepasan Patch Simvastatin FAB

Jumlah obat tertransport

Jumlah obat tertransport			Rata-rata jumlah obat tertransport
R1	R2	R3	
0	0	0	0,000
2036.066	1947.541	2050.820	0.000
2932.623	3522.295	2770.410	2011.475
4483.279	4825.410	4836.557	3075.109
6086.721	6047.131	5453.443	4715.082
8525.164	8264.016	8434.262	5862.432
8896.639	8324.180	8687.213	8407.814

9063.361	9004.098	8734.754	8636.011
9452.049	9274.426	9416.721	8934.071
9724.590	9649.262	9762.869	9381.066
10131.148	9937.377	10258.197	9712.240

Perhitungan kinetika pelepasan

t	\sqrt{t}	ln t	log t	Rata-rata jumlah obat tertransport	% Pelepasan	Ln rata-rata jumlah obat per satuan luas	Log rata-rata jumlah obat per satuan luas
0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	3,873	2,708	1,176	1440,984	19.863	2.989	1.298
30	5,477	3,401	1,477	2663,743	30.365	3.413	1.482
45	6,708	3,807	1,653	3342,432	46.560	3.841	1.668
60	7,746	4,094	1,778	3523,169	57.889	4.059	1.763
90	9,487	4,500	1,954	4309,727	83.024	4.419	1.919
120	10,954	4,787	2,079	4815,301	85.277	4.446	1.931
180	13,416	5,193	2,255	5997,322	88.220	4.480	1.946
240	15,492	5,481	2,380	6634,945	92.634	4.529	1.967
300	17,321	5,704	2,477	7148,060	95.904	4.563	1.982
360	18,974	5,886	2,556	7594,973	99.821	4.603	1.999

M. Perhitungan Efek Faktor**M.1. Perhitungan Efek Faktor Moisture Content**

Formula	Faktor (A)	Faktor (B)	Faktor (A&B)	Respon Moisture Content
F1	-1	-1	+1	0,50
FA	+1	-1	-1	0,70
FB	-1	+1	-1	0,40
FAB	+1	+1	+1	0,65

$$\text{Efek faktor A} = \frac{0,70 + 0,65}{2} - \frac{0,50 + 0,40}{2} = 0,225$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{0,40 + 0,65}{2} - \frac{0,50 + 0,70}{2} = -0,075$$

$$\text{Efek interaksi faktor A dan B} = \frac{0,50 + 0,65}{2} - \frac{0,70 + 0,40}{2} = 0,025$$

M.2. Perhitungan Efek Faktor Flux Pelepasan

Formula	Faktor (A)	Faktor (B)	Faktor (A&B)	Respon Flux Pelepasan
F1	-1	-1	+1	74.880
FA	+1	-1	-1	98.067
FB	-1	+1	-1	69.143
FAB	+1	+1	+1	79.180

$$\text{Efek faktor A} = \frac{98.067 + 79.180}{2} - \frac{74.880 + 69.143}{2} = +16,613$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{69.143 + 79.180}{2} - \frac{74.880 + 98.067}{2} = -12,312$$

$$\begin{aligned} \text{Efek interaksi faktor A dan B} &= \frac{74.880 + 79.180}{2} - \frac{98.067 + 69.143}{2} \\ &= -6,575 \end{aligned}$$

N. Penentuan Formula Optimum

N.1. Respon % Moisture Content

ANOVA for selected factorial model

Response 1: moisture

Source Sum of Squares df Mean Square F-value p-value

Model	0,1706	3	0,0569	7,58	0,0100	significant
A-HPMC	0,1519	1	0,1519	20,25	0,0020	
B-EC	0,0169	1	0,0169	2,25	0,1720	
AB	0,0019	1	0,0019	0,2500	0,6305	
Pure Error	0,0600	8	0,0075			
Cor Total	0,2306	11				

Factor coding is **Coded**. Sum of squares is **Type III - Partial**

The **Model F-value** of 7,58 implies the model is significant. There is only a 1,00% chance that an F-value this large could occur due to noise.

P-values less than 0,0500 indicate model terms are significant. In this case A is a significant model term. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Fit Statistics

Std. Dev.	0,0866	R²	0,7398
Mean	0,5625	Adjusted R²	0,6423
C.V. %	15,40	Predicted R²	0,4146
		Adeq Precision	6,0000

The **Predicted R²** of 0,4146 is not as close to the **Adjusted R²** of 0,6423 as one might normally expect; i.e. the difference is more than 0.2. This may indicate a large block effect or a possible problem with your model and/or data. Things to consider are model reduction, response transformation, outliers, etc. All empirical models should be tested by doing confirmation runs.

Adeq Precision measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 6,000 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Final Equation in Terms of Actual Factors

$$\begin{aligned} \text{moisture} &= \\ &+0,447315 \\ &+0,001210 \text{ HPMC} \\ &-0,001097 \text{ EC} \\ &+2,93427\text{E-}06 \text{ HPMC} * \text{ EC} \end{aligned}$$

The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space.

Fit Statistics

Std. Dev. 0,0866 **R²** 0,7398
Mean 0,5625 **Adjusted R²** 0,6423
C.V. % 15,40 **Predicted R²** 0,4146
Adeq Precision 6,0000

The **Predicted R²** of 0,4146 is not as close to the **Adjusted R²** of 0,6423 as one might normally expect; i.e. the difference is more than 0.2. This may indicate a large block effect or a possible problem with your model and/or data. Things to consider are model reduction, response transformation, outliers, etc. All empirical models should be tested by doing confirmation runs.

Adeq Precision measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 6,000 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Model Comparison Statistics

PRESS 0,1350
-2 Log Likelihood -29,53
BIC -19,59
AICc -15,81

Coefficients in Terms of Coded Factors

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	0,5625	1	0,0250	0,5048	0,6202	
A-HPMC	0,1125	1	0,0250	0,0548	0,1702	1,0000
B-EC	-0,0375	1	0,0250	-0,0952	0,0202	1,0000
AB	0,0125	1	0,0250	-0,0452	0,0702	1,0000

The coefficient estimate represents the expected change in response per unit change in factor value when all remaining factors are held constant. The intercept in an orthogonal design is the overall average response of all the runs. The coefficients are adjustments around that average based on the factor settings. When the factors are orthogonal the VIFs are 1; VIFs greater than 1 indicate multi-collinearity, the higher the VIF the more severe the correlation of factors. As a rough rule, VIFs less than 10 are tolerable.

Final Equation in Terms of Coded Factors

$$\begin{aligned} \text{moisture} = & \\ & +0,5625 \\ & +0,1125 A \\ & -0,0375 B \\ & +0,0125 AB \end{aligned}$$

The equation in terms of coded factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. By default, the high levels of the factors are coded as +1 and the low levels are coded as -1. The coded equation is useful for identifying the relative impact of the factors by comparing the factor coefficients.

Final Equation in Terms of Actual Factors

$$\begin{aligned} \text{moisture} = & \\ & +0,447315 \\ & +0,001210 \text{ HPMC} \\ & -0,001097 \text{ EC} \\ & +2,93427\text{E-}06 \text{ HPMC} * \text{ EC} \end{aligned}$$

The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space.

Design-Expert® Software

Factor Coding: Actual

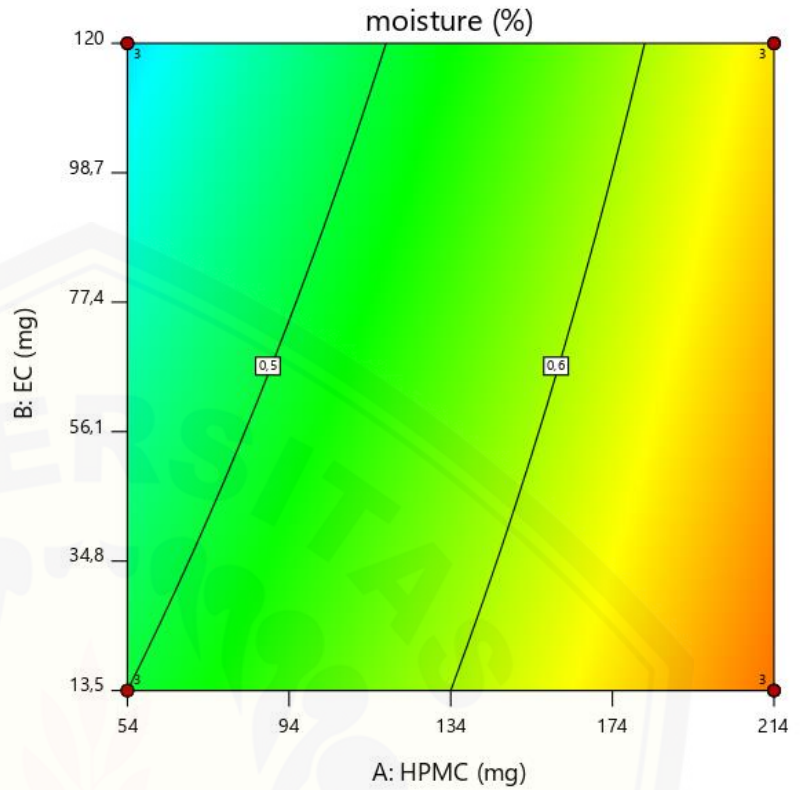
moisture (%)

● Design Points

0,3  0,75

X1 = A: HPMC

X2 = B: EC



Design-Expert® Software

Factor Coding: Actual

moisture (%)

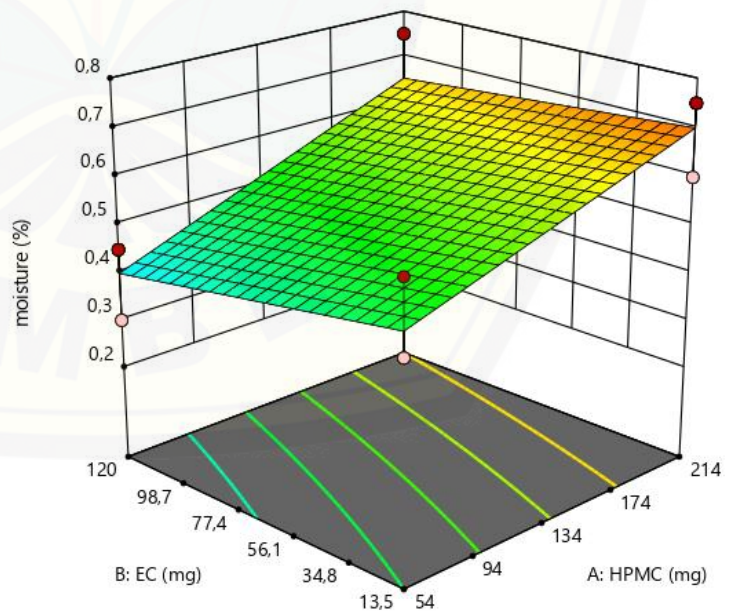
● Design points above predicted value

○ Design points below predicted value

0,3  0,75

X1 = A: HPMC

X2 = B: EC



N.2. Respon Flux Pelepasan

ANOVA for selected factorial model

Response 2: fluks

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value
Model	1412,27	3	470,76	296,27	< 0.0001 significant
A-HPMC	827,84	1	827,84	520,99	< 0.0001
B-EC	454,73	1	454,73	286,18	< 0.0001
AB	129,69	1	129,69	81,62	< 0.0001
Pure Error	12,71	8	1,59		
Cor Total	1424,98	11			

Factor coding is **Coded**. Sum of squares is **Type III - Partial**

The **Model F-value** of 296,27 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

P-values less than 0,0500 indicate model terms are significant. In this case A, B, AB are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Fit Statistics

Std. Dev.	1,26	R²	0,9911
Mean	80,32	Adjusted R²	0,9877
C.V. %	1,57	Predicted R²	0,9799
		Adeq Precision	39,7422

The **Predicted R²** of 0,9799 is in reasonable agreement with the **Adjusted R²** of 0,9877; i.e. the difference is less than 0.2.

Adeq Precision measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 39,742 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Model Comparison Statistics

PRESS	28,60
-2 Log Likelihood	34,75
BIC	44,69
AICc	48,46

Coefficients in Terms of Coded Factors

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	80,32	1	0,3639	79,48	81,16	
A-HPMC	8,31	1	0,3639	7,47	9,14	1,0000
B-EC	-6,16	1	0,3639	-6,99	-5,32	1,0000
AB	-3,29	1	0,3639	-4,13	-2,45	1,0000

The coefficient estimate represents the expected change in response per unit change in factor value when all remaining factors are held constant. The intercept in an orthogonal design is the overall average response of all the runs. The coefficients are adjustments around that average based on the factor settings. When the factors are orthogonal the VIFs are 1; VIFs greater than 1 indicate multi-collinearity, the higher the VIF the more severe the correlation of factors. As a rough rule, VIFs less than 10 are tolerable.

Final Equation in Terms of Coded Factors

$$\begin{aligned} \text{fluks} = & \\ & +80,32 \\ & +8,31 A \\ & -6,16 B \\ & -3,29 AB \end{aligned}$$

The equation in terms of coded factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. By default, the high levels of the factors are coded as +1 and the low levels are coded as -1. The coded equation is useful for identifying the relative impact of the factors by comparing the factor coefficients.

Final Equation in Terms of Actual Factors

$$\begin{aligned} \text{fluks} &= \\ &+67,21910 \\ &+0,155335 \text{ HPMC} \\ &-0,012193 \text{ EC} \\ &-0,000772 \text{ HPMC} * \text{EC} \end{aligned}$$

The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space.

Design-Expert® Software

Factor Coding: Actual

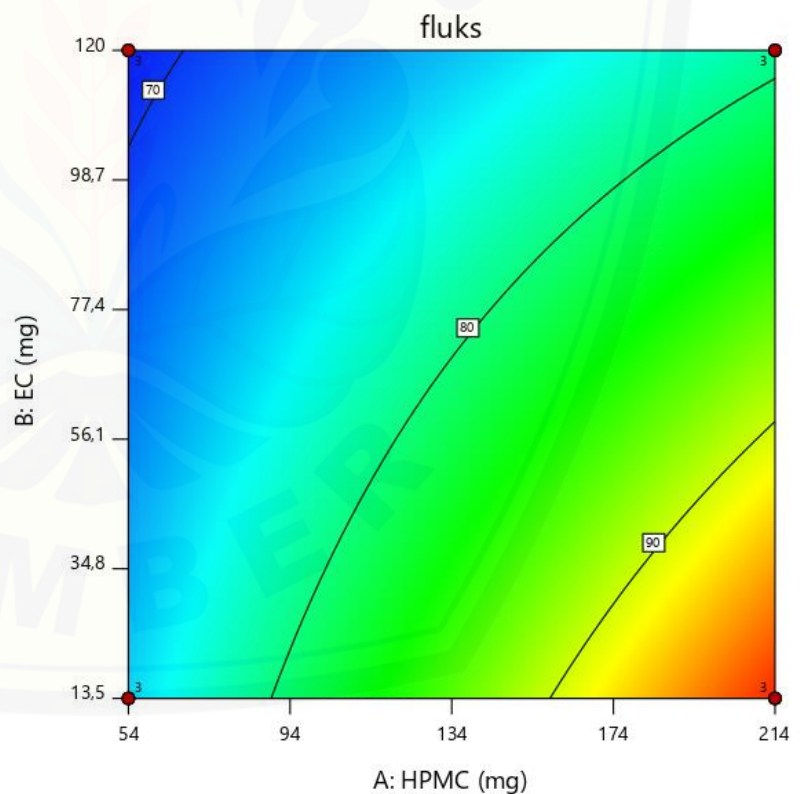
fluks

● Design Points

68,49  99,11

X1 = A: HPMC

X2 = B: EC



Design-Expert® Software

Factor Coding: Actual

fluks

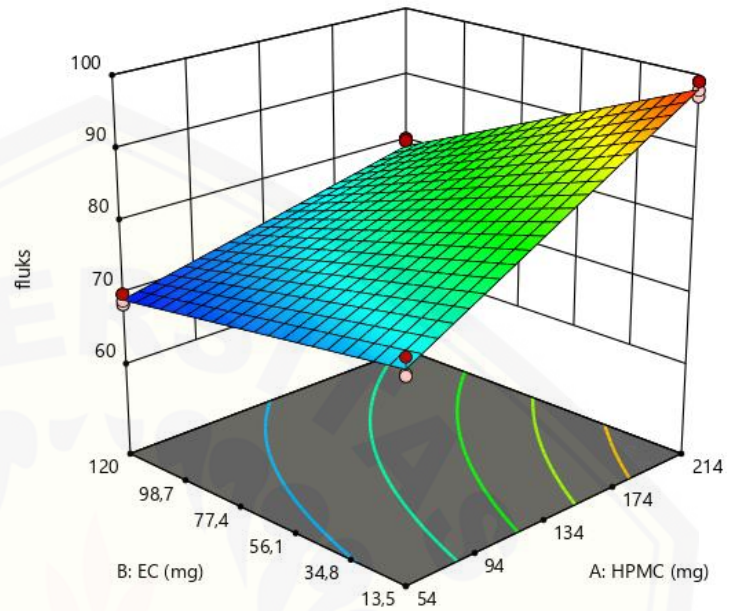
● Design points above predicted value

○ Design points below predicted value

68,49  99,11

X1 = A: HPMC

X2 = B: EC



N.3. Penentuan Formula Optimum

Name	Goal	Lower Limit	Upper Limit	Lower Weight	Upper Weight	Importance
A:HPMC	is in range	120	214	1	1	3
B:EC	is in range	13,5	54	1	1	3
moisture content	is in range	0	10	1	1	3
flux	maximize	68,49	99,11	1	1	3

Number	HPMC	EC	moisture content	flux	Desirability
1	214,000	13,500	0,700	98,067	0,966 Selected
2	214,000	13,676	0,700	97,985	0,963
3	213,665	13,500	0,699	97,984	0,963
4	214,000	14,428	0,699	97,634	0,952
5	214,000	14,689	0,699	97,512	0,948

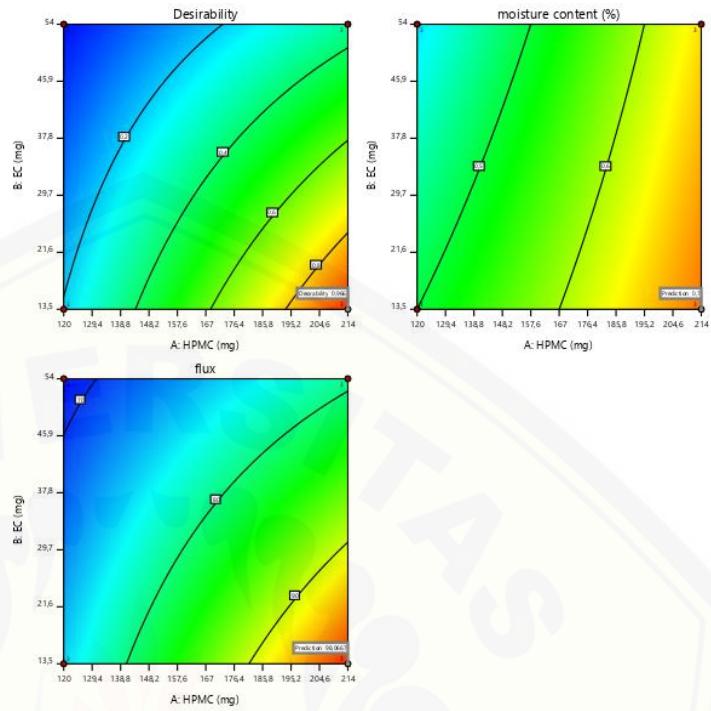
Design-Expert® Software

Factor Coding: Actual

All Responses

- Design Points
- 0,000  1,000

X1 = A: HPMC
X2 = B: EC



Design-Expert® Software

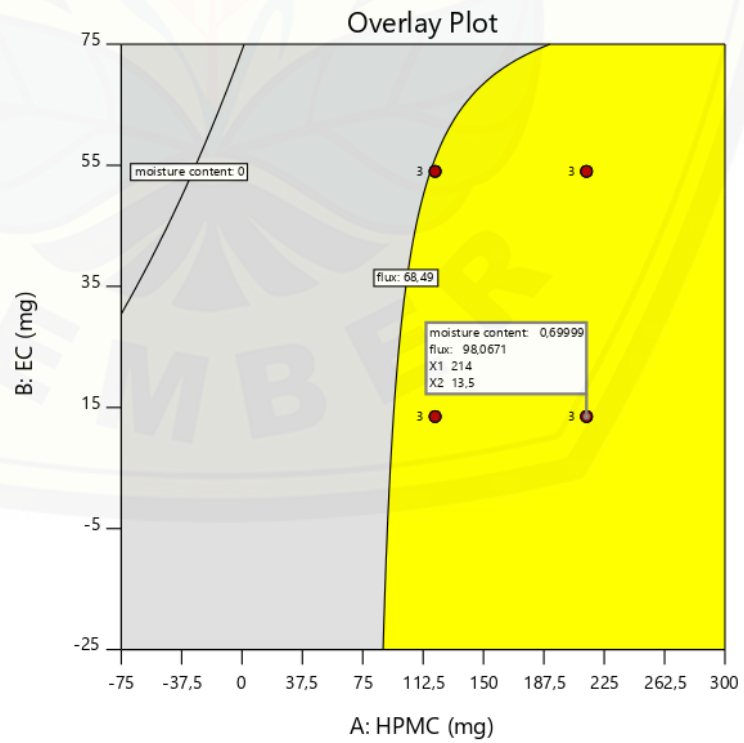
Factor Coding: Actual

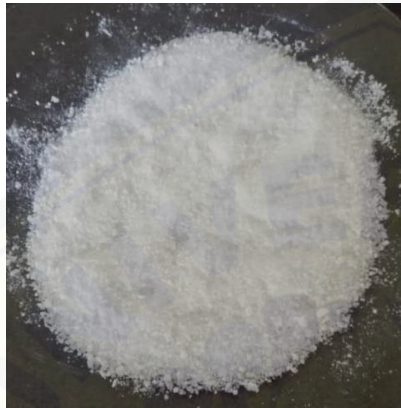
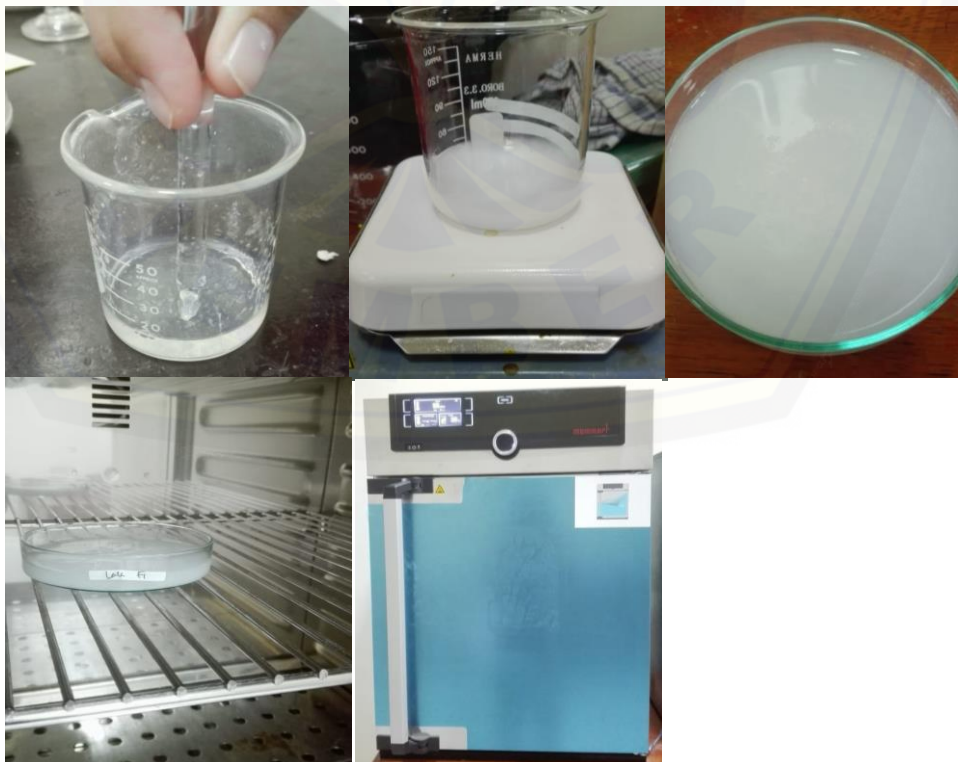
Overlay Plot

moisture content
flux

- Design Points

X1 = A: HPMC
X2 = B: EC



O. Dokumentasi**O.1. Dispersi Padat Simvastatin – PEG 6000 (1:3)****O.2. Pembuatan Sediaan *Patch* Simvastatin**

O.3. Pengujian Ketahanan Lipat



O.4. Pengujian pH



O.5. Pengujian Ketebalan



O.6. Pengujian Bobot

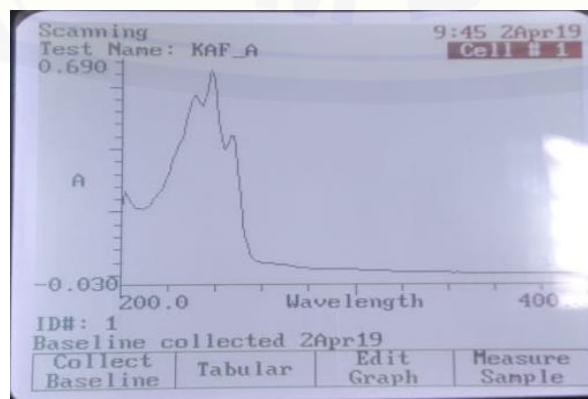


O.7. Pengujian Kadar

- Alat Spektrofotometer UV Vis



- Penentuan Panjang Gelombang Maksimum



- **Hasil Software Validation Method**

```
Method : Linearity
Probability : 95%
Number of data : 5
Line equation : Y = -0.05198295 + 0.05499989X
Correlation coefficient : 1.00000000
Sy value : 0.00001109
Vx0 value : 0.00199493%
Xp value : 0.00157891

The Correlation coefficient is fulfilled the requirement ( > 0.99 )
The Vx0 value is fulfilled the requirement ( 0% to 5% )
The Xp value is OK ( < 5.01800000 )
```

O.8. Alat Uji Disolusi



SHANGYU JINGXIN PHARMACEUTICAL CO., LTD

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Simvastatin

D-QA542-F05-R10

Analysis Serial No: DK40-1702221-01

Batch No: DK40-1702221	Batch Size: 125.00 kg
Package Size: 25 kg/Drum	Manufacturing Date: 22 Feb 2017
Issuing Date: 03 Mar 2017	Expiry period: 21 Feb 2020
Source: 516 Workshop	Quality Specification: USP 39

Items	Specification	Results
CHARACTERS		
Appearance	White to off-white powder	Off-white powder
Solubility	Freely soluble in chloroform, in methanol, and in alcohol; sparingly soluble on propylene glycol; very slightly soluble in hexane; practically insoluble in water.	Complies
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°	+290.3°
Loss on drying	Not more than 0.5%	0.05%
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%	0.03%
Epilovastatin and Lovastatin	Not more than 1.0%	0.14%
Methylene simvastatin	Not more than 0.4%	0.07%
Acetyl simvastatin	Not more than 0.4%	0.11%
Anhydro simvastatin	Not more than 0.4%	0.03%
Simvastatin dimer	Not more than 0.4%	0.11%
Any other individual impurity	Not more than 0.1%	0.05%
Total impurities other than lovastatin and epilovastatin	Not more than 1.0%	0.40%
Residual solvents		
Ethanol	Not more than 5000ppm	514ppm
Dichloromethane	Not more than 600ppm	Not found
ASSAY (on the dried basis)	98.0%~102.0% of C ₂₇ H ₃₈ O ₅	99.0%

Conclusion: The results conform to do not conform to the specification.

This batch of API has been manufactured in accordance with cGMPs.

Remarks: N/A

Analyst: Long Zhinan

Checker: Gu Jinwen

QA Manager: Xie Zuonian

Signature: 

Date: 2017.3.5

Address: No. 31 Weisan Road, Hangzhou Bay Shangyu Economic and Technological Development Area, Shangyu, Zhejiang Province, China-312369

Tel: 0086-575-82728559
Fax: 0086-575-82728551