



**OPTIMASI ETIL SELULOSA DAN NATRIUM KARBOKSIMETIL  
SELULOSA TERHADAP *MOISTURE CONTENT* DAN LAJU  
PELEPASAN *PATCH* SIMVASTATIN**

**SKRIPSI**

Oleh:

**ELIF NUR AIDAH**

**NIM 152210101013**

**BAGIAN FARMASETIKA**

**FAKULTAS FARMASI**

**UNIVERSITAS JEMBER**

**2019**



**OPTIMASI ETIL SELULOSA DAN NATRIUM KARBOKSIMETIL  
SELULOSA TERHADAP *MOISTURE CONTENT* DAN LAJU  
PELEPASAN *PATCH* SIMVASTATIN**

**SKRIPSI**

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

Oleh:

**Elif Nur Aidah**

**NIM 152210101013**

**BAGIAN FARMASETIKA  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER**

**2019**

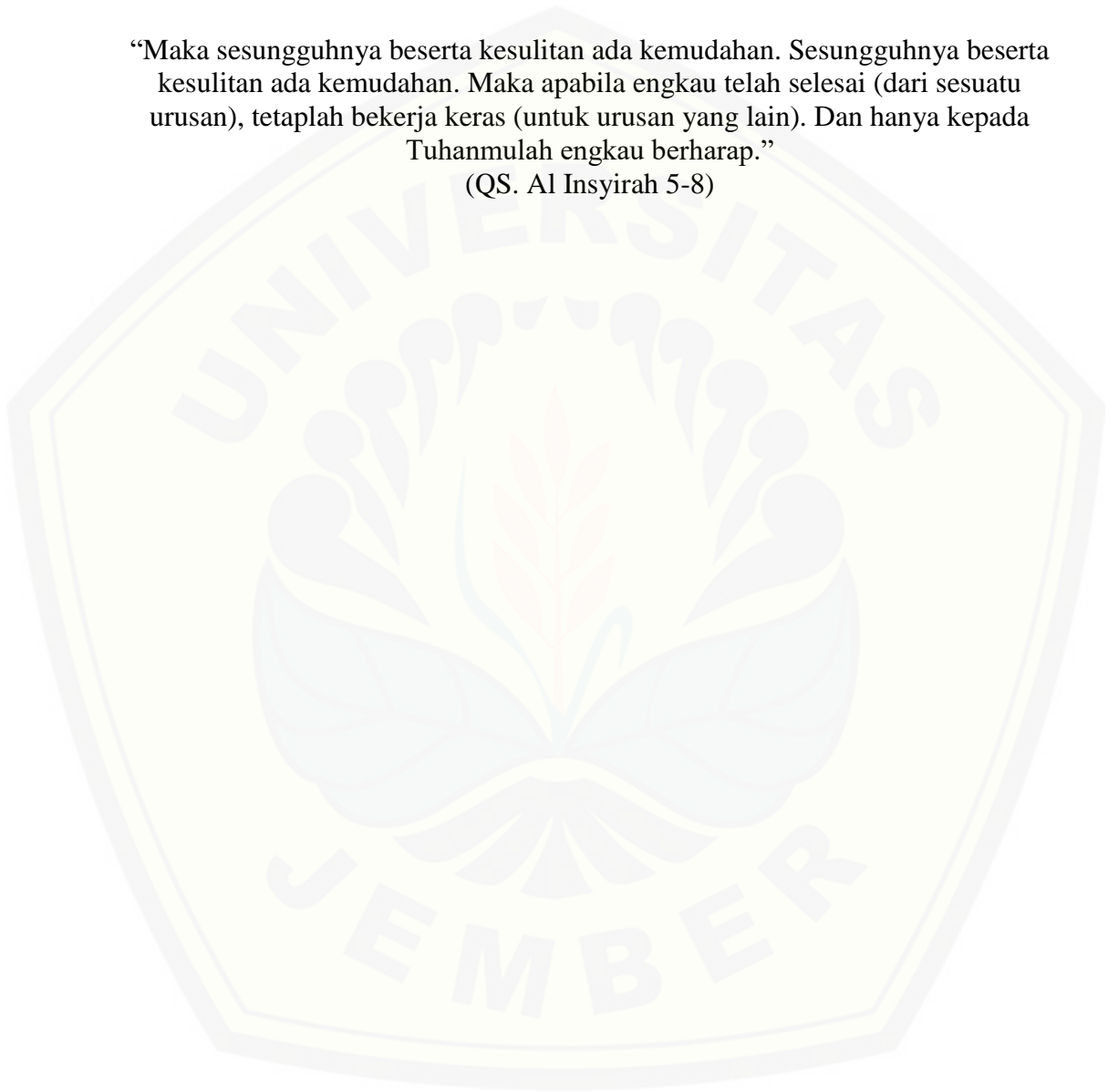
## PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT yang senantiasa memberikan kelancaran dan kemudahan kepada hamba-Nya dalam menuntut ilmu.
2. Orang tua penulis Bapak Abdul Rasyad dan Ibu Dinar Arya Rahadini serta keluarga besar yang tiada henti memberikan doa, kasih sayang, nasihat, dukungan, dan semangat kepada penulis.
3. Dosen, guru, dan pendidik yang telah membimbing, mendidik, dan memberikan ilmu pengetahuan kepada penulis.
4. Teman-teman seperjuangan Farmasi 2015 dan almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

**MOTO**

“Maka sesungguhnya beserta kesulitan ada kemudahan. Sesungguhnya beserta kesulitan ada kemudahan. Maka apabila engkau telah selesai (dari sesuatu urusan), tetaplah bekerja keras (untuk urusan yang lain). Dan hanya kepada Tuhanmulah engkau berharap.”  
(QS. Al Insyirah 5-8)



**PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

nama : Elif Nur Aidah

NIM : 152210101013

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul “Optimasi Etil Selulosa dan Natrium Karboksimetil Selulosa terhadap *Moisture Content* dan Laju Pelepasan *Patch 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, 22 Juli 2019

Yang menyatakan,

Elif Nur Aidah

NIM 152210101013

**SKRIPSI**

**OPTIMASI ETIL SELULOSA DAN NATRIUM KARBOKSIMETIL  
SELULOSA TERHADAP *MOISTURE CONTENT* DAN LAJU  
PELEPASAN *PATCH* SIMVASTATIN**

Oleh:

Elif Nur Aidah

NIM 152210101013

Pembimbing

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

Dosen Pembimbing Anggota : Lidya Ameliana, S.Si., M.Farm., Apt.

**PENGESAHAN**

Skripsi berjudul “Optimasi Etil Selulosa dan Natrium Karboksimetil Selulosa terhadap *Moisture Content* dan Laju Pelepasan *Patch* Simvastatin” karya Elif Nur Aidah telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Senin, 22 Juli 2019

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

**Tim Pembimbing**

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

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

NIP 19840124 200801 1 001

Lidya Ameliana, S.Si., M.Farm., Apt.

NIP 19800405 200501 2 005

**Tim Penguji**

Dosen Penguji I

Dosen Penguji II

Dr. Lina Winarti, S.Farm., M.Sc., Apt.

NIP 19791019 200604 2 002

Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt.

NIP 19750309 200112 1 001

**Mengesahkan**

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,

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

NIP 19760414 200212 2 001



## RINGKASAN

**Optimasi Etil Selulosa dan Natrium Karboksimetil Selulosa terhadap *Moisture Content* dan Laju Pelepasan *Patch* Simvastatin** : Elif Nur Aidah, 152210101013; 2019; 103 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Simvastatin merupakan antihiperlipidemia lini pertama yang bekerja menghambat 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A reduktase. Simvastatin tergolong obat BCS II yang memiliki berat molekul 418,566 g/mol, kelarutan 6,3 µg/mL, log P 4,7, waktu paruh 2 jam, pelepasan dalam saluran cerna lama, mengalami *first pass metabolism*, dan memiliki bioavailabilitas <5% (Parhi dan Suresh, 2016). Untuk meningkatkan bioavailabilitas obat maka diperlukan rute penghantaran lain salah satunya rute transdermal berbentuk sediaan berupa *patch*.

Kelebihan *patch* diantaranya dapat menghindari *first pass metabolism*, menghindari kerusakan obat di saluran gastrointestinal, menghasilkan sistem pelepasan obat terkontrol, memperlama durasi obat pada plasma darah, dapat segera dicabut apabila terjadi efek yang tidak diinginkan (Chen dkk., 2014). Syarat bahan obat agar dapat dibuat dalam bentuk sediaan transdermal antara lain log P >1,5 (Karande dan Mitragotri, 2009), log P <5 (Kalia dan Guy, 2001), dosis pemakaian <20 mg/hari,  $t_{1/2}$  <10 jam, berat molekul obat <500 Da, bioavailabilitas rendah dan indeks terapi sempit (Yadav dkk., 2012).

*Patch* terdiri atas beberapa komponen, salah satunya matriks. Matriks merupakan komponen *patch* yang berperan dalam proses pelepasan obat dari sediaan. Matriks pada *patch* berasal dari polimer hidrofobik dan hidrofilik. Polimer hidrofobik yang dipilih yaitu etil selulosa (EC) sedangkan polimer hidrofilik yang dipilih yaitu natrium karboksimetil selulosa (CMC Na). Tujuan dari pengkombinasian dua jenis polimer yaitu untuk menghasilkan sediaan dengan pelepasan terkontrol dan *moisture content* yang sesuai.

Kelarutan simvastatin sangat rendah sehingga perlu dilakukan upaya untuk meningkatkan kelarutannya, salah satunya dispersi padat. Dispersi padat dibuat dengan komposisi simvastatin-PEG 6000 (1:3) menggunakan metode peleburan.



Evaluasi yang dilakukan terhadap dispersi padat simvastatin meliputi, FTIR, keseragaman kadar, dan kelarutan.

Faktor yang dioptimasi dalam penelitian ini yaitu jumlah EC dan CMC Na terhadap respon % *moisture content* dan laju pelepasan *patch* simvastatin. Rancangan formula menggunakan desain faktorial  $2^2$ . Setiap sediaan yang dihasilkan masing-masing formula akan dievaluasi secara organoleptis, ketahanan lipat, pH permukaan, keseragaman ketebalan, bobot, dan kadar. Formula optimumnya akan dikarakterisasi menggunakan FTIR.

Hasil pengujian % *moisture content* menunjukkan bahwa FB>F1>FAB>FA dengan rata-rata masing-masing sebesar 1,00, 0,95, 0,85, dan 0,65%. Hasil pengujian *flux* pelepasan menunjukkan bahwa FB>F1>FAB>FA dengan rata-rata masing-masing sebesar 68,270, 64,950, 57,404, dan 36,431. Formula optimum diperoleh dari *software Design Expert* versi 11 yang menunjukkan titik optimum pada FB dengan komposisi EC sebesar 30 mg dan CMC Na sebesar 90 mg. Formula optimum selanjutnya dikarakterisasi menggunakan FTIR. Hasil FTIR menunjukkan bahwa tidak ada pergeseran spektra yang signifikan antara simvastatin murni dengan *patch* transdermal simvastatin.

## PRAKATA

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi Etil Selulosa dan Natrium Karboksimetil Selulosa terhadap *Moisture Content* dan Laju Pelepasan *Patch* Simvastatin”. Skripsi ini disusun guna memenuhi salah satu syarat menyelesaikan program studi strata 1 (S1) Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh sebab itu penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., M.Farm., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember.
2. Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Ibu Lidya Ameliana, S.Si., M.Farm., Apt. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang dengan sabar membimbing, meluangkan waktu, pikiran, saran, memberi perhatian dan dorongan sehingga skripsi ini bisa terselesaikan dengan baik.
3. Ibu Dr. Lina Winarti, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji I dan Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji II yang telah memberi kritik dan saran demi kesempurnaan skripsi ini.
4. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., M.Farm., Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing penulis selama menjadi mahasiswa.
5. Ibu Itus, Ibu Titin, Ibu Wayan, dan Ibu Hany selaku laboran Laboratorium Farmasetika dan Kimia Farmasi yang telah membantu penulis menyelesaikan skripsi ini.
6. Seluruh dosen dan karyawan Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah membimbing, memberikan ilmu, dan membantu penulis selama menjadi mahasiswa.
7. Orang tua penulis Bapak Abdul Rasyad dan Ibu Dinar Arya Rahadini serta keluarga besar yang tiada henti memberikan doa, kasih sayang, nasihat, dukungan, dan semangat kepada penulis.

8. Teman seperjuangan skripsi Nurlaila Velayati dan Cholista Rizki Y. yang telah memberikan semangat, dukungan, dan kerja sama selama penelitian.
9. Teman-teman skripsi farmasetika dan LIBITUM yang telah berjuang bersama-sama demi mendapatkan gelar Sarjana Farmasi.
10. Teman-teman Kos Namira, Dyah Wahyu, Mei Dwi, Septi Orbita, Elly Safitri, Puji Arini, Ulfa A. H., Vinach A., dan Arini Fitria, yang telah memberikan kenyamanan, semangat, dan bantuan kepada penulis.
11. Teman-teman KKN 164 Desa Pasarejo yang telah memberikan semangat dan dukungan kepada penulis.
12. PT. Kimia Farma yang telah memberikan bantuan bahan obat kepada penulis.
13. Serta semua pihak yang ikut membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Jember, Juli 2019

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	i
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b> .....	ii
<b>HALAMAN MOTO</b> .....	iii
<b>HALAMAN PERNYATAAN</b> .....	iv
<b>HALAMAN PEMBIMBINGAN</b> .....	v
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	vi
<b>RINGKASAN</b> .....	vii
<b>PRAKATA</b> .....	ix
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xi
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xiv
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xv
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xvi
<b>BAB 1. PENDAHULUAN</b> .....	1
<b>1.1 Latar Belakang</b> .....	1
<b>1.2 Rumusan Masalah</b> .....	3
<b>1.3 Tujuan Penelitian</b> .....	3
<b>1.4 Manfaat Penelitian</b> .....	3
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	4
<b>2.1 Tinjauan Kulit</b> .....	4
2.1.1 Definisi Kulit.....	4
2.1.2 Anatomi Kulit .....	4
<b>2.2 Tinjauan Rute Penetrasi Obat</b> .....	6
2.2.1 Rute Transappendageal atau Transfolikular.....	7
2.2.2 Rute Transepidermal .....	7
<b>2.3 Tinjauan Sistem Penghantaran Obat Transdermal</b> .....	8
2.3.1 Definisi Sistem Penghantaran Obat Transdermal .....	8
2.3.2 Kelebihan dan Kekurangan Sistem Penghantaran Obat Transdermal.....	8
2.3.3 Persyaratan Sediaan Transdermal .....	8

2.3.4	Bentuk Sediaan <i>Patch</i> Transdermal .....	9
2.3.5	Komponen <i>Patch</i> Transdermal .....	10
<b>2.4</b>	<b>Tinjauan Dispersi Padat</b> .....	<b>11</b>
<b>2.5</b>	<b>Tinjauan <i>Solvent Casting</i></b> .....	<b>12</b>
<b>2.6</b>	<b>Tinjauan Laju Pelepasan Obat</b> .....	<b>12</b>
<b>2.7</b>	<b>Tinjauan Bahan Penelitian</b> .....	<b>13</b>
2.7.1	Simvastatin .....	13
2.7.2	Etil Selulosa .....	15
2.7.3	Natrium Karboksimetil Selulosa .....	15
2.7.4	Etanol .....	16
2.7.5	Propilen Glikol .....	16
2.7.6	Polietilen Glikol .....	17
<b>2.8</b>	<b>Desain Faktorial</b> .....	<b>18</b>
<b>BAB 3.</b>	<b>METODOLOGI PENELITIAN</b> .....	<b>19</b>
<b>3.1</b>	<b>Rancangan Penelitian</b> .....	<b>19</b>
<b>3.2</b>	<b>Alat dan Bahan</b> .....	<b>19</b>
3.2.1	Alat .....	19
3.2.2	Bahan .....	19
<b>3.3</b>	<b>Tempat dan Waktu Penelitian</b> .....	<b>20</b>
<b>3.4</b>	<b>Prosedur Penelitian</b> .....	<b>21</b>
3.4.1	Pembuatan Dispersi Padat Simvastatin .....	21
3.4.2	Pengujian FTIR Dispersi Padat Simvastatin .....	21
3.4.3	Pengujian % <i>recovery</i> Simvastatin dalam Dispersi Padat .....	22
3.4.4	Pengujian Kelarutan Dispersi Padat Simvastatin .....	23
3.4.5	Pembuatan Formula Desain Faktorial .....	23
3.4.6	Pembuatan <i>Patch</i> Transdermal Simvastatin .....	25
3.4.7	Pengujian Organoleptis <i>Patch</i> Transdermal Simvastatin .....	25
3.4.8	Pengujian Ketahanan Lipat <i>Patch</i> Transdermal Simvastatin .....	25
3.4.9	Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i> Transdermal Simvastatin .....	25
3.4.10	Pengujian Keseragaman Ketebalan <i>Patch</i> Transdermal Simvastatin .....	26
3.4.11	Pengujian Keseragaman Bobot <i>Patch</i> Transdermal Simvastatin .....	26

3.4.12	Pengujian % <i>recovery Patch</i> Transdermal Simvastatin.....	26
3.4.13	Pengujian <i>Moisture Content</i> .....	27
3.4.14	Pengujian <i>Flux</i> Pelepasan <i>Patch</i> Transdermal Simvastatin.....	27
3.4.15	Analisis Data dengan Desain Faktorial .....	28
3.4.16	Pengujian Fourier Transform Infrared (FTIR).....	28
<b>BAB 4.</b>	<b>HASIL DAN PEMBAHASAN</b> .....	<b>29</b>
<b>4.1</b>	<b>Pembuatan Dispersi Padat Simvastatin</b> .....	<b>29</b>
<b>4.2</b>	<b>Evaluasi Hasil Dispersi Padat Simvastatin</b> .....	<b>30</b>
4.2.1	Pengujian FTIR Dispersi Padat Simvastatin .....	30
4.2.2	Pengujian % <i>Recovery</i> Simvastatin dalam Dispersi Padat.....	32
4.2.3	Pengujian Kelarutan Dispersi Padat Simvastatin.....	35
<b>4.3</b>	<b>Evaluasi Sediaan <i>Patch</i> Transdermal Simvastatin</b> .....	<b>36</b>
4.3.1	Pengujian Organoleptis <i>Patch</i> Transdermal Simvastatin.....	36
4.3.2	Pengujian Ketahanan Lipat <i>Patch</i> Transdermal Simvastatin.....	36
4.3.3	Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i> Transdermal Simvastatin .....	37
4.3.4	Pengujian Keseragaman Ketebalan <i>Patch</i> Transdermal Simvastatin .....	38
4.3.5	Pengujian Keseragaman Bobot <i>Patch</i> Transdermal Simvastatin	39
4.3.6	Pengujian % <i>Recovery</i> Simvastatin dalam <i>Patch</i> Transdermal ..	40
4.3.7	Pengujian % <i>Moisture Content Patch</i> Transdermal Simvastatin	42
4.3.8	Pengujian Pelepasan <i>Patch</i> Transdermal Simvastatin .....	44
4.3.9	Penentuan Formula Optimum .....	47
4.3.10	Pengujian FTIR Formula Optimum <i>Patch</i> Transdermal Simvastatin.....	49
<b>BAB 5.</b>	<b>KESIMPULAN</b> .....	<b>51</b>
<b>5.1</b>	<b>Kesimpulan</b> .....	<b>51</b>
<b>5.2</b>	<b>Saran</b> .....	<b>51</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	.....	<b>52</b>
<b>LAMPIRAN</b>	.....	<b>57</b>



DAFTAR TABEL

	Halaman
3.1 Rancangan desain faktorial .....	24
3.2 Susunan aras faktor yang digunakan berdasarkan desain faktorial .....	24
3.3 Formula <i>patch</i> transdermal simvastatin .....	24
4.1 Hasil pengujian FTIR dispersi padat simvastatin.....	32
4.2 Hasil absorbansi larutan baku simvastatin .....	33
4.3 Hasil pemeriksaan pengaruh basis .....	34
4.4 Hasil uji kelarutan dispersi padat simvastatin .....	35
4.5 Hasil uji organoleptis <i>patch</i> transdermal simvastatin .....	36
4.6 Hasil uji ketahanan lipat <i>patch</i> transdermal simvastatin .....	36
4.7 Hasil uji pH permukaan <i>patch</i> transdermal simvastatin.....	37
4.8 Hasil uji LSD pH permukaan <i>patch</i> transdermal simvastatin .....	37
4.9 Hasil uji ketebalan <i>patch</i> transdermal simvastatin .....	38
4.10 Hasil uji LSD ketebalan <i>patch</i> transdermal simvastatin .....	38
4.11 Hasil uji bobot <i>patch</i> transdermal simvastatin .....	39
4.12 Hasil uji LSD bobot <i>patch</i> transdermal simvastatin.....	39
4.13 Hasil pemeriksaan basis <i>patch</i> .....	40
4.14 Hasil uji keseragaman kadar <i>patch</i> transdermal simvastatin .....	41
4.15 Hasil uji LSD kadar <i>patch</i> transdermal simvastatin.....	41
4.16 Hasil uji % <i>moisture content patch</i> transdermal simvastatin .....	42
4.17 Hasil perhitungan efek faktor terhadap respon % <i>moisture content</i> .....	43
4.18 Hasil perhitungan <i>flux</i> pelepasan <i>patch</i> transdermal simvastatin.....	45
4.19 Hasil perhitungan efek faktor terhadap respon <i>flux</i> pelepasan.....	46
4.20 Solusi hasil analisis <i>software Design Expert</i> versi 11 .....	48
4.21 Hasil FTIR simvastatin murni dan <i>patch</i> transdermal simvastatin .....	50



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Struktur anatomi kulit.....	4
2.2 Struktur anatomi epidermis .....	5
2.3 Rute penetrasi obat transdermal .....	7
2.4 <i>Patch</i> tipe matriks atau monolitik .....	9
2.5 <i>Patch</i> tipe membran atau <i>reservoir</i> .....	10
2.6 Tahapan pelepasan obat transdermal.....	13
2.7 Struktur kimia simvastatin .....	14
2.8 Struktur kimia etil selulosa.....	15
2.9 Struktur kimia CMC Na .....	16
2.10 Struktur kimia etanol.....	16
2.11 Struktur kimia propilen glikol .....	17
2.12 Struktur kimia polietilen glikol .....	17
3.1 Skema langkah kerja penelitian.....	20
3.2 Skema langkah kerja dispersi padat .....	21
4.1 Dispersi padat simvastatin-PEG 6000.....	29
4.2 Hasil FTIR simvastatin murni .....	30
4.3 Hasil FTIR PEG 6000 .....	30
4.4 Hasil FTIR dispersi padat simvastatin .....	31
4.5 Perbandingan FTIR simvastatin murni dan dispersi padat simvastatin .....	31
4.6 Kurva penentuan panjang gelombang maksimum simvastatin .....	33
4.7 Kurva baku simvastatin dalam dapar fosfat pH 7,4±0,05 dan SLS 0,5% .	34
4.8 Organoleptis <i>patch</i> transdermal .....	36
4.8 <i>Contour plot</i> respon % <i>moisture content</i> .....	43
4.9 <i>Contour plot</i> respon <i>flux</i> pelepasan .....	46
4.10 <i>Overlay plot</i> daerah optimum.....	48
4.11 Hasil FTIR simvastatin murni .....	49
4.12 Hasil FTIR <i>patch</i> transdermal simvastatin.....	49
4.13 Perbandingan FTIR simvastatin murni dan <i>patch</i> simvastatin.....	50

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A.	Perhitungan Rendemen Dispersi Padat Simvastatin-PEG 6000 (1:3)..... 57
B.	Tabulasi Hasil Serapan Simvastatin dalam Dapar Fosfat Salin pH $7,4\pm 0,05$ dan SLS 0,5% pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum ..... 57
C.	Tabulasi Perhitungan Kurva Baku Simvastatin dalam Dapar Fosfat Salin pH $7,4\pm 0,05$ dan SLS 0,5% ..... 58
D.	Tabulasi Keseragaman Dispersi Padat Simvastatin ..... 59
E.	Tabulasi Hasil Uji Kelarutan Dispersi Padat Simvastatin..... 61
E.1.	Tabulasi Hasil Uji Kelarutan Simvastatin Murni ..... 61
E.2.	Tabulasi Hasil Uji Kelarutan Dispersi Padat Simvastatin-PEG 6000 61
F.	Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i> Simvastatin..... 62
F.1.	Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i> Simvastatin F1 ..... 62
F.2.	Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i> Simvastatin FA ..... 62
F.3.	Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i> Simvastatin FB..... 62
F.4.	Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i> Simvastatin FAB ..... 63
G.	Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan <i>Patch</i> Simvastatin ..... 63
G.1.	Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan <i>Patch</i> Simvastatin F1 ..... 63
G.2.	Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan <i>Patch</i> Simvastatin FA ..... 63
G.3.	Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan <i>Patch</i> Simvastatin FB ..... 63
G.4.	Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan <i>Patch</i> Simvastatin FAB..... 63
H.	Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot <i>Patch</i> Simvastatin ..... 64
H.1.	Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot <i>Patch</i> Simvastatin F1..... 64
H.2.	Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot <i>Patch</i> Simvastatin FA..... 64
H.3.	Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot <i>Patch</i> Simvastatin FB ..... 64
H.4.	Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot <i>Patch</i> Simvastatin FAB .. 64
I.	Tabulasi Hasil Pengujian Kadar <i>Patch</i> Transdermal Simvastatin ..... 64
I.1.	Tabulasi Hasil Pengujian Kadar <i>Patch</i> Transdermal Simvastatin F1 ..... 64
I.2.	Tabulasi Hasil Pengujian Kadar <i>Patch</i> Transdermal Simvastatin FA ..... 65

I.3.	Tabulasi Hasil Pengujian Kadar <i>Patch</i> Simvastatin FB.....	66
I.4.	Tabulasi Hasil Pengujian Kadar <i>Patch</i> Simvastatin FAB .....	66
J.	Tabulasi Hasil % <i>Moisture Content Patch</i> Transdermal Simvastatin.....	67
J.1.	Tabulasi Hasil % <i>Moisture Content Patch</i> Transdermal Simvastatin F1..	67
J.2.	Tabulasi Hasil % <i>Moisture Content Patch</i> Transdermal Simvastatin FA.	67
J.3.	Tabulasi Hasil % <i>Moisture Content Patch</i> Transdermal Simvastatin FB .	67
J.4.	Tabulasi Hasil% <i>Moisture Content Patch</i> Transdermal Simvastatin FAB	67
K.	Tabulasi Hasil Pelepasan Simvastatin pada Sediaan <i>Patch</i> .....	68
K.1.	Tabulasi Hasil Pelepasan Simvastatin pada Sediaan <i>Patch</i> F1 .....	68
K.2.	Tabulasi Hasil Pelepasan Simvastatin pada Sediaan <i>Patch</i> FA .....	70
K.3.	Tabulasi Hasil Pelepasan Simvastatin pada Sediaan <i>Patch</i> FB .....	72
K.4.	Tabulasi Hasil Pelepasan Simvastatin pada Sediaan <i>Patch</i> FAB .....	74
K.5.	Contoh Perhitungan Jumlah Obat Terlepas Tiap Satuan Luas.....	76
K.6.	Grafik Penentuan Nilai <i>Flux</i> Sediaan <i>Patch</i> Simvastatin.....	77
L.	Tabulasi Hasil Perhitungan % Pelepasan <i>Patch</i> Simvastatin.....	79
L.1.	Tabulasi Hasil Perhitungan % Pelepasan <i>Patch</i> Simvastatin F1.....	79
L.2.	Tabulasi Hasil Perhitungan % Pelepasan <i>Patch</i> Simvastatin FA.....	80
L.3.	Tabulasi Hasil Perhitungan % Pelepasan <i>Patch</i> Simvastatin FB .....	81
L.4.	Tabulasi Hasil Perhitungan % Pelepasan <i>Patch</i> Simvastatin FAB .....	82
M.	Perhitungan Efek Faktor.....	83
M.1.	Perhitungan Efek Faktor % <i>Moisture Content</i> .....	83
M.2.	Perhitungan Efek Faktor <i>Flux</i> Pelepasan .....	83
N.	Hasil Analisis Statistik .....	84
N.1.	Hasil Analisis Statistik Kelarutan Dispersi Padat Simvastatin .....	84
N.2.	Hasil Analisis Statistik pH Permukaan <i>Patch</i> Simvastatin .....	84
N.3.	Hasil Analisis Statistik Ketebalan <i>Patch</i> Simvastatin.....	85
N.4.	Hasil Analisis Statistik Bobot <i>Patch</i> Simvastatin .....	86
N.5.	Hasil Analisis Statistik Kadar <i>Patch</i> Simvastatin .....	87
N.6.	Hasil Analisis Statistik % <i>Moisture Content Patch</i> Simvastatin.....	89
N.7.	Hasil Analisis Statistik <i>Flux</i> Pelepasan <i>Patch</i> Simvastatin.....	89
O.	Penentuan Formula Optimum .....	90

O.1.	Respon % <i>Moisture Content</i> .....	90
O.2.	Respon <i>Flux</i> Pelepasan.....	93
O.3.	Penentuan Formula Optimum .....	96
P.	Dokumentasi.....	97
P.1.	Dispersi Padat Simvastatin-PEG 6000 (1:3) .....	97
P.2.	Pembuatan Sediaan <i>Patch</i> Simvastatin .....	97
P.3.	Hasil Uji Organoleptis.....	98
P.4.	Pengujian Ketahanan Lipat .....	98
P.5.	Pengujian pH Permukaan .....	99
P.6.	Pengujian Ketebalan.....	99
P.7.	Pengujian Bobot .....	99
P.8.	Pengujian Kadar .....	100
P.9.	Pengujian % <i>Moisture Content</i> .....	101
P.10.	Alat Uji Disolusi.....	101
P.11.	Sertifikat Analisis Simvastatin .....	102

## BAB 1. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Hiperlipidemia adalah peningkatan *low density lipoprotein* (LDL), *very low density lipoprotein* (VLDL), kolesterol total dan trigliserida dalam darah melebihi batas normal (Gitawati dkk., 2015). Nilai normal kolesterol total adalah <200 mg/dL, LDL <100mg/dL, dan trigliserida <150 mg/dL (Wells dkk., 2015). Prevalensi hiperlipidemia di Indonesia mencapai 39,8% yang dapat meningkatkan risiko terjadinya aterosklerosis dan penyakit jantung koroner. Pilihan pertama terapi hiperlipidemia adalah simvastatin (Erwinanto dkk., 2017).

Simvastatin merupakan obat antihiperlipidemia golongan statin yang bekerja menghambat 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-koA) reduktase (Sweetman, 2009). Menurut *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), simvastatin tergolong obat BCS II yang memiliki berat molekul 418,566 g/mol, kelarutan 6,3 µg/mL, log P 4,7, waktu paruh 2 jam, pelepasan dalam saluran cerna lama, mengalami *first pass metabolism*, bioavailabilitas <5%, dan 95% obat yang diberikan dalam dosis oral akan diekskresikan bersama feses (Parhi dan Suresh, 2016). Berdasarkan alasan tersebut, maka diperlukan rute penghantaran lain salah satunya adalah rute transdermal. Syarat suatu bahan obat dapat dibuat dalam sediaan transdermal adalah memiliki log P >1,5 (Karande dan Mitragotri, 2009) dan <5 (Kalia dan Guy, 2001), dosis pemakaian < 20 mg/hari,  $t_{1/2}$  <10 jam, berat molekul obat <500 Da dan bioavailabilitas rendah (Yadav dkk., 2012). Berdasarkan sifat fisika-kimianya, maka simvastatin memenuhi syarat sediaan *patch* transdermal. Permasalahan utama dalam pembuatan *patch* transdermal simvastatin adalah kelarutannya yang rendah.

Rute transdermal adalah rute pemberian obat melalui kulit secara difusi pasif hingga mencapai sirkulasi sistemik. Tahap penetrasi obat diawali dengan pelepasan obat dari sediaan selanjutnya menembus *stratum corneum* kemudian dibawa ke dermis hingga masuk ke pembuluh darah kapiler (Kalia dan Guy, 2001).



Sediaan *patch* transdermal dipilih karena memiliki beberapa kelebihan. Menurut Chen dkk. (2014), kelebihan *patch* yaitu dapat menghindari *first pass metabolism*, melepas obat secara terkontrol, mencegah iritasi pada saluran gastrointestinal, mudah digunakan, dan mudah dilepas apabila terjadi efek toksik atau efek samping yang tidak dikehendaki.

Tipe *patch* transdermal pada penelitian ini adalah tipe matriks. Menurut Venkatraman dkk. (2013), *patch* tipe matriks memiliki bentuk yang sederhana, tipis, dan tidak terlalu lebar dibanding *patch* tipe membran. Matriks berfungsi untuk menyimpan dan mengontrol pelepasan obat serta mengatur partisi obat ke *stratum corneum* (Rhee dkk., 2008). Pelepasan zat aktif dan sifat fisik *patch* dapat dipengaruhi oleh jenis dan jumlah polimer (Mukherjee dkk., 2005).

Pada penelitian ini, polimer hidrofilik dan hidrofobik dikombinasikan untuk menghasilkan sediaan dengan pelepasan terkontrol dan *moisture content* yang sesuai. Etil selulosa (EC) merupakan polimer hidrofobik yang tidak beracun, tidak menimbulkan alergi, dan iritasi (Patel dkk., 2009). EC dapat digunakan untuk mengontrol pelepasan obat dalam waktu yang lebih lama dan menghasilkan film dengan *moisture content* yang rendah dibanding eudragit yang membentuk pori-pori dalam film (Mukherjee dkk., 2005). Penggunaan polimer hidrofobik akan menghasilkan sediaan dengan % *moisture content* rendah sehingga tidak mudah terkontaminasi oleh mikroba (Rastogi dkk., 2015). Polimer hidrofilik yang digunakan adalah Natrium karboksimetil selulosa (CMC Na). CMC Na merupakan polimer *bioadhesive* yang tidak menimbulkan iritasi seperti karbopol (Singh dkk., 2010), bersifat non toksik (Rowe dkk., 2009), dan memiliki sifat pembentukan film yang baik (Ballesteros dkk., 2018).

Bahan aktif simvastatin dibuat dalam bentuk dispersi padat menggunakan PEG 6000 untuk meningkatkan segi kelarutan. Teknik *solvent casting* dipilih untuk membuat film dengan kualitas baik, yaitu tipis, jernih, dan berpori. Kelebihan teknik *solvent casting* adalah tidak membutuhkan biaya besar dan memakan waktu lama (Fortunati dkk., 2016).

Penelitian ini dilakukan optimasi komposisi polimer EC dan CMC Na menggunakan rancangan formula desain faktorial. Hasil perbedaan jumlah EC dan

CMC Na akan dibandingkan terhadap *moisture content* dan laju pelepasan. Evaluasi lain yang dilakukan meliputi organoleptis, pH, ketahanan lipat, bobot, ketebalan dan % kadar serta dilakukan karakterisasi formula optimum menggunakan *Fourier Transform Infrared* (FTIR).

### 1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh kombinasi EC dan CMC Na terhadap *moisture content* dan laju pelepasan sediaan *patch* transdermal simvastatin?
2. Berapakah komposisi optimum kombinasi EC dan CMC Na pada sediaan *patch* transdermal simvastatin?
3. Bagaimana hasil karakterisasi (FTIR) formula optimum sediaan *patch* transdermal simvastatin dengan kombinasi EC dan CMC Na?

### 1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh kombinasi EC dan CMC Na terhadap *moisture content* dan laju pelepasan sediaan *patch* transdermal simvastatin
2. Mengetahui komposisi optimum kombinasi EC dan CMC Na pada sediaan *patch* transdermal simvastatin
3. Mengetahui hasil karakterisasi (FTIR) formula optimum sediaan *patch* transdermal simvastatin dengan kombinasi EC dan CMC Na.

### 1.4 Manfaat Penelitian

Berdasarkan hasil penelitian, maka diharapkan diperoleh suatu data ilmiah tentang pengaruh kombinasi EC dan CMC Na dengan konsentrasi tertentu terhadap *moisture content* dan laju pelepasan sediaan *patch* transdermal simvastatin sehingga dapat dijadikan dasar untuk mengembangkan formulasi *patch* transdermal simvastatin.



## BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

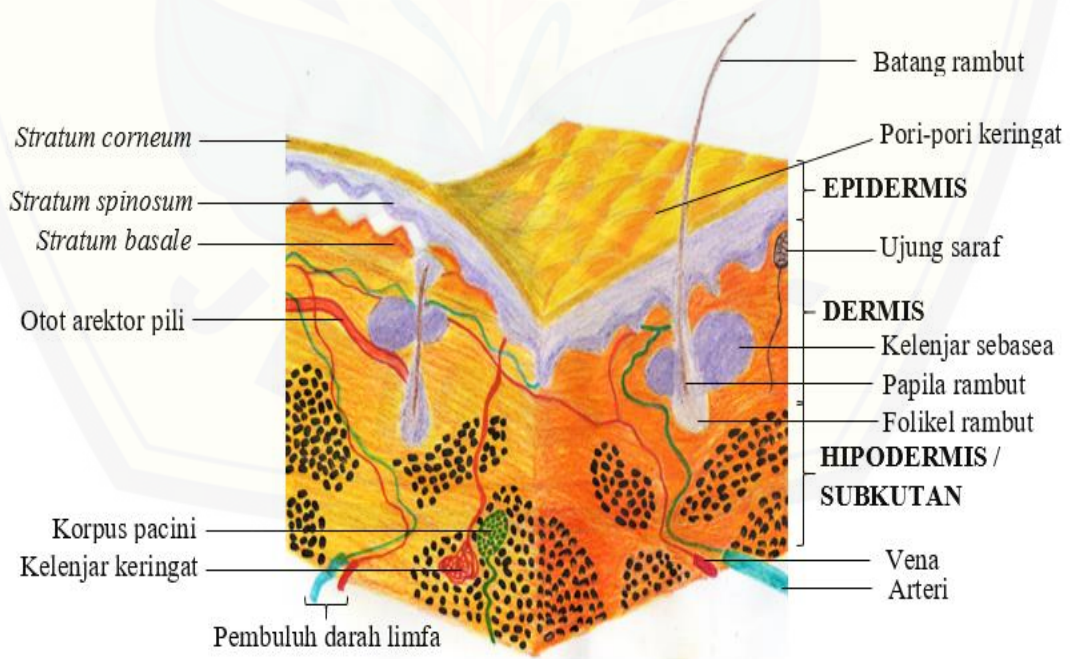
### 2.1 Tinjauan Kulit

#### 2.1.1 Definisi Kulit

Kulit merupakan organ paling luar tubuh dengan luas permukaan rata-rata 2 m<sup>2</sup> yang dilalui sepertiga darah dan setiap sentimeter terdapat 10-70 folikel rambut serta 200-250 saluran keringat (Yadav dkk., 2012). Menurut Maibach dan Honari (2014), fungsi kulit yaitu sebagai *barrier* atau penghalang yang melindungi dari lingkungan luar, termasuk radiasi ultraviolet, substansi kimia, tekanan fisik dan mikroorganisme, mencegah terjadinya dehidrasi, serta mengatur suhu tubuh.

#### 2.1.2 Anatomi Kulit

Kulit terdiri atas 3 lapisan, yaitu epidermis, dermis, dan hipodermis (subkutan) (Kulkarni dan Vandana, 2018). Struktur anatomi kulit ditunjukkan pada gambar 2.1.

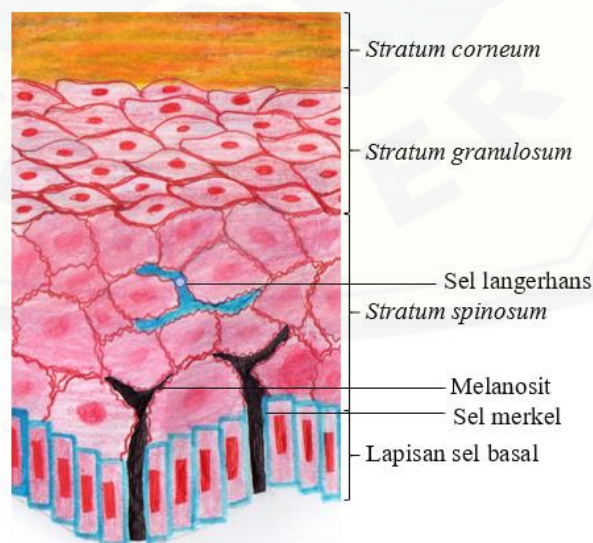


Gambar 2.1 Struktur anatomi kulit (Sumber: (Kulkarni dan Vandana, 2018))

a. Epidermis

Epidermis merupakan bagian terluar kulit dengan ketebalan 0,05 –1 mm yang berfungsi sebagai *barrier* tubuh, proteksi, dan pembawa imunitas. Epidermis terdiri atas keratinosit, melanosit, dan sel *langerhans* (Maibach dan Honari, 2014). Keratinosit akan berdiferensiasi membentuk *stratum corneum*, *stratum lucidum*, *stratum granulosum*, *stratum spinosum*, dan *stratum basale* (Bibi dkk., 2017).

*Stratum corneum* tersusun atas protein dan lipid yang membentuk membran pipih sebanyak 10 – 25 lapis yang dapat menghalangi proses penetrasi obat (Kesarwani dkk., 2013). Lipid pada *stratum corneum* akan menjadi *reservoir* bagi obat lipofil karena obat lipofil yang terakumulasi di dalamnya akan lepas secara perlahan, sedangkan obat hidrofил pelepasannya akan terhalang (Prausnitz dkk., 2012). *Stratum lucidum* tersusun atas sekumpulan sel berukuran kecil yang transparan karena inti sel dan organel lainnya hancur. *Stratum granulosum* tersusun atas sel berbentuk granul yang memiliki enzim hidrolitik, salah satunya adalah *stratum corneum chymotryptic enzim* (SCCE). *Stratum spinosum* memiliki sel berbentuk kolumnar atau poligonal dengan ukuran sitoplasma yang besar. Lapisan keratinosit terbawah adalah *stratum basale* yang membentuk zona basal pada epidermis kulit (Kulkarni dan Vandana, 2018). Anatomi lapisan epidermis ditunjukkan pada gambar 2.2.



Gambar 2.2 Struktur anatomi epidermis (Sumber: Maibach dan Honari, 2014)

b. Dermis

Lapisan kedua pada kulit adalah lapisan dermis yang memiliki ketebalan 3 – 5 mm (Kesarwani dkk., 2013). Lapisan dermis terdiri atas 2 lapisan yaitu lapisan papilar dan kutikular. Lapisan papilar tersusun atas jaringan areolar, kapiler, pembuluh limfa dan saraf sensoris. Lapisan retikular tersusun atas serat kolagen dan elastin yang dapat memperkuat kulit dan menjadikan kulit elastis (Kulkarni dan Vandana, 2018).

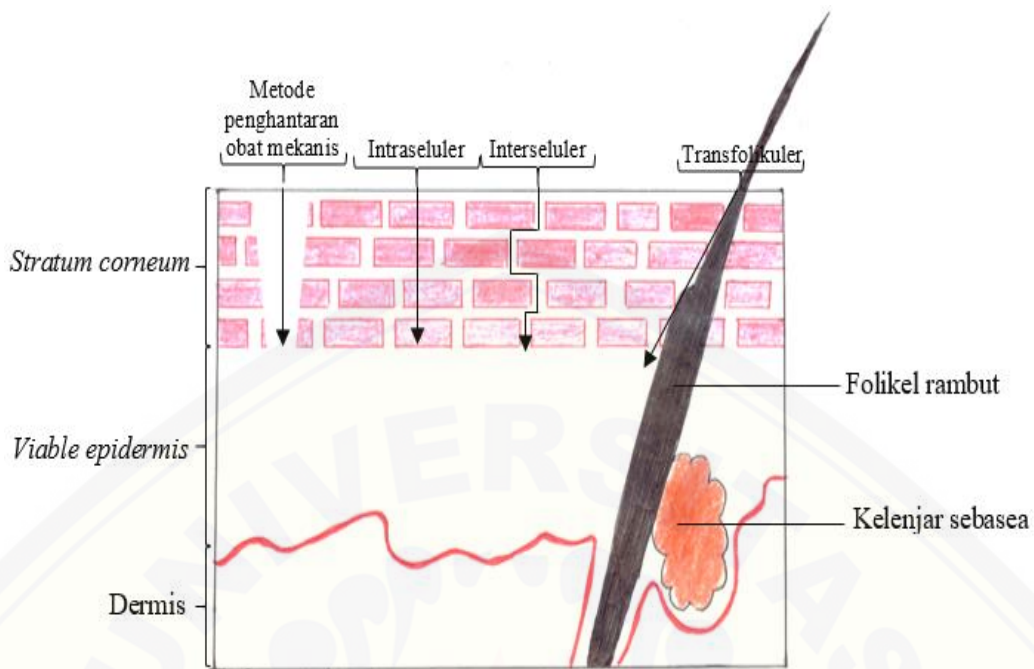
Pada lapisan dermis terdapat jaringan saraf, pembuluh limfa, pembuluh darah, kelenjar keringat, kelenjar sebacea dan folikel rambut. Lapisan dermis turut berperan dalam permeasi obat-obat transdermal, khususnya obat-obat hidrofilik yang masuk pembuluh darah melalui rute transfolikular atau transappendageal (Bibi dkk., 2017).

c. Hipodermis (subkutan)

Lapisan hipodermis atau subkutan merupakan lapisan kulit yang terletak paling bawah. Lapisan hipodermis berfungsi sebagai tempat menyimpan lemak, membantu regulasi suhu tubuh, perlindungan mekanis dan memberi nutrisi. Obat-obat transdermal akan menembus lapisan ini sebelum mencapai pembuluh darah (Kesarwani dkk., 2013).

## 2.2 Tinjauan Rute Penetrasi Obat

Proses masuknya molekul obat dengan sistem penghantaran transdermal dapat melalui beberapa rute. Menurut Benson (2012), penetrasi obat melalui kulit dibedakan menjadi via transappendageal atau transfolikular dan transepidermal atau *stratum corneum*. Penghantaran obat melalui rute *stratum corneum* atau transepidermal akan dibedakan menjadi via transeelular dan interselular. Penghantaran obat secara transdermal juga dapat dibantu melalui cara mekanik, seperti *microneedle* dan ablasi. Perbedaan rute penetrasi obat ditunjukkan pada gambar 2.3.



Gambar 2.3 Rute penetrasi obat transdermal (Sumber: Maibach dan Honari, 2014)

### 2.2.1 Rute Transappendageal atau Transfolikular

Rute ini banyak dipilih untuk obat-obatan yang bersifat hidrofilik dan memiliki berat molekul relatif besar atau berukuran  $<600$  nm, karena kutikula rambut rata-rata berukuran 300-600 nm (Bibi dkk., 2017). Pada rute transappendageal, obat akan terpenetrasi melewati folikel rambut yang terhubung dengan kelenjar sebacea ataupun melalui kelenjar keringat (Benson, 2012).

### 2.2.2 Rute Transepidermal

#### a. Rute Transelular

Pada rute ini, obat akan terpenetrasi melalui *stratum corneum*. *Stratum corneum* tersebut bersifat polar karena terus terhidrasi oleh matriks keratin intraseluler (Benson, 2012).

#### b. Rute Interselular

Sebagian besar obat akan masuk ke dalam sirkulasi sistemik melalui rute interselular. Pada rute ini obat akan terpenetrasi melalui celah-celah sel (Goyal dkk., 2007).



## 2.3 Tinjauan Sistem Penghantaran Obat Transdermal

### 2.3.1 Definisi Sistem Penghantaran Obat Transdermal

Sistem penghantaran obat transdermal merupakan penghantaran obat melalui kulit untuk mencapai sirkulasi sistemik sehingga menghasilkan efek terapi yang efektif serta dapat digunakan untuk pemberian obat secara terkontrol (Kesarwani dkk., 2013). Rute penghantaran obat transdermal merupakan rute non invasif sehingga mudah diterima pasien (Chen dkk., 2014). Sediaan transdermal dapat berupa *aerosol spray*, semisolid, dan *patch* (Benson, 2012).

### 2.3.2 Kelebihan dan Kekurangan Sistem Penghantaran Obat Transdermal

Sistem penghantaran obat transdermal memiliki beberapa kelebihan yaitu tidak menimbulkan rasa nyeri (Bibi dkk., 2017), menghindari *first pass metabolism*, menghindari kerusakan obat akibat enzim di saluran gastrointestinal, menghasilkan sistem pelepasan obat terkontrol, memperlama durasi obat pada plasma darah, dapat segera dicabut apabila terjadi efek yang tidak diinginkan (Chen dkk., 2014).

Kekurangan sistem penghantaran obat transdermal yaitu permeasi beberapa obat khususnya obat hidrofili terlalu pelan sehingga tidak mencapai efek terapeutik obat, tidak dapat menghantarkan obat berbentuk ion, tidak dapat digunakan untuk bahan-bahan yang mengiritasi kulit, dan tidak dapat menghantarkan obat dengan berat molekul besar (Kesarwani dkk., 2013).

### 2.3.3 Persyaratan Sediaan Transdermal

Syarat suatu bahan obat dapat dibuat dalam bentuk sediaan transdermal antara lain  $\log P > 1,5$  (Karande dan Mitragotri, 2009), obat tidak terlalu lipofil dengan nilai  $\log P$  tidak  $> 5$  (Kalia dan Guy, 2001), dosis pemakaian  $< 20$  mg/hari,  $t_{1/2} < 10$  jam, berat molekul obat  $< 500$  Da, bioavailabilitas rendah dan indeks terapi sempit (Yadav dkk., 2012). Sediaan transdermal sebaiknya mempunyai berat molekul  $< 500$  Da supaya obat dapat terpenetrasi ke dalam sirkulasi sistemik melalui *stratum corneum* secara difusi pasif (Parhi dan Padilam, 2018).

Simvastatin memiliki berat molekul 418,566, kelarutan 6,3  $\mu\text{g/mL}$ , waktu paruh 2 jam, koefisien partisi 4,7 dan titik lebur 135-138  $^{\circ}\text{C}$  (Parhi dan Suresh,

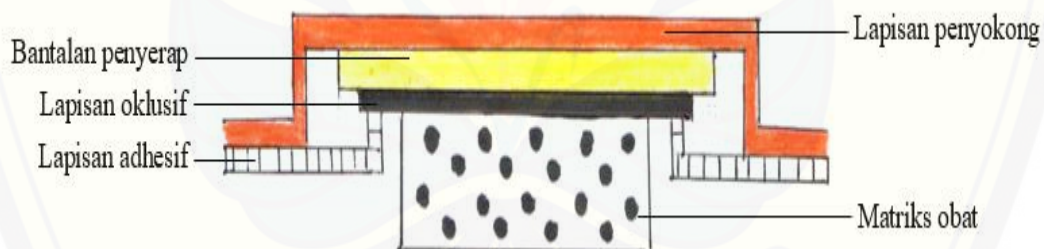
2016). Dosis simvastatin dapat diberikan secara per oral yaitu 5–80 mg (Sweetman, 2009). Berdasarkan data sifat fisika kimia dan dosis per oral tersebut, maka simvastatin telah memenuhi syarat untuk dibuat sediaan transdermal.

#### 2.3.4 Bentuk Sediaan *Patch* Transdermal

Menurut Mehta (2014), terdapat 2 tipe bentuk sediaan *patch* transdermal yaitu tipe matriks atau monolitik dan tipe membran atau reservoir.

##### a. Tipe Matriks atau Monolitik

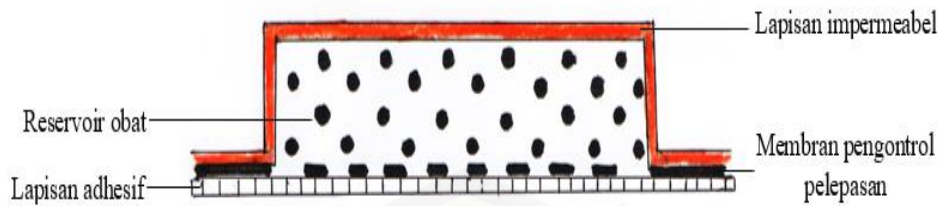
Pada *patch* tipe matriks obat akan dilarutkan atau didispersikan ke dalam matriks yang kemudian diberi perekat sehingga pelepasan obat akan dikontrol oleh polimer matriks yang bersifat inert. Tipe ini merupakan tipe *patch* yang paling sederhana yang bisa menghasilkan bentuk *patch* yang tipis (Venkatraman dkk., 2003), selain itu *patch* tipe matriks relatif lebih fleksibel, pembuatannya mudah, tipis dan nyaman bagi pasien (Banerjee dkk., 2014). Bentuk *patch* tipe matriks ditunjukkan pada gambar 2.4.



Gambar 2.4 *Patch* tipe matriks atau monolitik (Sumber: Jhawat dkk., 2013)

##### b. Tipe Membran atau Reservoir

Pada *patch* tipe membran, obat akan disuspensikan ke dalam matriks hingga membentuk sediaan menyerupai pasta (Jhawat dkk., 2013). *Patch* tipe membran merupakan *patch* dengan bentuk yang kompleks. Bentuk *patch* tipe membran ditunjukkan pada gambar 2.5.



Gambar 2.5 *Patch* tipe membran atau *reservoir* (Sumber: Jhawat dkk., 2013)

### 2.3.5 Komponen *Patch* Transdermal

#### a. Bahan Aktif Obat

Tidak semua bahan aktif obat dapat dibuat dalam bentuk sediaan transdermal. Pada sediaan transdermal bahan aktif obat harus memiliki berat molekul rendah, memiliki waktu paruh ( $t_{1/2}$ ) singkat, tidak terlalu lipofil ataupun hidrofil, poten dan tidak menimbulkan iritasi (Jhawat dkk., 2013).

#### b. Polimer

Fungsi polimer pada sistem penghantaran obat transdermal yaitu untuk mengatur jumlah muatan obat pada sediaan, mengontrol pelepasan obat, dan mempertahankan daya lekat antara *patch* dengan kulit (Jhawat dkk., 2013). Polimer sendiri dapat berasal dari alam maupun sintetik. Polimer yang dapat digunakan sebagai matriks *patch* transdermal yaitu gelatin, kitosan, PVP, turunan selulosa (HPMC, EC, CMC), dll.

#### c. *Adhesive*

*Adhesive* berfungsi untuk melekatkan *patch* pada kulit supaya *patch* transdermal yang sudah menempel tidak dapat berpindah tempat. Syarat bahan *adhesive* untuk sediaan *patch* transdermal yaitu tidak menyebabkan iritasi, kompatibel dengan bahan lain dalam formula tersebut, kompatibel dengan kulit dan mudah dilepas (Jhawat dkk., 2013). Poliisobutadiena dan poliakrilat merupakan contoh bahan *adhesive* dalam *patch* transdermal.

#### d. *Backing Film*

*Backing film* merupakan pelindung matriks dan *adhesive patch* selama penyimpanan dan penggunaan. Sifat bahan yang menjadi *backing film* adalah



merekat dengan matriks, inert, tidak menimbulkan iritasi, oklusif, permanen, nyaman dipakai, serta estetis (Benson, 2012).

e. *Release Liner*

*Release liner* merupakan matriks yang biasanya transparan berfungsi untuk melindungi matriks dan *adhesive* selama penyimpanan tetapi saat digunakan *release liner* ini akan dilepas (Benson, 2012). Kehilangan obat dan kontaminasi dari lingkungan luar dapat dihindari dengan adanya *release liner* (Jhawat dkk., 2013). Bahan yang dapat digunakan sebagai *release liner* antara lain polietilen, PVC, poliester, dll.

f. *Pelarut (Solvent)*

Pelarut atau *solvent* digunakan untuk melarutkan bahan aktif yang akan digunakan pada sediaan transdermal. Berbagai macam pelarut yang dapat digunakan pada sediaan *patch* transdermal antara lain metanol, kloroform, polietilen glikol, propilen glikol, dll.

g. *Plasticizer*

*Plasticizer* berfungsi untuk meningkatkan elastisitas polimer dan menurunkan kekerasan sediaan (Jhawat dkk., 2013). Bahan yang dapat digunakan untuk *plasticizer* pada sediaan *patch* adalah turunan gliserol, ester asam oleat, alkohol, dll.

h. *Penetration Enhancer*

*Penetration enhancer* merupakan senyawa yang dapat digunakan untuk meningkatkan penghantaran obat khususnya melalui kulit (Benson, 2012). Molekul obat akan dibantu oleh *penetration enhancer* untuk melewati *stratum corneum* (Chen dkk., 2014). Sulfoksida, alkohol dan glikol, asam lemak, pirolidon merupakan contoh bahan yang dapat berfungsi sebagai *penetration enhancer* pada *patch* transdermal.

## 2.4 Tinjauan Dispersi Padat

Dispersi padat merupakan salah satu teknik yang digunakan untuk meningkatkan laju disolusi obat yang sukar larut ke dalam pembawa yang bersifat

hidrofilik (Silva dkk., 2010). Dispersi padat simvastatin diharapkan mampu meningkatkan kelarutannya sehingga efek terapinya bisa tercapai.

Kelebihan dispersi padat yaitu dapat memperkecil ukuran partikel obat, meningkatkan keterbasahan obat, meningkatkan porositas partikel obat dan menjadikan obat berbentuk amorf. Peningkatan kelarutan dan laju disolusi obat akan meningkatkan bioavailabilitas obat dalam tubuh (Vasconcelos dkk., 2007).

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).

## 2.5 Tinjauan *Solvent Casting*

Pada teknik *solvent casting*, pembuatan film dilakukan dengan cara menuang pelarut ke bahan aktif dan eksipien lain secara terpisah sehingga terbentuk cairan kental. Kedua campuran dicampur dan diaduk hingga homogen. Campuran dituang ke dalam *petridish* dan dikeringkan (Verma dkk., 2017).

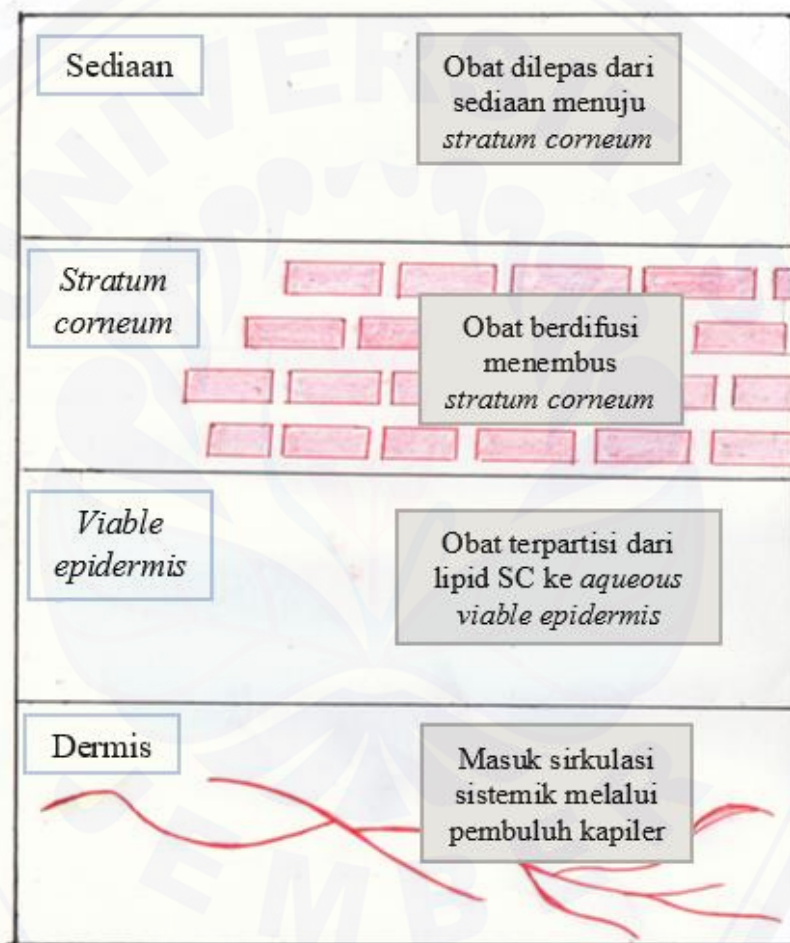
Teknik *solvent casting* memiliki kelebihan dapat menghasilkan film yang tipis, jernih, seragam dan berpori (Anbukarasu dkk., 2015). Proses pembuatan film dengan teknik *solvent casting* tidak membutuhkan waktu lama maupun temperatur tinggi. Teknik ini dapat digunakan untuk bahan yang berjumlah sedikit dibandingkan teknik lainnya misalnya *melt melting* yang membutuhkan bahan dalam jumlah besar (Fortunati dkk., 2016).

Kekurangan teknik *solvent casting* adalah tidak dapat menggunakan semua jenis pelarut, hal ini dapat mempengaruhi heterogenitas permukaan, deformasi, dan pengembangan film. Teknik ini akan sulit dilakukan jika semua polimer tidak larut air (Fortunati dkk., 2016).

## 2.6 Tinjauan Laju Pelepasan Obat

Obat harus terlepas dari sediaan terlebih dahulu sebelum dipenetrasi ke dalam kulit. Pelepasan obat sediaan transdermal hingga mencapai sirkulasi sistemik

harus mencapai beberapa tahapan. Tahap transport obat transdermal dimulai dari proses disolusi obat dari sediaan, kemudian obat akan terpartisi ke dalam lapisan terluar kulit yaitu *stratum corneum*. Pada lapisan *stratum corneum* obat akan mengalami proses difusi hingga ke bagian epidermis paling dalam hingga masuk ke dalam lapisan dermis kemudian obat akan dibawa menuju ke sirkulasi sistemik (Kalia dan Guy, 2001). Tahapan pelepasan obat ditunjukkan pada gambar 2.6.



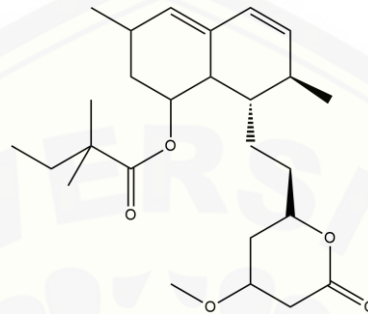
Gambar 2.6 Tahapan pelepasan obat transdermal (Sumber: Kalia dan Guy, 2001)

## 2.7 Tinjauan Bahan Penelitian

### 2.7.1. Simvastatin

Simvastatin merupakan obat golongan BCS II. Simvastatin tidak larut dengan air, *n*-heksana, dan asam klorida, tetapi larut dalam kloroform, dimetil

sulfoksida (DMSO), metanol, etanol, polietilen glikol, NaOH, dan propilen glikol (Moffat dkk., 2004). Kelarutan simvastatin adalah 6,3 µg/mL, berat molekul 418,566, log P 4,7, titik lebur 135-138 °C, waktu paruh 2 jam dan memiliki bioavailabilitas per oral yang tergolong rendah yaitu < 5% (Parhi dan Suresh, 2016). Struktur simvastatin dapat dilihat pada gambar 2.7.



Gambar 2.7 Struktur kimia simvastatin

Simvastatin merupakan antihiperlipidemia golongan statin yang disintesis dari turunan produk fermentasi *Aspergillus terreus* (Kusumdevi dkk., 2013). Mekanisme kerja simvastatin yaitu menurunkan biosintesis kolesterol dengan cara menghambat 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-koA) reduktase (Sweetman, 2009). HMG-koA akan memasuki jalur mevalonat dengan bantuan HMG-koA reduktase sehingga terbentuk farnesil pirofosfat. Farnesil pirofosfat akan diubah menjadi kolesterol (Luman, 2014). Simvastatin akan menurunkan kadar LDL dalam plasma darah sehingga dapat menurunkan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular (Vazquez dkk., 2017). Simvastatin juga memiliki efek pleiotropik yaitu suatu kemampuan untuk mengurangi stres oksidatif dan inflamasi vaskular serta memperbaiki lesi endotel pada kasus aterosklerosis (Luman, 2014).

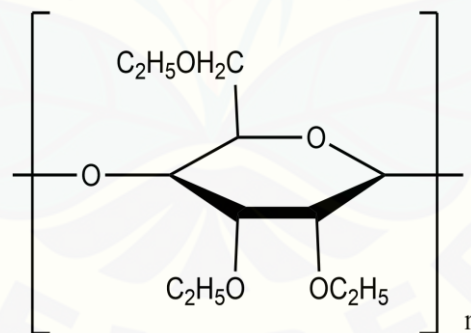
Dosis simvastatin yang dapat diberikan antara 5 – 80 mg. Untuk pengobatan hiperlipidemia, dosis awal yang dianjurkan adalah 10 – 20 mg, sedangkan untuk pasien yang berisiko tinggi terkena penyakit kardiovaskular dapat diberi simvastatin dengan dosis 40 mg (Sweetman, 2009). Metabolisme simvastatin dalam tubuh dilakukan oleh isoenzim CYP3A4 dan akan mengalami kompetisi katabolisme dengan obat-obatan golongan azol, makrolida, dan protease inhibitor (Sweetman, 2009).

Penggunaan statin dapat memicu peningkatan kreatinin fosfokinase (CK) (Sweetman, 2009). Menurut Erwinanto dkk. (2017), simvastatin berisiko menimbulkan terjadinya miopati dan rabdomiolisis khususnya pada pasien berusia > 80 tahun, mengalami gangguan ginjal kronis, dan berat badan terlalu rendah.

### 2.7.2. Etil Selulosa

Etil selulosa ( $C_{12}H_{23}O_6(C_{12}H_{22}O_5)_n C_{12}H_{23}O_5$ ) adalah polimer rantai panjang etil eter selulosa dari unit  $\beta$ -anhidroglukosa yang berikatan dengan asetal (Rowe dkk., 2009). Etil selulosa (EC) merupakan polimer yang bersifat non toksik, non alergenik, dan non iritatif (Patel dkk., 2009). Kegunaan EC sebagai polimer hidrofobik yaitu membentuk film dan mengontrol laju pelepasan obat (Rastogi dkk., 2015).

EC berbentuk serbuk berwarna putih hingga kecoklatan terang, tidak berasa, dan mudah mengalir. EC praktis tidak larut dalam gliserin, propilen glikol, dan air, tetapi dapat larut dalam kloroform, metil asetat, tetrahidrofur dan campuran hidrokarbon dengan etanol 95% (Rowe dkk., 2009). Struktur kimia EC ditunjukkan pada gambar 2.8.



Gambar 2.8 Struktur kimia etil selulosa

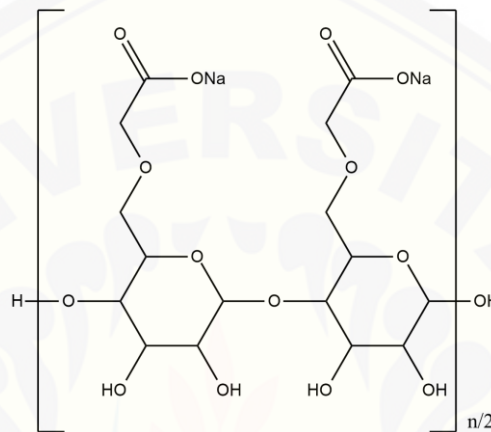
### 2.7.3. Natrium Karboksimetil Selulosa

Natrium karboksimetil selulosa (CMC Na) merupakan polimer turunan selulosa yang bersifat hidrofilik dan anionik. Pemerian CMC Na berupa serbuk granul berwarna putih atau kecoklatan, tidak berbau dan tidak berwarna serta bersifat higroskopis setelah dikeringkan tetapi tetap stabil. CMC Na dapat



terdispersi dalam air membentuk koloid tetapi tidak dapat larut dalam aseton, eter, etanol (95%) dan toluen. Larutan CMC Na stabil pada pH 2-10 (Rowe dkk., 2009).

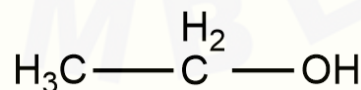
Menurut Rowe dkk. (2009), penggunaan CMC Na pada sediaan farmasi yang diberikan melalui kulit dapat menyerap cairan atau keringat. Penggunaan polimer hidrofilik dapat meningkatkan kecepatan pelepasan obat (Rastogi dkk., 2015). Struktur kimia CMC Na ditunjukkan pada gambar 2.9.



Gambar 2.9 Struktur kimia CMC Na

#### 2.7.4. Etanol

Etanol atau etil alkohol merupakan salah satu pelarut yang dapat digunakan untuk melarutkan simvastatin. Etanol merupakan cairan jernih dan tidak berwarna yang mudah menguap, memiliki bau yang khas, dan dapat menyebabkan rasa terbakar pada lidah. Etanol memiliki berat molekul 46,07 dengan rumus molekul  $C_2H_6O$  (Anonim, 2014). Struktur molekul simvastatin ditunjukkan pada gambar 2.10.



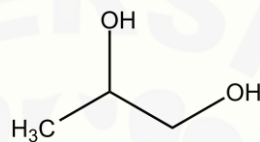
Gambar 2.10 Struktur kimia etanol

#### 2.7.5. Propilen Glikol

Propilen glikol merupakan golongan glikol yang banyak ditambahkan pada sediaan transdermal sebagai kosolven maupun peningkat penetrasi yang dapat menyebabkan dehidrasi kulit sehingga obat terpenetrasi melalui *stratum corneum*

(Lane, 2013). Penggunaan propilen glikol lebih aman dibandingkan dengan etilen glikol yang dapat menghasilkan metabolit toksik (Abbasi dkk., 2014).

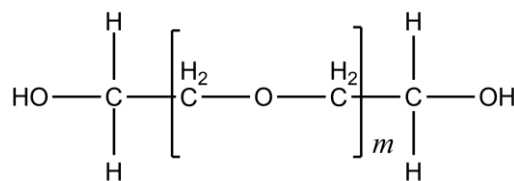
Propilen glikol atau 1,2-propanediol memiliki rumus kimia  $C_3H_8O_2$  dengan BM 76,09. Propilen glikol merupakan cairan kental tidak berwarna dan bening, tidak berbau, dan memiliki rasa manis yang tajam mirip . Propilen glikol dapat bercampur dengan aseton, kloroform, etanol 95%, gliserin, dan air, larut dengan eter 1:6, dan tidak dapat bercampur dengan beberapa jenis minyak (Rowe dkk., 2009). Struktur kimia dari propilen glikol ditunjukkan pada gambar 2.11.



Gambar 2.11 Struktur kimia propilen glikol

#### 2.7.6. Polietilen Glikol

Polietilen glikol (PEG) merupakan suatu senyawa hidrofil yang sering ditambahkan pada sediaan farmasi baik sebagai basis salep, *plasticizer*, basis suppositoria, solven, maupun lubrikan pada tablet dan kapsul. PEG juga dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat dengan cara dispersi padat. PEG memiliki rumus molekul  $HOCH_2(CH_2OCH_2)_mCH_2OH$ . PEG 200 – 600 berbentuk cair kekuningan sedangkan PEG > 1000 akan berbentuk padat berwarna putih. PEG cair akan larut dalam aseton, alkohol, benzena, gliserin, dan glikol, sedangkan PEG padat akan larut dalam aseton, diklorometana, etanol 95%, dan metanol, sedikit larut dalam hidrokarbon alifatik dan eter, serta tidak dapat larut dalam lemak (Rowe dkk., 2009). Pada penelitian ini PEG yang dipakai adalah PEG 400 sebagai *plasticizer* dan PEG XXX sebagai medium dispersi padat. Struktur kimia dari PEG ditunjukkan pada gambar 2.12.



Gambar 2.12 Struktur kimia polietilen glikol



## 2.8 Desain Faktorial

Desain faktorial merupakan desain eksperimen yang digunakan untuk mengkaji pengaruh satu atau lebih variabel dalam penelitian baik sendiri-sendiri maupun interaksi antar variabel. Desain faktorial dapat mengetahui faktor yang mempengaruhi secara signifikan dalam suatu percobaan. Faktor- faktor yang diteliti tersebut akan diuji pada dua *level* yang berbeda yang dinamakan aras rendah dan aras tinggi (Bolton dan Bon, 2004).

Pada penelitian ini, digunakan desain faktorial 2 aras, dengan demikian dibutuhkan sebanyak 4 percobaan yang diperoleh dari eksponensial n yang menunjukkan faktor yang diteliti ( $2^n = 4$ ). Persamaan yang digunakan untuk mengetahui respon pada desain faktorial adalah sebagai berikut:

$$Y = B_0 + B_1 (X_1) + B_2 (X_2) + B_{12} (X_1)(X_2)$$

Y menunjukkan respon, X menunjukkan komponen proporsi,  $\beta_0$  menunjukkan rata-rata hasil percobaan serta  $B_1$ ,  $B_2$ , dan  $B_{12}$  menunjukkan koefisien hasil percobaan.

### BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

#### 3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik yang bersifat eksploratif dengan variabel penelitian ganda yang dioptimasi menggunakan desain faktorial. Tahapan yang dilakukan meliputi: 1) Pembuatan dispersi padat simvastatin; 2) Pengujian dispersi padat (FTIR, keseragaman kadar, dan kelarutan); 3) Perancangan formula desain faktorial; 4) Pembuatan film transdermal; 5) Pengamatan sifat fisika kimia film transdermal (organoleptis, bobot, ketebalan, pH, ketahanan lipat dan % kadar); 6) Penentuan *moisture content* dan *flux* pelepasan simvastatin; 7) Analisis data desain faktorial; 8) Karakterisasi formula optimum (FTIR).

#### 3.2 Alat dan Bahan

##### 3.2.1. Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini meliputi neraca analitik (Adventurer TM Ohaus), *hot plate* dan *magnetic stirrer* (Ika c mag HS-7), oven (Mettler), desikator (Normax), mikrometer sekrup, pH meter (Elemetron), *moisture analyzer* (Adam Equipment), alat uji disolusi tipe dayung (Pharmeq), sel difusi, spektrofotometer (Genesys 10-S UV-Vis), spektroskopi FTIR (Alpha Bruker), *software SPSS 16.0*, *software Design Expert* versi 11 dan alat-alat gelas lainnya.

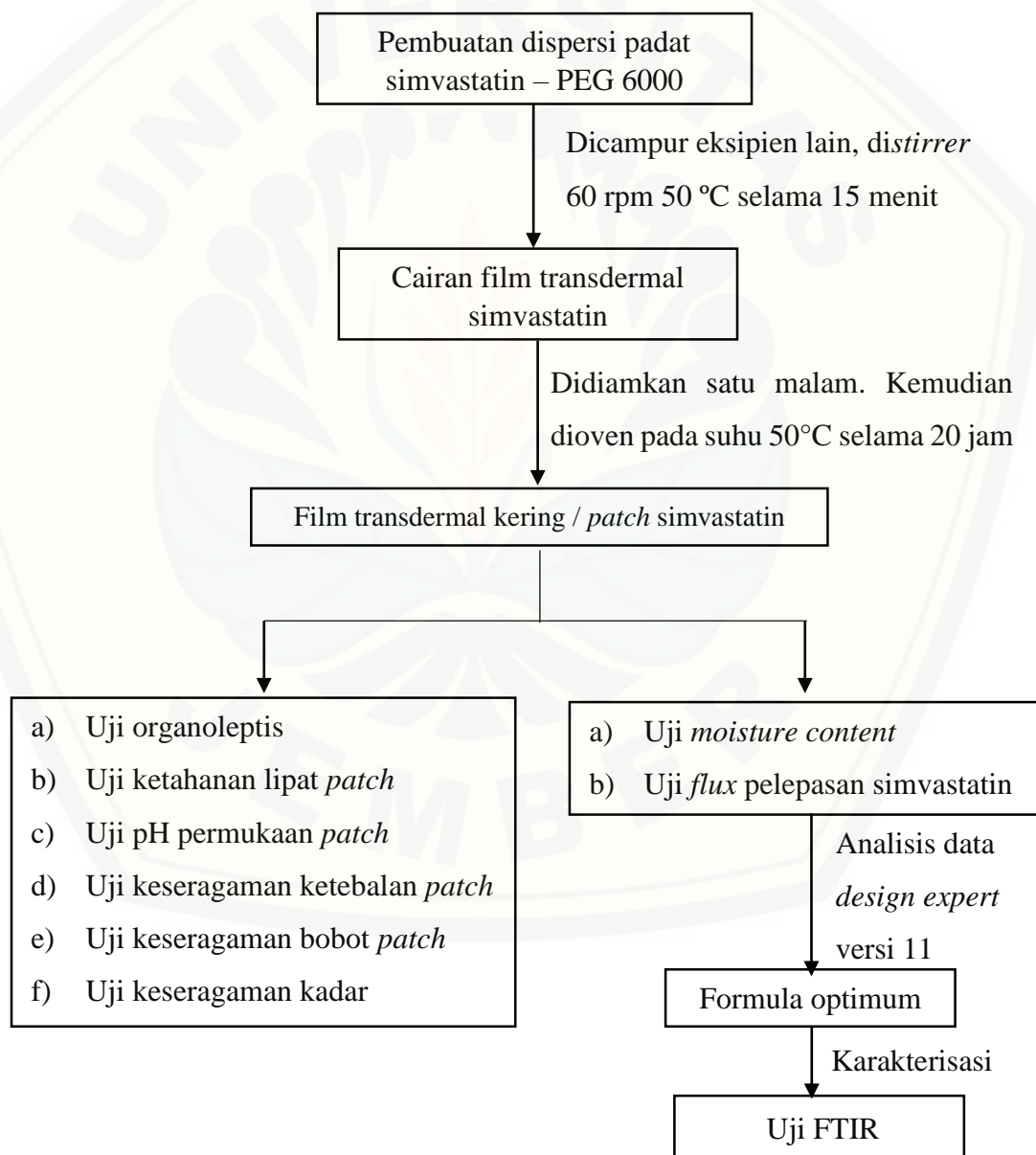
##### 3.2.2. Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini meliputi simvastatin (diproduksi oleh PT. Shangyu Jingxin Pharmaceutical Co., Ltd.), etil selulosa (diperoleh dari PT. Phapros), CMC Na (diperoleh dari CV. Nurrah Gemilang), propilen glikol (PT. Brataco), PEG 400 (PT. Brataco), PEG 6000 (PT. Brataco), etanol (PT. Brataco),

NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (PT. Brataco), Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (PT. Brataco), NaCl (PT. Brataco), KCl (PT. Brataco), SLS (PT. Brataco) dan aquades (PT. Brataco).

### 3.3 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmasetika dan Laboratorium Kimia Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan Januari sampai Mei 2019. Skema langkah kerja penelitian ini ditunjukkan pada gambar 3.1.

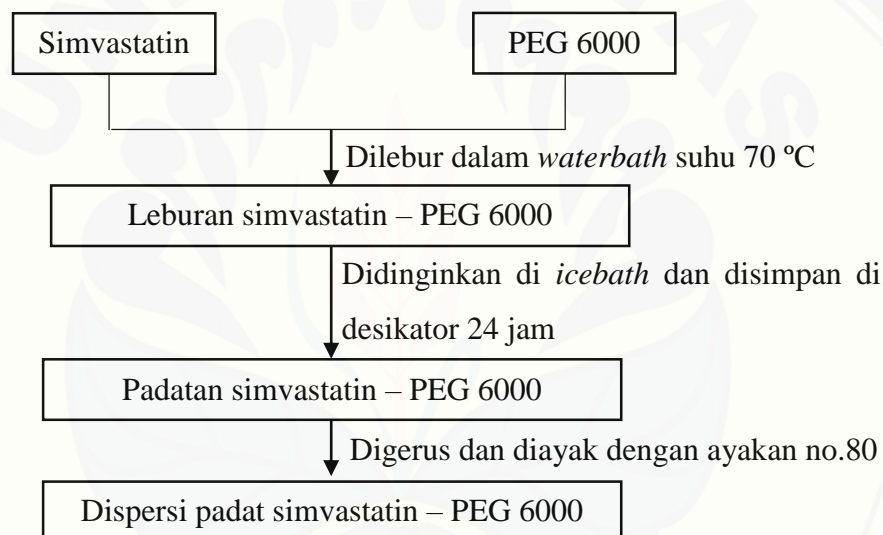


Gambar 3.1 Skema langkah kerja penelitian

### 3.4 Prosedur Penelitian

#### 3.4.1 Pembuatan Dispersi Padat Simvastatin

Pembuatan dispersi padat simvastatin dilakukan dengan metode peleburan dengan perbandingan Simvastatin dan PEG 6000 1:3 (Mandal dkk., 2010). Simvastatin dan PEG 6000 yang sudah ditimbang dilebur dalam *hot plate* pada suhu 70 °C. Campuran yang sudah dilebur didinginkan menggunakan *icebath* supaya padat lalu disimpan dalam desikator selama 24 jam. Tahap selanjutnya yaitu menggerus campuran simvastatin – PEG 6000 lalu diayak menggunakan ayakan no 80. Langkah kerja pembuatan dispersi padat ditunjukkan pada skema 3.2.



Gambar 3.2 Skema langkah kerja dispersi padat

#### 3.4.2 Pengujian FTIR Dispersi Padat Simvastatin

Tujuan dilakukan pengujian FTIR (*Fourier Transform Infrared*) pada dispersi padat simvastatin adalah untuk mengetahui interaksi antara bahan aktif simvastatin dengan PEG 6000. Pengujian FTIR dilakukan menggunakan bahan aktif simvastatin murni dan campuran simvastatin dengan PEG 6000 pada bilangan gelombang 4000-600  $\text{cm}^{-1}$ . Apabila kedua hasil tersebut dibandingkan dan tidak ada pergeseran hasil FTIR yang signifikan, hal tersebut menunjukkan bahwa tidak ada interaksi yang terjadi antara bahan aktif obat dengan eksipien lainnya yang akan mempengaruhi efek terapeutik obat (Parhi dan Padilam, 2018).

### 3.4.3 Pengujian % *recovery* Simvastatin dalam Dispersi Padat Simvastatin

- a. Pembuatan dapar fosfat pH  $7,4 \pm 0,05$  dan *Sodium Lauryl Sulphate* (SLS) 0,5%

Sebanyak 1,44 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 0,27 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , 8 g NaCl, dan 0,2 g KCl dan 5 g SLS dilarutkan dalam 1 L aquades. pH larutan diukur menggunakan pH meter hingga  $7,4 \pm 0,05$  dengan penambahan HCl atau NaOH.

- b. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum dalam Larutan Dapar Fosfat pH  $7,4 \pm 0,05$

Sebanyak 25 mg simvastatin ditimbang dan dimasukkan labu ukur 100 mL. Selanjutnya ditambahkan dapar fosfat pH  $7,4 \pm 0,05$  dan SLS 0,5% kemudian diultrasonik supaya larut dan diadkan hingga tanda batas. Larutan tersebut kemudian dipipet 1 mL dan ditambah dapar fosfat pH  $7,4 \pm 0,05$  dan SLS 0,5% ad 25 mL. Pengukuran panjang gelombang maksimum dilakukan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm. Menurut literatur, panjang gelombang maksimum simvastatin adalah 238 nm (Evane dkk., 2012).

- c. Pembuatan Kurva Baku

Larutan baku induk dibuat dengan cara melarutkan 25 mg dan 30 mg simvastatin dalam dapar fosfat pH  $7,4 \pm 0,05$  dan SLS 0,5% hingga 100 mL menjadi larutan induk 250 ppm dan 300 ppm. Larutan tersebut diencerkan menjadi 5, 7,5, 10, 12, 15, 18, dan 20 ppm. Ketujuh konsentrasi tersebut diukur absorbansinya lalu dibuat kurva bakunya dan ditentukan persamaan regresinya untuk menghitung kadar sampel simvastatin yang diuji.

- d. Pemeriksaan Pengaruh Basis PEG 6000 terhadap Serapan Simvastatin dalam Dispersi Padat

Dispersi padat simvastatin dilarutkan dapar fosfat pH  $7,4 \pm 0,05$  dan SLS 0,5% dengan konsentrasi 250 ppm. Kemudian diencerkan menjadi konsentrasi 10 ppm. Pengukuran absorbansi dilakukan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Blanko yang digunakan yaitu dapar fosfat pH  $7,4 \pm 0,05$  dan SLS 0,5%. Untuk mengetahui pengaruh basis, PEG 6000 diberi perlakuan yang sama kemudian absorbansi keduanya dibandingkan.



e. Pengujian % *recovery* Simvastatin dalam Dispersi Padat

Dispersi padat simvastatin setara dengan 25 mg simvastatin murni dilarutkan dalam dapar fosfat pH  $7,4 \pm 0,05$  dan SLS 0,5% menjadi konsentrasi 250 ppm. Larutan tersebut diencerkan menjadi 10 ppm. Pengukuran absorbansi dilakukan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Blanko yang digunakan yaitu dapar fosfat pH  $7,4 \pm 0,05$  dan SLS 0,5%. Keseragaman kadar dispersi padat ditentukan setelah dilakukan replikasi tiga kali.

#### 3.4.4 Pengujian Kelarutan Dispersi Padat Simvastatin

Simvastatin murni dan dispersi padat ditimbang setara dengan 4 mg simvastatin. Keduanya dilarutkan 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 Pembuatan Formula Desain Faktorial

Formula optimum dari sediaan *patch* transdermal simvastatin dapat diketahui menggunakan metode desain faktorial dengan 4 rancangan formula. Faktor X merupakan variabel bebas yang digunakan untuk menyatakan jumlah polimer yaitu EC ( $X_A$ ) dan CMC Na ( $X_B$ ) sedangkan faktor Y merupakan variabel respon yaitu *moisture content* dan laju pelepasan dari sediaan *patch* transdermal simvastatin.

Untuk membuat film transdermal simvastatin setiap rancangan formula dalam penelitian ini memiliki jumlah EC dan CMC Na yang berbeda. Variabel-variabel yang mempengaruhi penelitian ini meliputi:

Variabel bebas : jumlah polimer EC dan CMC Na.

Variabel terkontrol : jumlah simvastatin, jumlah propilen glikol, jumlah PEG 400, jumlah etanol 96%, jumlah aquades, suhu, lama dan kecepatan pengadukan.

Variabel terikat : *moisture content* dan laju pelepasan obat.

Terdapat dua faktor yang diuji dalam desain faktorial dua aras yaitu aras rendah yang dinotasikan dengan -1 dan aras tinggi yang dinotasikan dengan +1. Tujuannya yaitu untuk mengetahui jumlah optimum dari polimer EC dan CMC Na yang dibutuhkan untuk membuat sediaan *patch* transdermal simvastatin dengan *moisture content* dan laju pelepasan yang paling baik. Rancangan desain faktorial dua faktor dan dua aras dapat dilihat pada tabel 3.1.

Tabel 3.1 Rancangan desain faktorial

Rancangan Formula	X <sub>A</sub> EC	X <sub>B</sub> CMC Na	Interaksi X <sub>A</sub> dan X <sub>B</sub>
(1)	-1	-1	+1
A	+1	-1	-1
B	-1	+1	-1
AB	+1	+1	+1

Penentuan jumlah polimer untuk aras rendah dan aras tinggi diperoleh dari penelitian yang sudah pernah dilakukan sebelumnya. Jumlah EC yang digunakan adalah 2 bagian dan 4 bagian sedangkan jumlah CMC Na yang digunakan adalah 3 bagian dan 6 bagian (Lin dkk., 2016). Susunan aras rendah dan aras tinggi tiap sediaan *patch* yang digunakan pada penelitian ini ditunjukkan pada tabel 3.2.

Tabel 3.2 Susunan aras faktor yang digunakan berdasarkan desain faktorial

Faktor	Aras Rendah (-1)	Aras Tinggi (+1)
Jumlah EC	30 mg	60 mg
Jumlah CMC Na	45 mg	90 mg

Dosis yang digunakan untuk membuat sediaan *patch* transdermal simvastatin adalah 10 mg (Patel dan Patel, 2008). Rancangan formula sediaan *patch* transdermal simvastatin dapat dilihat pada tabel 3.3.

Tabel 3.3 Formula *patch* transdermal simvastatin

Bahan	Fungsi	F <sub>1</sub>	F <sub>A</sub>	F <sub>B</sub>	F <sub>AB</sub>
Dispersi padat simvastatin (mg)	Bahan aktif	45,88*	45,88*	45,88*	45,88*
EC (mg)	Polimer hidrofobik	30	60	30	60
CMC Na (mg)	Polimer hidrofilik	45	45	90	90
Propilen glikol (mg)	<i>Penetration enhancer</i>	75	75	75	75
PEG 400 (mg)	<i>Plasticizer</i>	75	75	75	75

\*) Dispersi padat simvastatin setara dengan 10 mg simvastatin.

#### 3.4.6 Pembuatan *Patch* Transdermal Simvastatin

Film transdermal simvastatin dibuat dengan teknik *solvent casting*. Langkah pertama dengan menimbang EC yang dilarutkan dalam 10 mL etanol 96%, menimbang CMC Na kemudian dilarutkan dalam 60 mL aquades, dan menimbang dispersi padat setara dengan 90 mg simvastatin (10 mg tiap *patch*) kemudian dilarutkan dalam etanol 96%. Larutan EC ditambah dengan propilen glikol dan PEG 400, kemudian larutan simvastatin dan CMC Na dimasukkan. Campuran tersebut diaduk dengan *magnetic stirrer* pada suhu 50 °C dan kecepatan 60 rpm selama 15 menit. Setelah campuran homogen, campuran dituang ke dalam *petridish* yang ditutup *aluminium foil* kemudian didiamkan selama 24 jam untuk menghasilkan film yang jernih dan menghilangkan gelembung. Setelah itu dimasukkan ke dalam oven pada suhu 50 °C selama 20 jam. Setelah terbentuk film kering, film dilepas dari cetakan dan dipotong membentuk lingkaran dengan diameter 4 cm kemudian disimpan dalam desikator hingga *patch* digunakan.

#### 3.4.7 Pengujian Organoleptis *Patch* Transdermal Simvastatin

Pengujian organoleptis dilakukan secara visual. Parameter yang diamati pada pengujian organoleptis yaitu bau, warna, dan kondisi permukaan *patch* transdermal.

#### 3.4.8 Pengujian Ketahanan Lipat *Patch* Transdermal Simvastatin

Pengujian ketahanan lipat bertujuan untuk mengetahui tingkat kelenturan film saat akan digunakan. Ketahanan lipat ditentukan dengan mengambil tiga film setiap formula kemudian dilipat secara manual sampai film transdermal rusak atau 300 kali pada bagian yang sama. Jika setelah 300 kali film tidak rusak artinya film memiliki ketahanan lipat yang baik (Patel dkk., 2015).

#### 3.4.9 Pengujian pH Permukaan *Patch* Transdermal Simvastatin

Pengujian pH permukaan bertujuan untuk menentukan keamanan sediaan yang digunakan pada kulit. pH sediaan transdermal yang baik sama dengan pH kulit yaitu 4,5 – 6,5 (Naibaho dkk., 2013). Pengujian pH dilakukan dengan memasukkan film transdermal ke dalam air suling ganda 0,5 mL pada suhu kamar selama 1 jam.

Permukaan film kemudian diukur menggunakan pH meter yang sudah dikalibrasi. Setiap formula dilakukan replikasi tiga kali (Bharkatiya dkk., 2010).

#### 3.4.10 Pengujian Keseragaman Ketebalan *Patch* Transdermal Simvastatin

Dibutuhkan tiga film tiap formula untuk pengujian ketebalan film. Setiap film diukur di tiga tempat berbeda menggunakan jangka sorong kemudian dihitung nilai rata-rata, SD, dan CV tiap film dan tiap formulasi (Jagdale dkk., 2015).

#### 3.4.11 Pengujian Keseragaman Bobot *Patch* Transdermal Simvastatin

Keseragaman bobot film ditentukan dengan menimbang tiga film tiap formula satu per satu. Hasil penimbangan tersebut kemudian dihitung nilai rata-rata, SD, dan CV tiap formula.

#### 3.4.12 Pengujian % *recovery* Simvastatin dalam *Patch* Transdermal

- a. Pembuatan dapar fosfat pH  $7,4 \pm 0,05$  dan *Sodium Lauryl Sulphate* (SLS) 0,5%

Sebanyak 1,44 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 0,27 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , 8 g NaCl, dan 0,2 g KCl dan 5 g SLS dilarutkan dalam 1 L aquades. pH larutan diukur menggunakan pH meter hingga  $7,4 \pm 0,05$  dengan penambahan HCl atau NaOH.

- b. Pembuatan Kurva Baku

Larutan baku induk dibuat dengan cara melarutkan 25 mg dan 30 mg simvastatin dalam dapar fosfat pH  $7,4 \pm 0,05$  dan SLS 0,5% hingga 100 mL menjadi larutan induk 250 ppm dan 300 ppm. Larutan tersebut diencerkan menjadi 5, 7,5, 10, 12, 15, 18, dan 20 ppm. Ketujuh konsentrasi tersebut diukur absorbansinya lalu dibuat kurva bakunya dan ditentukan persamaan regresinya.

- c. Pemeriksaan Pengaruh Basis terhadap Serapan Simvastatin dalam *Patch*

Sediaan *patch* yang mengandung dan tidak mengandung simvastatin dilarutkan ke dalam dapar fosfat pH  $7,4 \pm 0,05$  dan SLS 0,5% dengan bantuan *magnetic stirrer* selama 1 jam. Kemudian larutan diadkan 50 mL. Setelah itu, dipipet 1 mL larutan dan ditambah 10 mL dapar fosfat pH  $7,4 \pm 0,05$  dan SLS 0,5%.

Selanjutnya dilakukan pengukuran absorbansi menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum.

d. Pengujian % *recovery* Simvastatin dalam Film Transdermal

Tiga film tiap formula dimasukkan 50 mL dapar fosfat pH  $7,4 \pm 0,05$  dan SLS 0,5% kemudian diaduk menggunakan *magnetic stirrer* selama 1 jam lalu disaring. Larutan dipipet 0,5 mL kemudian diencerkan menjadi 10 mL Larutan yang sudah disaring diukur absorbansinya (Evane dkk., 2012). Syarat CV yang dapat diterima untuk menentukan keseragaman kadar dalam sediaan film yaitu  $< 10\%$  (Ammar dkk., 2017).

### 3.4.13 Pengujian *Moisture Content*

*Moisture Content* diukur untuk mengetahui kelembaban sediaan yang akan mempengaruhi stabilitasnya. *Moisture content* ditentukan dengan *moisture analyzer* pada suhu  $\pm 100^\circ\text{C}$ . Syarat *moisture content* yang diinginkan yaitu  $< 10\%$  (Nurahmanto dkk., 2017).

### 3.4.14 Pengujian *Flux* Pelepasan *Patch* Transdermal Simvastatin

a. Penyiapan Alat Uji Pelepasan

Alat uji pelepasan yang digunakan adalah alat disolusi tipe dayung yang dilengkapi dengan sel difusi. Media pendisolusi yang digunakan adalah campuran dapar fosfat pH  $7,4 \pm 0,05$  dan SLS 0,5% dengan volume 900 mL pada suhu  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ .

b. Penyiapan Sel Difusi

Sediaan *patch* transdermal simvastatin dimasukkan ke tengah cakram bagian bawah kemudian ditutup dengan karet, sedangkan cakram bagian atas menggunakan baut.

c. Uji Pelepasan Simvastatin dari Sediaan *Patch*

Cakram berisi sediaan *patch* transdermal simvastatin dimasukkan ke dalam alat uji disolusi. Jarak *paddle* diatur  $\pm 2$  cm dari ujung cakram dengan putaran 50 rpm. Uji pelepasan dilakukan selama 6 jam dengan titik pengambilan pada menit ke-0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, dan 360. Volume yang diambil tiap



titik adalah 5 mL yang diikuti dengan penambahan dapar fosfat pH  $7,4 \pm 0,05$  dan SLS 0,5% sebanyak 5 mL. Hasil pengambilan sampel diukur absorbansinya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum.

d. Penentuan Nilai *Flux* Pelepasan Simvastatin

Profil pelepasan obat diperoleh dari kurva jumlah obat yang terlepas per satuan luas terhadap waktu hingga mencapai kondisi tunak. Nilai *slope* yang dihasilkan dari kurva tersebut menunjukkan nilai *flux* pelepasan obat.

#### 3.4.15 Analisis Data dengan Desain Faktorial

Analisis data untuk penentuan formula optimum dilakukan menggunakan desain faktorial. Persamaan desain faktorial adalah sebagai berikut:

$$Y = B_0 + B_1 (X_1) + B_2 (X_2) + B_{12} (X_1)(X_2)$$

*Software Design Expert* versi 11 menghasilkan persamaan tersebut dan *contour plot*. *Contour plot* tersebut menunjukkan efek jumlah polimer terhadap respon sehingga diperoleh formula optimum untuk membuat sediaan *patch* transdermal simvastatin. Komposisi polimer optimum akan menentukan sediaan *patch* transdermal simvastatin dengan laju pelepasan yang baik sehingga diharapkan laju penetrasi dan bioavailabilitasnya di dalam tubuh meningkat serta *moisture content* yang baik sehingga menghasilkan sediaan dengan karakter fisik dan kestabilan yang baik.

#### 3.4.16 Pengujian *Fourier Transform Infrared* (FTIR)

Tujuan dilakukan *Fourier Transform Infrared* (FTIR) yaitu untuk mengetahui interaksi antara bahan aktif obat dengan excipien lain. Pengujian FTIR dilakukan menggunakan bahan aktif simvastatin murni dan campuran simvastatin dengan excipien lain dalam cairan film pada panjang gelombang  $4000-600 \text{ cm}^{-1}$ . Kedua hasil tersebut dibandingkan dan apabila tidak ada pergeseran hasil FTIR yang signifikan, hal tersebut menunjukkan bahwa tidak ada interaksi yang terjadi antara bahan aktif dengan excipien lain yang mempengaruhi efek terapi obat (Parhi dan Padilam, 2018).

## BAB 5. KESIMPULAN

### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa:

1. Penggunaan kombinasi EC dan CMC Na 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 CMC Na mampu meningkatkan nilai % *moisture content* dan menghasilkan *flux* pelepasan yang baik.
2. Formula optimum yang terpilih berdasarkan hasil analisis Design Expert yaitu FB dengan jumlah EC 30 mg dan CMC Na 90 mg sehingga diprediksi mampu menghasilkan sediaan dengan nilai % *moisture content* dan *flux* pelepasan masing-masing 1,000 % dan 68,270.
3. 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**

- Abbasi, M., F. Martinez, dan A. Jouyban. 2014. Prediction of deferiprone solubility in aqueous mixtures of ethylene glycol, propylene glycol and polyethylene glycol 400 at various temperatures. *Journal of Molecular Liquids*. 197:171–175.
- Ammar, H. O., M. Ghorab, S. . El-Nahhas, dan R. Kamel. 2009. Polymeric matrix system for prolonged delivery of tramadol hydrochloride, part I: physicochemical evaluation. *AAPS PharmSciTech*. 10(1):7–20.
- Ammar, H. O., M. M. Ghorab, A. A. Mahmoud, dan H. I. Shahin. 2017. Design and in vitro / in vivo evaluation of ultra-thin mucoadhesive buccal film containing fluticasone propionate. *AAPS PharmSciTech*. 18(1):93–103.
- Anbukarasu, P., D. Sauvageau, dan A. Elias. 2015. Tuning the properties of polyhydroxybutyrate films using acetic acid via solvent casting. *Scientific Reports*. 5:1–14.
- Anonim. 2014. *Farmakope Indonesia Edisi V*. Jakarta: Kemnterian Kesehatan Republik Indonesia.
- Ballesteros, L. F., M. A. Cerqueira, J. A. Teixeira, dan S. I. Mussatto. 2018. Production and physicochemical properties of carboxymethyl cellulose films enriched with spent coffee grounds polysaccharides. *International Journal of Biological Macromolecules*. 106:647–655.
- Banerjee, S., P. Chattopadhyay, A. Ghosh, P. Datta, dan V. Veer. 2014. Aspect of adhesives in transdermal drug delivery systems. *International Journal of Adhesion and Adhesives*. 50:70–84.
- Benson, H. A. E. 2012. *Transdermal and Topical Drug Delivery Principles and Practice*. Hoboken, New Jersey: A John Wiley & Sons, Inc Publication.
- Bharkatiya, M., R. K. Nema, dan M. Bhatnagar. 2010. Designing and characterization of drug free patches for transdermal application. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*. 2(1):35.
- Bibi, N., N. Ahmed, dan G. M. Khan. 2017. *Chapter 21 – Nanostructures in Transdermal Drug Delivery Systems*. Elsevier Inc.
- Bolton, S. dan C. Bon. 2004. *Pharmaceutical Statistics: Practical and Clinical Application Fourth Edition*. New York: Mercel Dekker, Inc.
- Chen, Y., P. Quan, X. Liu, M. Wang, dan L. Fang. 2014. Novel chemical permeation enhancers for transdermal drug delivery. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 9(2):51–64.

- Dachriyanus. 2004. *Analisis Striktur Senyawa Organik Secara Spektroskopi*. Padang: Lembaga Pengembangan Teknologi Informasi dan Komunikasi (LPTIK) Universitas Andalas.
- Erwinanto, A. Santoso, J. N. E. Putranto, P. Tedjasukmana, R. Sukmawan, R. Suryawan, S. Rifqi, dan S. Kasiman. 2017. *Panduan Tata Laksana Dislipidemia*. PP PERKI.
- 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.
- Fortunati, E., W. Yang, F. Luzi, J. Kenny, L. Torre, dan D. Puglia. 2016. Lignocellulosic nanostructures as reinforcement in extruded and solvent casted polymeric nanocomposites: an overview. *European Polymer Journal*. 80:295–316.
- Gitawati, R., L. Widowati, dan F. Suharyanto. 2015. Penggunaan jamu pada pasien hiperlipidemia berdasarkan data rekam medik, di beberapa fasilitas pelayanan kesehatan di indonesia. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*. 5(1):41–48.
- Goyal, A., S. Mandapuram, B. Michniak, dan L. Simon. 2007. Application of orthogonal collocation and regression techniques for recovering parameters of a two-pathway transdermal drug-delivery model. *Computers and Chemical Engineering*. 31(3):107–120.
- 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.
- Jhawar, V., V. Saini, S. Kamboj, dan N. Maggon. 2013. Transdermal drug delivery systems: approaches and advancements in drug absorption through skin. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 20(1):47–56.
- Kalia, Y. N. dan R. H. Guy. 2001. Modeling transdermal drug release. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 48(2–3):159–172.
- Karande, P. dan S. Mitragotri. 2009. Enhancement of transdermal drug delivery via synergistic action of chemicals. *Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes*. 1788(11):2362–2373.
- Kesarwani, A., A. K. Yadav, S. Singh, H. Gautam, H. N. Singh, A. Sharma, dan C. Yadav. 2013. Theoretical aspect of transdermal drug delivery system. *Bulletin of Pharmaceutical Research*. 3(2):78–89.
- Kulkarni, M. P. dan P. B. Vandana. 2018. Transdermal drug delivery : a novel approach for intended drug action. 3:127–136.



- Kusumdevi, V., A. An, A. Ss, dan D. Mathew. 2013. Optimization of transdermal delivery of selected antihyperlipidaemic agents-statin. *Journal of Drug Delivery Research*. 2(3):1–23.
- Lane, M. E. 2013. Skin penetration enhancers. *International Journal of Pharmaceutics*. 447(1–2):12–21.
- Lin, H., Y. Zhang, M. Hou, dan Y. Wang. 2016. Research article transdermal local anaesthetic films of tetracaine in comparison to the conventional gel in effective management of pain. *International Journal of Pharmacology*. 12(6):669–674.
- Luman, A. 2014. Statin-induced diabetes. *CDK-215*. 41(4):250–253.
- Maibach, H. dan G. Honari. 2014. *Applied Dermatotoxicology\_ Clinical Aspects*. Academic Press.
- Mandal, D., P. K. Ojha, B. C. Nandy, dan L. K. Ghosh. 2010. Effect of carriers on solid dispersions of simvastatin (sim): physico-chemical characterizations and dissolution studies. *Der Pharmacia Lettre*. 2(4):47–56.
- Moffat, A. C., M. D. Osselton, dan B. Widdop. 2004. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*. Edisi 3. London: Pharmaceutical Press.
- Mukherjee, B., S. Mahapatra, R. Gupta, B. Patra, A. Tiwari, dan P. Arora. 2005. A comparison between povidone-ethylcellulose and povidone-eudragit transdermal dexamethasone matrix patches based on in vitro skin permeation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 59:475–483.
- Naibaho, O. H., P. V. Y. Yamlean, dan W. Wiyono. 2013. Pengaruh basis salep terhadap formulasi sediaan salep ekstrak daun kemangi (*Ocimum sanctum* L.) pada kulit punggung kelinci yang dibuat infeksi staphylococcus aureus. *Pharmacon Jurnal Ilmiah Farmasi – Unsrat*. 2(2):27–34.
- Nurahmanto, D., N. Shalikhah, dan L. Ameliana. 2017. Optimasi hidroksipropil metilselulosa K-4M dan Carbopol® 940 pada sediaan patch dispersi padat piroksikam. *Kartika : Jurnal Ilmiah Farmasi*. 5(2):80–86.
- Parhi, R. dan S. Padilam. 2018. In vitro permeation and stability studies on developed drug-in-adhesive transdermal patch of simvastatin. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*. 56(1):26–33.
- Parhi, R. dan P. Suresh. 2016. Formulation optimization and characterization of transdermal film of simvastatin by response surface methodology. *Materials Science and 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. *AAPS PharmSciTech*. 10(2):437–442.
- Patel, N., P. Prabhu, A. Dubey, dan J. V. Kamath. 2015. Design and evaluation of buccal patches containing combination of hydrochlorothiazide and lisinopril. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 5(4):142–154.
- 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.
- Pavia, L. D., G. M. Lampman, G. S. Kriz, dan J. R. Vyvyan. 2009. *Introduction to Spectroscopy*. Edisi Fourth Edi. Washington: Brooks/Cole Cengage Learning.
- 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. 9(2)
- Prausnitz, M. R., P. M. Elias, T. J. Franz, M. Schmuth, J.-C. Tsai, G. K. Menon, W. M. Holleran, dan K. R. Feingold. 2012. Skin barrier and transdermal drug delivery structure and origin of the skin barrier stratum corneum structure and organization. *Medical Therapy*. 2065–2073.
- Rastogi, V., Pragya, A. Kumar, M. Porwal, A. K. Mishra, N. Verma, dan A. Verma. 2015. Enhancement of skin permeation of glibenclamide from ethyl cellulose-polyvinyl pyrrolidone based transdermal patches using olive oil and mustard oil as penetration enhancer: in vitro, ex-vivo and in vivo evaluation. *Drug Delivery Letters*. 5(2):1–13.
- Rhee, Y. S., S. Y. Kwon, C. W. Park, N. Y. Choi, W. J. Byun, S. C. Chi, dan E. S. Park. 2008. Characterization of monolithic matrix patch system containing tulobuterol. *Archives of Pharmacal Research*. 31(8):1029–1034.
- Rowe, R. C., P. J. Sheskey, dan M. E. Quinn. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipient*. Edisi 6. London: Pharmaceutical Press.
- Silva, T. D., V. T. Arantes, J. A. L. C. Resende, N. L. Speziali, R. B. De Oliveira, dan C. D. Vianna-Soares. 2010. Preparation and characterization of solid dispersion of simvastatin. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 36(11):1348–1355.
- Singh, S., R. Soni, M. K. Rawat, A. Jain, Shripad Bhimarao Deshpande, Shripad Bheemrao Deshpande, S. K. Singh, dan M. S. Muthu. 2010. In vitro and in vivo evaluation of buccal bioadhesive films containing salbutamol sulphate. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. 58(3):307–311.
- Sweetman, S. C. 2009. *Martindale the Complete Drug Reference*. Edisi 36. London:

Pharmaceutical Press.

- Vasconcelos, T., B. Sarmiento, dan P. Costa. 2007. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. *Drug Discovery Today*. 12(23–24):1068–1075.
- Vazquez, I. N., J. R. Rodriguez-Nunez, V. Pena-Caballero, R. M. Ruvalcaba, dan J. M. Acevez-Hernandez. 2017. Theoretical and experimental study of fenofibrate and simvastatin. *Journal of Molecular Structure*. 1149:683–693.
- Venkatraman, S. S., S. Li, R. M. Gale, J. Stepic, dan W. W. Van Osdol. 2003. Transdermal administration of fentanyl and analogs thereof. *United States Patent Application Publication*
- Verma, R., P. S. K. Prajapati, P. K. Singh, dan P. Kumar. 2017. Design , development and evaluation methods for prepration of transdermal patches. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 6(4):1909–1927.
- Wells, B. G., J. T. DiPiro, T. L. Schwinghammer, dan C. V. DiPiro. 2015. *Pharmacotherapy Handbook*. US: McGraw-Hills Education.
- Yadav, V., S. A. B. M, M. Y, dan P. V. V. 2012. Transdermal drug delivery: a technical writeup. *Journal of Pharmaceutical and Scientific Innovation*. 1(1):5–12.
- Yuwono, M. dan G. Indrayanto. 2005. Validation of chromatographic methods of analysis. *Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology*. 32

## LAMPIRAN

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

Bobot bahan awal = simvastatin + PEG 6000 = 4,1 g + 12,3 g = 16,4 g

Bobot dispersi padat = 10,2 g

Persen Rendemen =  $\frac{10,2\text{ g}}{16,4\text{ g}} \times 100\% = 62,20\%$

**B. Tabulasi Hasil Serapan Simvastatin dalam Dapar Fosfat Salin pH 7,4±0,05 dan SLS 0,5% pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum**

$\lambda$	Abs	$\lambda$	Abs	$\lambda$	Abs	$\lambda$	Abs
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 dan SLS 0,5%**

- 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 Keseragaman Kadar Dispersi Padat Simvastatin

- 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)	% <i>Recovery</i> (%)
1	0,582	9,606	96,060
2	0,479	7,918	78,396
3	0,538	8,885	87,108
Rata-rata ± SD			87,188 ± 8,832
CV			10,129

- Perhitungan % *recovery*

- Replikasi 1 :

$$\frac{9,606 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100 \% = 96,060 \%$$

- 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

$$\frac{10 \text{ mg}}{21,797 \text{ mg}} \times 100 \text{ mg} = 45,878 \text{ mg}$$

**E. Tabulasi Hasil Uji Kelarutan Dispersi Padat 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

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

- Replikasi 1

$$0,429 = 0,061x - 0,004$$

$$0,433 = 0,061x$$

$$x = 7,098$$

- Replikasi 2

$$0,423 = 0,061x - 0,004$$

$$0,427 = 0,061x$$

$$x = 7,000$$

- 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**

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

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

- Replikasi 1

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

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

$$x = 13,230$$

- Replikasi 2

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

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

$$x = 13,098$$

- Replikasi 3

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

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

$$x = 13,541$$

## F. Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan *Patch* Simvastatin

### F.1. Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan *Patch* Simvastatin F1

Replikasi	pH Permukaan <i>Patch</i>
1	6,03
2	5,95
3	6,00
Rata-rata ± SD	5,99 ± 0,04

### F.2. Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan *Patch* Simvastatin FA

Replikasi	pH Permukaan <i>Patch</i>
1	6,20
2	6,16
3	6,14
Rata-rata ± SD	6,17 ± 0,03

### F.3. Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan *Patch* Simvastatin FB

Replikasi	pH Permukaan <i>Patch</i>
1	6,24
2	6,26
3	6,21
Rata-rata ± SD	6,23 ± 0,02

**F.4. Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan *Patch* Simvastatin FAB**

Replikasi	pH Permukaan <i>Patch</i>
1	6,44
2	6,37
3	6,42
Rata-rata $\pm$ SD	6,41 $\pm$ 0,04

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

	Replikasi 1 (mm)	Replikasi 2 (mm)	Replikasi 3 (mm)
Titik 1	0,090	0,105	0,100
Titik 2	0,090	0,090	0,090
Titik 3	0,080	0,090	0,090
Rata-rata $\pm$ SD	0,087 $\pm$ 0,006	0,095 $\pm$ 0,006	0,093 $\pm$ 0,006
Total Rata-rata $\pm$ SD	0,092 $\pm$ 0,004		

**G.2. Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan *Patch* Simvastatin FA**

	Replikasi 1 (mm)	Replikasi 2 (mm)	Replikasi 3 (mm)
Titik 1	0,120	0,130	0,120
Titik 2	0,120	0,130	0,110
Titik 3	0,130	0,120	0,125
Rata-rata $\pm$ SD	0,123 $\pm$ 0,006	0,126 $\pm$ 0,006	0,118 $\pm$ 0,008
Total Rata-rata $\pm$ SD	0,122 $\pm$ 0,004		

**G.3. Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan *Patch* Simvastatin FB**

	Replikasi 1 (mm)	Replikasi 2 (mm)	Replikasi 3 (mm)
Titik 1	0,160	0,130	0,140
Titik 2	0,130	0,150	0,130
Titik 3	0,150	0,140	0,140
Rata-rata $\pm$ SD	0,146 $\pm$ 0,015	0,140 $\pm$ 0,010	0,136 $\pm$ 0,006
Total Rata-rata $\pm$ SD	0,141 $\pm$ 0,005		

**G.4. Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan *Patch* Simvastatin FAB**

	Replikasi 1 (cm)	Replikasi 2 (cm)	Replikasi 3 (cm)
Titik 1	0,200	0,180	0,160
Titik 2	0,180	0,170	0,180
Titik 3	0,180	0,165	0,170
Rata-rata $\pm$ SD	0,186 $\pm$ 0,012	0,172 $\pm$ 0,008	0,170 $\pm$ 0,010
Total Rata-rata $\pm$ SD	0,176 $\pm$ 0,009		

**H. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot *Patch* Simvastatin****H.1. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot *Patch* Simvastatin F1**

Replikasi	Bobot (mg)
1	195,4
2	211,5
3	191,6
Rata-rata $\pm$ SD	199,5 $\pm$ 10,5

**H.2. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot *Patch* Simvastatin FA**

Replikasi	Bobot (mg)
1	221,7
2	215,5
3	228,3
Rata-rata $\pm$ SD	221,8 $\pm$ 6,4

**H.3. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot *Patch* Simvastatin FB**

Replikasi	Bobot (mg)
1	244,7
2	243,1
3	239,4
Rata-rata $\pm$ SD	242,4 $\pm$ 2,7

**H.4. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot *Patch* Simvastatin FAB**

Replikasi	Bobot (mg)
1	262,3
2	258,4
3	266,7
Rata-rata $\pm$ SD	262,5 $\pm$ 4,2

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

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	% <i>Recovery</i>
1	0,563	9,30	92,91
2	0,538	8,88	88,71
3	0,549	9,06	90,51
	Rata-rata $\pm$ SD		90,71 $\pm$ 2,14
	CV		2,36 %



- Perhitungan

- Replikasi 1 :

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,30 \text{ ppm}}{10,01 \text{ ppm}} \times 100\% = 92,91\%$$

- Replikasi 2 :

$$\% \text{ recovery} = \frac{8,88 \text{ ppm}}{10,01 \text{ ppm}} \times 100\% = 88,71\%$$

- Replikasi 3 :

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,06 \text{ ppm}}{10,01 \text{ ppm}} \times 100\% = 90,51\%$$

Rata-rata % recovery :

$$\frac{91,21\% + 88,71\% + 90,51\%}{3} = 90,71\%$$

## I.2. Tabulasi Hasil Pengujian Kadar *Patch* Transdermal Simvastatin FA

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	% Recovery
1	0,652	10,75	107,07
2	0,655	10,80	107,89
3	0,674	11,11	110,99
Rata-rata ± SD			108,65 ± 2,07
CV			1,91 %

- Perhitungan

- Replikasi 1 :

$$\% \text{ recovery} = \frac{10,00 \text{ ppm}}{10,01 \text{ ppm}} \times 100\% = 107,39\%$$

- Replikasi 2 :

$$\% \text{ recovery} = \frac{10,80 \text{ ppm}}{10,01 \text{ ppm}} \times 100\% = 107,89 \%$$

- Replikasi 3 :

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,44 \text{ ppm}}{10,01 \text{ ppm}} \times 100\% = 110,99 \%$$

Rata-rata % recovery :

$$\frac{107,39\% + 91,91\% + 110,99\%}{3} = 103,43\%$$

**I.3. Tabulasi Hasil Pengujian Kadar Patch Transdermal Simvastatin FB**

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	% Recovery
1	0,625	10,31	102,89
2	0,557	9,20	91,81
3	0,606	10,00	99,81
Rata-rata ± SD			98,17 ± 5,72
CV			5,83 %

- Perhitungan

- Replikasi 1 :

$$\% \text{ recovery} = \frac{10,31 \text{ ppm}}{10,02 \text{ ppm}} \times 100\% = 102,89 \%$$

- Replikasi 2 :

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,20 \text{ ppm}}{10,02 \text{ ppm}} \times 100\% = 91,81 \%$$

- Replikasi 3 :

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,44 \text{ ppm}}{10,01 \text{ ppm}} \times 100\% = 110,99 \%$$

Rata-rata % recovery :

$$\frac{107,39\% + 91,91\% + 110,99\%}{3} = 103,43\%$$

**I.4. Tabulasi Hasil Pengujian Kadar Patch Transdermal Simvastatin FAB**

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	% Recovery
1	0,553	9,13	91,03
2	0,566	9,34	93,12
3	0,572	9,44	94,12
Rata-rata ± SD			92,76 ± 1,58
CV			1,70 %

- Perhitungan

- Replikasi 1 :

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,13 \text{ ppm}}{10,03 \text{ ppm}} \times 100\% = 91,03 \%$$

- Replikasi 2 :

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,34 \text{ ppm}}{10,03 \text{ ppm}} \times 100\% = 93,12 \%$$

- Replikasi 3 :

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,44 \text{ ppm}}{10,03 \text{ ppm}} \times 100\% = 94,12 \%$$

Rata-rata % *recovery* :

$$\frac{91,03 \% + 93,12 \% + 94,12 \%}{3} = 92,76 \%$$

**J. Tabulasi Hasil % *Moisture Content Patch* Transdermal Simvastatin**

**J.1. Tabulasi Hasil % *Moisture Content Patch* Transdermal Simvastatin F1**

Replikasi	% <i>Moisture Content</i>
1	0,90
2	0,90
3	1,05
Rata-rata ± SD	0,95 ± 0,09

**J.2. Tabulasi Hasil % *Moisture Content Patch* Trnsdermal Simvastatin FA**

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

**J.3. Tabulasi Hasil % *Moisture Content Patch* Transdermal Simvastatin FB**

Replikasi	% <i>Moisture Content</i>
1	0,90
2	1,05
3	1,05
Rata-rata ± SD	1,00 ± 0,09

**J.4. Tabulasi Hasil% *Moisture Content Patch* Transdermal Simvastatin FAB**

Replikasi	% <i>Moisture Content</i>
1	0,90
2	0,90
3	0,75
Rata-rata ± SD	0,85 ± 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 ( $t_n - t_0$ )	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster	Kadar Sebenarnya	Jumlah obat per satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot$ menit)
0	0,000	0,038	0,000	0,000		0,000	0,000
15	3,873	0,180	0,142	2,393	0,000	2154,098	304,897
30	5,477	0,255	0,217	3,623	0,013	3272,623	463,216
45	6,708	0,334	0,296	4,918	0,033	4456,311	630,759
60	7,746	0,432	0,394	6,525	0,061	5926,803	838,896
90	9,487	0,443	0,405	6,705	0,097	6121,721	866,486
120	10,954	0,505	0,467	7,721	0,134	7070,000	1000,708
180	13,416	0,618	0,580	9,574	0,177	8775,820	1242,154
240	15,492	0,658	0,620	10,230	0,230	9413,852	1332,463
300	17,321	0,662	0,624	10,295	0,287	9524,016	1348,056
360	18,974	0,713	0,675	11,131	0,344	10327,951	1461,847

- Replikasi 2

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	0,059	0,000	0,000		0,000	0,000
15	3,873	0,118	0,059	1,033	0,000	929,508	131,565
30	5,477	0,191	0,132	2,230	0,006	2011,721	284,745
45	6,708	0,229	0,170	2,852	0,018	2583,525	365,679
60	7,746	0,267	0,208	3,475	0,034	3158,443	447,055
90	9,487	0,281	0,222	3,705	0,053	3382,377	478,751
120	10,954	0,312	0,253	4,213	0,074	3858,279	546,112
180	13,416	0,403	0,344	5,705	0,097	5221,967	739,132
240	15,492	0,486	0,427	7,066	0,129	6475,082	916,501
300	17,321	0,540	0,481	7,951	0,168	7307,131	1034,272
360	18,974	0,618	0,559	9,230	0,212	8497,705	1202,789

- 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	0,053	0,000	0,000		0,000	0,000
15	3,873	0,265	0,212	3,541	0,000	3186,885	451,081
30	5,477	0,274	0,221	3,689	0,020	3337,377	472,382
45	6,708	0,305	0,252	4,197	0,040	3813,197	539,731
60	7,746	0,316	0,263	4,377	0,063	3996,475	565,672
90	9,487	0,373	0,320	5,311	0,088	4859,344	687,805
120	10,954	0,379	0,326	5,410	0,117	4974,426	704,094
180	13,416	0,476	0,423	7,000	0,147	6432,623	910,492
240	15,492	0,503	0,450	7,443	0,186	6865,984	971,831
300	17,321	0,523	0,470	7,770	0,228	7198,279	1018,865
360	18,974	0,563	0,510	8,426	0,271	7827,295	1107,897

## 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	304,897	131,565	451,081	295,848	159,950
30	5,477	463,216	284,745	472,382	406,781	105,786
45	6,708	630,759	365,679	539,731	512,056	134,689
60	7,746	838,896	447,055	565,672	617,208	200,940
90	9,487	866,486	478,751	687,805	677,681	194,065
120	10,954	1000,708	546,112	704,094	750,305	230,794
180	13,416	1242,154	739,132	910,492	963,926	255,733
240	15,492	1332,463	916,501	971,831	1073,598	225,884
300	17,321	1348,056	1034,272	1018,865	1133,731	185,771
360	18,974	1461,847	1202,789	1107,897	1257,511	183,210



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

## • 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	0,040	0,000	0,000		0,000	0,000
15	3,873	0,185	0,145	2,443	0,000	2198,361	311,162
30	5,477	0,202	0,162	2,721	0,014	2461,393	348,393
45	6,708	0,230	0,190	3,180	0,029	2888,115	408,792
60	7,746	0,242	0,202	3,377	0,046	3081,066	436,103
90	9,487	0,269	0,229	3,820	0,065	3496,311	494,878
120	10,954	0,276	0,236	3,934	0,086	3618,689	512,199
180	13,416	0,302	0,262	4,361	0,108	4021,967	569,281
240	15,492	0,326	0,286	4,754	0,132	4397,869	622,487
300	17,321	0,360	0,320	5,311	0,159	4923,279	696,855
360	18,974	0,393	0,353	5,852	0,188	5436,721	769,529

## • 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	0,028	0,000	0,000		0,000	0,000
15	3,873	0,126	0,098	1,672	0,000	1504,918	213,010
30	5,477	0,148	0,120	2,033	0,009	1837,869	260,137
45	6,708	0,169	0,141	2,377	0,021	2157,869	305,431
60	7,746	0,175	0,147	2,475	0,034	2258,279	319,643
90	9,487	0,220	0,192	3,213	0,048	2934,590	415,370
120	10,954	0,274	0,246	4,098	0,065	3747,377	530,414
180	13,416	0,280	0,252	4,197	0,088	3856,393	545,845
240	15,492	0,298	0,270	4,492	0,111	4142,951	586,405
300	17,321	0,314	0,286	4,754	0,136	4401,475	622,997
360	18,974	0,327	0,299	4,967	0,163	4617,049	653,510

- 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	0,083	0,000	0,000		0,000	0,000
15	3,873	0,107	0,024	0,459	0,000	413,115	58,473
30	5,477	0,112	0,029	0,541	0,003	489,180	69,240
45	6,708	0,121	0,038	0,689	0,006	624,672	88,418
60	7,746	0,138	0,055	0,967	0,009	878,934	124,407
90	9,487	0,210	0,127	2,148	0,015	1946,066	275,452
120	10,954	0,266	0,183	3,066	0,027	2783,033	393,918
180	13,416	0,296	0,213	3,557	0,044	3240,984	458,738
240	15,492	0,331	0,248	4,131	0,063	3775,164	534,347
300	17,321	0,385	0,302	5,016	0,086	4592,541	650,041
360	18,974	0,396	0,313	5,197	0,114	4779,918	676,563

## 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	311,162	213,010	58,473	194,215	127,389
30	5,477	348,393	260,137	69,240	225,923	142,687
45	6,708	408,792	305,431	88,418	267,547	163,512
60	7,746	436,103	319,643	124,407	293,384	157,498
90	9,487	494,878	415,370	275,452	395,233	111,090
120	10,954	512,199	530,414	393,918	478,844	74,110
180	13,416	569,281	545,845	458,738	524,621	58,247
240	15,492	622,487	586,405	534,347	581,080	44,310
300	17,321	696,855	622,997	650,041	656,631	37,367
360	18,974	769,529	653,510	676,563	699,867	61,420

### 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 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ . menit)
0	0,000	0,021	0,000	0,000		0,000	0,000
15	3,873	0,242	0,221	3,689	0,000	3319,672	469,876
30	5,477	0,266	0,245	4,082	0,020	3692,213	522,606
45	6,708	0,275	0,254	4,230	0,043	3845,410	544,290
60	7,746	0,303	0,282	4,689	0,067	4279,672	605,757
90	9,487	0,356	0,335	5,557	0,093	5085,082	719,757
120	10,954	0,413	0,392	6,492	0,124	5953,852	842,725
180	13,416	0,496	0,475	7,852	0,160	7210,902	1020,651
240	15,492	0,600	0,579	9,557	0,203	8784,590	1243,396
300	17,321	0,621	0,600	9,902	0,256	9142,213	1294,015
360	18,974	0,644	0,623	10,279	0,311	9531,066	1349,054

- Replikasi 2

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	0,021	0,000	0,000		0,000	0,000
15	3,873	0,235	0,214	3,574	0,000	3216,393	455,257
30	5,477	0,272	0,251	4,180	0,020	3780,164	535,055
45	6,708	0,323	0,302	5,016	0,043	4553,525	644,519
60	7,746	0,379	0,358	5,934	0,071	5404,836	765,016
90	9,487	0,432	0,411	6,803	0,104	6216,475	879,897
120	10,954	0,528	0,507	8,377	0,142	7666,885	1085,193
180	13,416	0,535	0,514	8,492	0,188	7812,049	1105,739
240	15,492	0,573	0,552	9,115	0,235	8415,164	1191,106
300	17,321	0,586	0,565	9,328	0,286	8652,541	1224,705
360	18,974	0,629	0,608	10,033	0,338	9333,607	1321,105

- 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	0,024	0,000	0,000		0,000	0,000
15	3,873	0,175	0,151	2,541	0,000	2286,885	323,692
30	5,477	0,196	0,172	2,885	0,014	2609,426	369,346
45	6,708	0,259	0,235	3,918	0,030	3553,361	502,953
60	7,746	0,294	0,270	4,492	0,052	4089,344	578,817
90	9,487	0,353	0,329	5,459	0,077	4982,295	705,208
120	10,954	0,404	0,380	6,295	0,107	5762,049	815,577
180	13,416	0,498	0,474	7,836	0,142	7180,410	1016,335
240	15,492	0,546	0,522	8,623	0,186	7927,787	1122,121
300	17,321	0,572	0,548	9,049	0,234	8354,508	1182,521
360	18,974	0,638	0,614	10,131	0,284	9373,525	1326,755

- 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	469,876	455,257	323,692	416,275	80,512
30	5,477	522,606	535,055	369,346	475,669	92,289
45	6,708	544,290	644,519	502,953	563,921	72,796
60	7,746	605,757	765,016	578,817	649,863	100,630
90	9,487	719,757	879,897	705,208	768,287	96,930
120	10,954	842,725	1085,193	815,577	914,498	148,448
180	13,416	1020,651	1105,739	1016,335	1047,575	50,418
240	15,492	1243,396	1191,106	1122,121	1185,541	60,828
300	17,321	1294,015	1224,705	1182,521	1233,747	56,294
360	18,974	1349,054	1321,105	1326,755	1332,305	14,778

#### 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	0,064	0,000	0,000		0,000	0,000
15	3,873	0,192	0,128	2,164	0,000	1947,541	275,660
30	5,477	0,217	0,153	2,574	0,012	2327,213	329,400
45	6,708	0,276	0,212	3,541	0,026	3210,574	454,434
60	7,746	0,292	0,228	3,803	0,046	3464,344	490,353
90	9,487	0,314	0,250	4,164	0,067	3807,951	538,988
120	10,954	0,393	0,329	5,459	0,090	4994,344	706,914
180	13,416	0,467	0,403	6,672	0,121	6113,443	865,314
240	15,492	0,494	0,430	7,115	0,158	6545,164	926,421
300	17,321	0,502	0,438	7,246	0,197	6698,770	948,163
360	18,974	0,518	0,454	7,508	0,237	6971,066	986,704

- 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	0,058	0,000	0,000		0,000	0,000
15	3,873	0,156	0,098	1,672	0,000	1504,918	213,010
30	5,477	0,297	0,239	3,984	0,009	3593,607	508,649
45	6,708	0,329	0,271	4,508	0,031	4085,656	578,295
60	7,746	0,330	0,272	4,525	0,056	4122,951	583,574
90	9,487	0,404	0,346	5,738	0,082	5237,377	741,313
120	10,954	0,414	0,356	5,902	0,113	5413,607	766,257
180	13,416	0,469	0,411	6,803	0,146	6254,590	885,292
240	15,492	0,506	0,448	7,410	0,184	6834,508	967,376
300	17,321	0,568	0,510	8,426	0,225	7786,311	1102,096
360	18,974	0,573	0,515	8,508	0,272	7902,213	1118,502



- 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	0,071	0,000	0,000		0,000	0,000
15	3,873	0,126	0,055	0,967	0,000	870,492	123,212
30	5,477	0,207	0,136	2,295	0,005	2070,410	293,052
45	6,708	0,251	0,180	3,016	0,018	2731,066	386,563
60	7,746	0,267	0,196	3,279	0,035	2982,213	422,111
90	9,487	0,327	0,256	4,262	0,053	3883,852	549,731
120	10,954	0,336	0,265	4,410	0,077	4037,951	571,543
180	13,416	0,442	0,371	6,148	0,101	5623,934	796,028
240	15,492	0,501	0,430	7,115	0,135	6525,164	923,590
300	17,321	0,528	0,457	7,557	0,175	6959,098	985,010
360	18,974	0,590	0,519	8,574	0,217	7911,639	1119,836

- 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	275,660	213,010	123,212	203,961	76,626
30	5,477	329,400	508,649	293,052	377,034	115,422
45	6,708	454,434	578,295	386,563	473,097	97,219
60	7,746	490,353	583,574	422,111	498,679	81,053
90	9,487	538,988	741,313	549,731	610,011	113,838
120	10,954	706,914	766,257	571,543	681,571	99,800
180	13,416	865,314	885,292	796,028	848,878	46,847
240	15,492	926,421	967,376	923,590	939,129	24,503
300	17,321	948,163	1102,096	985,010	1011,757	80,377
360	18,974	986,704	1118,502	1119,836	1075,014	76,481

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

Contoh Pengambilan sampel F1 R1 menit ke-90

Diameter sel difusi = 3 cm

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

$$\text{Serapan } t_{90} = 0,443$$

$$\text{Serapan } t_{90} - t_0 = 0,038$$

$$\begin{aligned} \text{Kadar simvastatin} &= y = 0,061x - 0,004 \\ 0,038 &= 0,061x - 0,004 \\ x &= 6,705 \text{ ppm} \end{aligned}$$

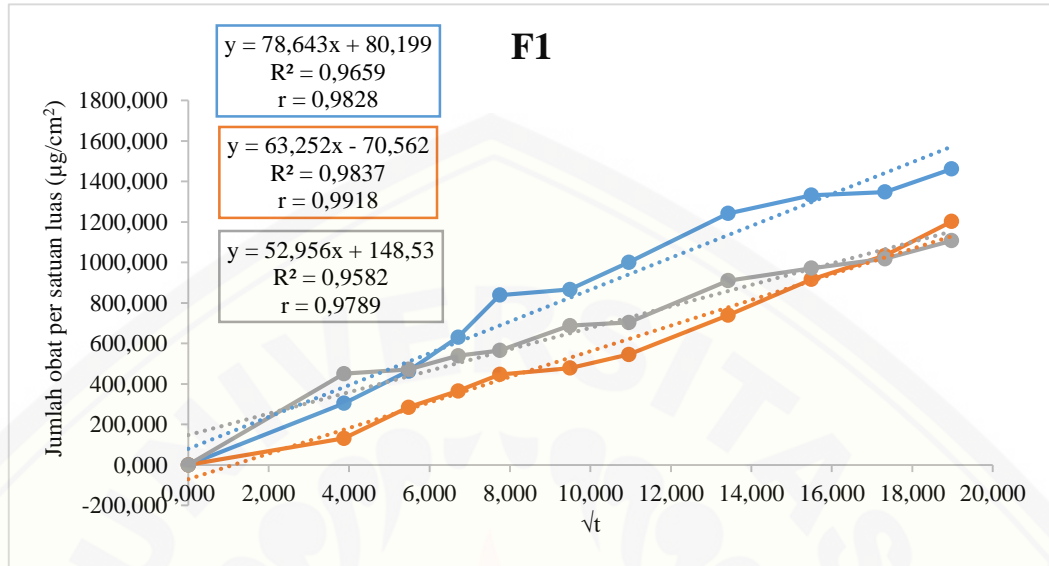
$$\begin{aligned} \text{Koreksi Wurster} &= \frac{V \text{ yang dipipet}}{V \text{ media}} \times C \text{ kumulatif sebelumnya} \\ &= \frac{5 \text{ mL}}{900 \text{ mL}} \times 24,164 \\ &= 0,097 \text{ ppm} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Kadar sebenarnya} &= (\text{Kadar} + \text{Koreksi Wurster}) \times V \text{ media} \\ &= (6,705 \text{ } \mu\text{g/mL} + 0,097 \text{ } \mu\text{g/mL}) \times 900 \text{ mL} \\ &= 6121,721 \text{ } \mu\text{g} \end{aligned}$$

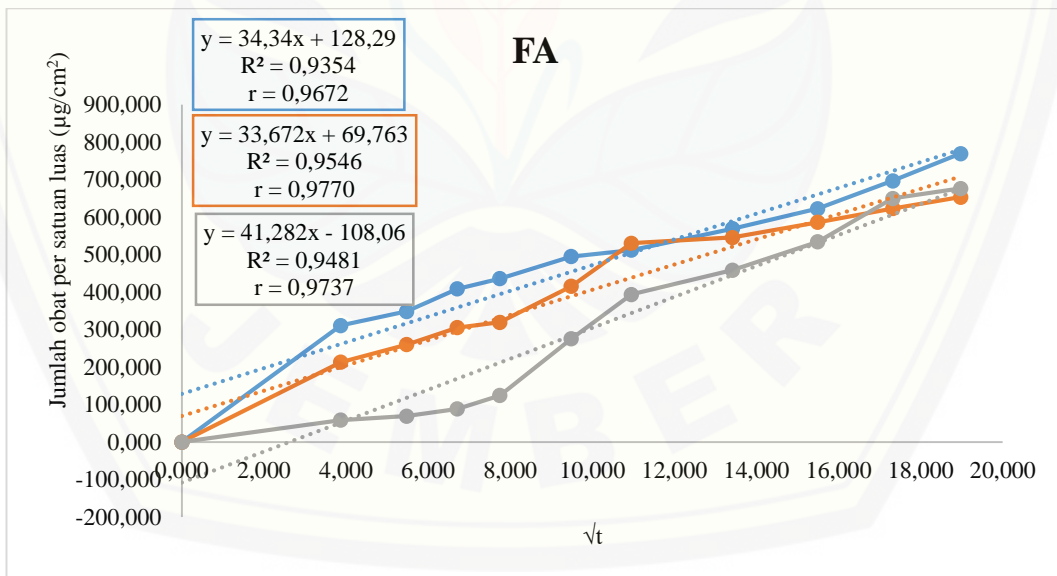
$$\begin{aligned} \text{Jumlah simvastatin per satuan luas} &= \frac{\text{Kadar sebenarnya}}{\text{Luas penampang}} \\ &= \frac{6121,721 \text{ } \mu\text{g}}{7,065 \text{ cm}^2} \\ &= 866,486 \text{ } \mu\text{g/cm}^2 \end{aligned}$$

**K.6. Grafik Penentuan Nilai Flux Sediaan Patch Simvastatin**

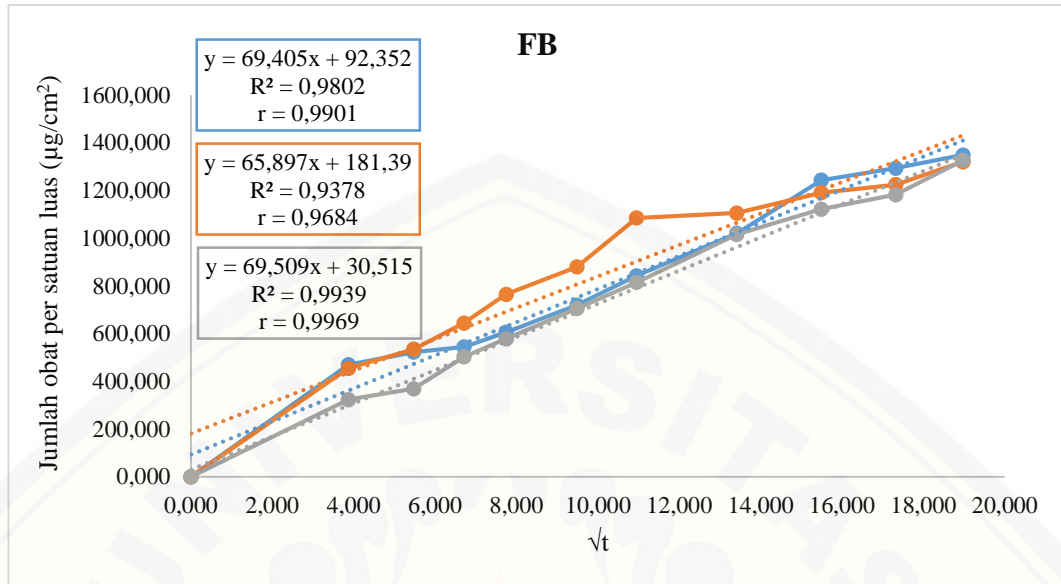
- F1



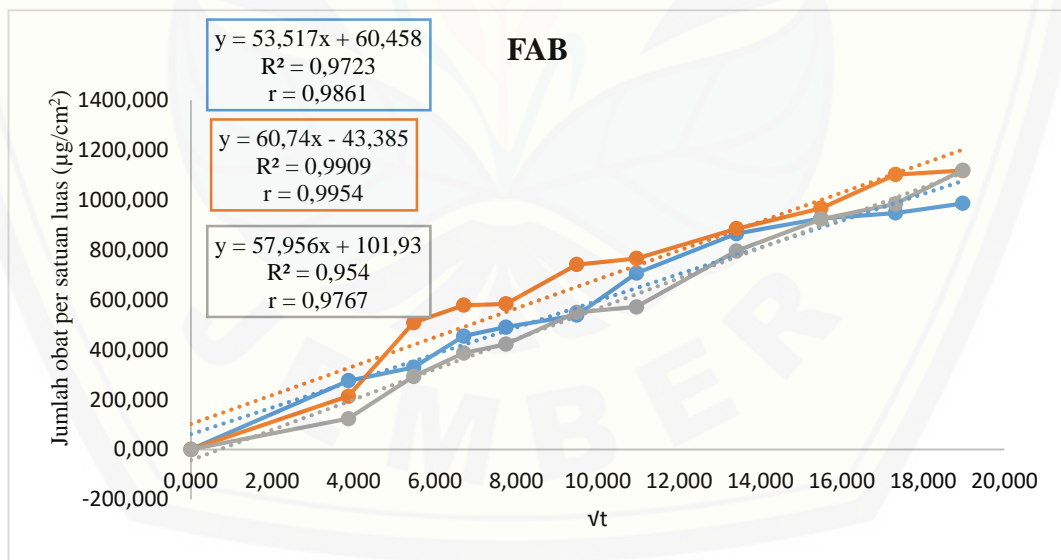
- FA



- FB



- FAB



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

Jumlah obat tertransport

Jumlah obat tertransport ( $\mu\text{g}$ )			Rata-rata jumlah obat tertransport ( $\mu\text{g}$ )
R1	R2	R3	
0,000	0,000	0,000	0,000
2154,098	929,508	3186,885	2090,164
3272,623	2011,721	3337,377	2873,907
4456,311	2583,525	3813,197	3617,678
5926,803	3158,443	3996,475	4360,574
6121,721	3382,377	4859,344	4787,814
7070,000	3858,279	4974,426	5300,902
8775,820	5221,967	6432,623	6810,137
9413,852	6475,082	6865,984	7584,973
9524,016	7307,131	7198,279	8009,809
10327,951	8497,705	7827,295	8884,317

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	2090,164	20,640	3,027	1,315
30	5,477	3,401	1,477	2873,907	28,379	3,346	1,453
45	6,708	3,807	1,653	3617,678	35,723	3,576	1,553
60	7,746	4,094	1,778	4360,574	43,059	3,763	1,634
90	9,487	4,500	1,954	4787,814	47,278	3,856	1,675
120	10,954	4,787	2,079	5300,902	52,344	3,958	1,719
180	13,416	5,193	2,255	6810,137	67,247	4,208	1,828
240	15,492	5,481	2,380	7584,973	74,899	4,316	1,874
300	17,321	5,704	2,477	8009,809	79,094	4,371	1,898
360	18,974	5,886	2,556	8884,317	87,729	4,474	1,943



**L.2. Tabulasi Hasil Perhitungan % Pelepasan Patch Simvastatin FA**

Jumlah obat tertranspor

Jumlah obat tertranspor ( $\mu\text{g}$ )			Rata-rata jumlah obat tertranspor ( $\mu\text{g}$ )
R1	R2	R3	
0	0	0	0,000
2198,361	1504,918	413,115	1372,131
2461,393	1837,869	489,180	1596,147
2888,115	2157,869	624,672	1890,219
3081,066	2258,279	878,934	2072,760
3496,311	2934,59	1946,066	2792,322
3618,689	3747,377	2783,033	3383,033
4021,967	3856,393	3240,984	3706,448
4397,869	4142,951	3775,164	4105,328
4923,279	4401,475	4592,541	4639,098
5436,721	4617,049	4779,918	4944,563

Perhitungan kinetika pelepasan

t	$\sqrt{t}$	$\ln t$	$\log t$	Rata2 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	1372,131	13,549	2,606	1,132
30	5,477	3,401	1,477	1596,147	15,761	2,758	1,198
45	6,708	3,807	1,653	1890,219	18,665	2,927	1,271
60	7,746	4,094	1,778	2072,760	20,468	3,019	1,311
90	9,487	4,500	1,954	2792,322	27,573	3,317	1,440
120	10,954	4,787	2,079	3383,033	33,406	3,509	1,524
180	13,416	5,193	2,255	3706,448	36,600	3,600	1,563
240	15,492	5,481	2,380	4105,328	40,538	3,702	1,608
300	17,321	5,704	2,477	4639,098	45,809	3,824	1,661
360	18,974	5,886	2,556	4944,563	48,826	3,888	1,689

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

Jumlah obat tertranspor FB

Jumlah obat tertranspor ( $\mu\text{g}$ )			Rata-rata jumlah obat tertranspor ( $\mu\text{g}$ )
R1	R2	R3	
0	0	0	0,000
3319,672	3216,393	2286,885	2940,983
3692,213	3780,164	2609,426	3360,601
3845,41	4553,525	3553,361	3984,099
4279,672	5404,836	4089,344	4591,284
5085,082	6216,475	4982,295	5427,951
5953,852	7666,885	5762,049	6460,929
7210,902	7812,049	7180,41	7401,120
8784,59	8415,164	7927,787	8375,847
9142,213	8652,541	8354,508	8716,421
9531,066	9333,607	9373,525	9412,733

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	2940,983	29,041	3,369	1,463
30	5,477	3,401	1,477	3360,601	33,185	3,502	1,521
45	6,708	3,807	1,653	3984,099	39,341	3,672	1,595
60	7,746	4,094	1,778	4591,284	45,337	3,814	1,656
90	9,487	4,500	1,954	5427,951	53,599	3,982	1,729
120	10,954	4,787	2,079	6460,929	63,799	4,156	1,805
180	13,416	5,193	2,255	7401,120	73,083	4,292	1,864
240	15,492	5,481	2,380	8375,847	82,708	4,415	1,918
300	17,321	5,704	2,477	8716,421	86,071	4,455	1,935
360	18,974	5,886	2,556	9412,733	92,947	4,532	1,968

**L.4. Tabulasi Hasil Perhitungan % Pelepasan Patch Simvastatin FAB**

Jumlah obat tertranspor

Jumlah obat tertranspor			Rata-rata jumlah obat tertranspor
R1	R2	R3	
0	0	0	0,000
1947,541	1504,918	870,492	1440,984
2327,213	3593,607	2070,41	2663,743
3210,574	4085,656	2731,066	3342,432
3464,344	4122,951	2982,213	3523,169
3807,951	5237,377	3883,852	4309,727
4994,344	5413,607	4037,951	4815,301
6113,443	6254,59	5623,934	5997,322
6545,164	6834,508	6525,164	6634,945
6698,77	7786,311	6959,098	7148,060
6971,066	7902,213	7911,639	7594,973

Perhitungan kinetika pelepasan

t	$\sqrt{t}$	ln t	log t	Rata-rata jumlah obat tertranspor	% 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	14,229	2,655	1,153
30	5,477	3,401	1,477	2663,743	26,303	3,270	1,420
45	6,708	3,807	1,653	3342,432	33,005	3,497	1,519
60	7,746	4,094	1,778	3523,169	34,790	3,549	1,541
90	9,487	4,500	1,954	4309,727	42,557	3,751	1,629
120	10,954	4,787	2,079	4815,301	47,549	3,862	1,677
180	13,416	5,193	2,255	5997,322	59,221	4,081	1,772
240	15,492	5,481	2,380	6634,945	65,517	4,182	1,816
300	17,321	5,704	2,477	7148,060	70,584	4,257	1,849
360	18,974	5,886	2,556	7594,973	74,997	4,317	1,875

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

Formula	Faktor (A)	Faktor (B)	Faktor (A&B)	Respon <i>Moisture Content</i>
F1	-1	-1	+1	0,85
FA	+1	-1	-1	0,65
FB	-1	+1	-1	1,05
FAB	+1	+1	+1	0,95

$$\text{Efek faktor A} = \frac{0,65 + 0,95}{2} - \frac{0,85 + 1,05}{2} = -0,15$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{1,05 + 0,95}{2} - \frac{0,85 + 0,65}{2} = +0,25$$

$$\text{Efek interaksi faktor A dan B} = \frac{0,85 + 0,95}{2} - \frac{0,65 + 1,05}{2} = +0,05$$

**M.2. Perhitungan Efek Faktor *Flux Pelepasan***

Formula	Faktor (A)	Faktor (B)	Faktor (A&B)	Respon <i>Flux Pelepasan</i>
F1	-1	-1	+1	64,950
FA	+1	-1	-1	36,431
FB	-1	+1	-1	68,270
FAB	+1	+1	+1	57,404

$$\text{Efek faktor A} = \frac{36,431 + 57,404}{2} - \frac{64,950 + 68,270}{2} = -19,692$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{68,270 + 57,404}{2} - \frac{64,950 + 36,431}{2} = +12,146$$

$$\begin{aligned} \text{Efek interaksi faktor A dan B} &= \frac{64,950 + 57,404}{2} - \frac{36,431 + 68,270}{2} \\ &= +8,826 \end{aligned}$$

**N. Hasil Analisis Statistik**

**N.1. Hasil Analisis Statistik Kelarutan Dispersi Padat Simvastatin**

**Tests of Normality**

SMV		Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			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

**Group Statistics**

SMV		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Kadar	Murni	3	7.77600	1.260154	.727550
	DP	3	1.32897E1	.227447	.131317

**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	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Kadar	Equal variances assumed	10.247	.033	-7.458	4	.002	-5.513667	.739306	-7.566309	-3.461024
	Equal variances not assumed			-7.458	2.130	.015	-5.513667	.739306	-8.515440	-2.511894

**N.2. Hasil Analisis Statistik pH Permukaan Patch Simvastatin**

**Tests of Normality**

Formula		Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
pH	F1	.232	3	.	.980	3	.726
	FA	.253	3	.	.964	3	.637
	FB	.219	3	.	.987	3	.780
	FAB	.276	3	.	.942	3	.537

a. Lilliefors Significance Correction



**Test of Homogeneity of Variances**

pH

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.301	3	8	.824

**ANOVA**

pH

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.267	3	.089	79.138	.000
Within Groups	.009	8	.001		
Total	.276	11			

**Multiple Comparisons**

pH

LSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
F1	FA	-.17333*	.02739	.000	-.2365	-.1102
	FB	-.24000*	.02739	.000	-.3032	-.1768
	FAB	-.41667*	.02739	.000	-.4798	-.3535
FA	F1	.17333*	.02739	.000	.1102	.2365
	FB	-.06667*	.02739	.041	-.1298	-.0035
	FAB	-.24333*	.02739	.000	-.3065	-.1802
FB	F1	.24000*	.02739	.000	.1768	.3032
	FA	.06667*	.02739	.041	.0035	.1298
	FAB	-.17667*	.02739	.000	-.2398	-.1135
FAB	F1	.41667*	.02739	.000	.3535	.4798
	FA	.24333*	.02739	.000	.1802	.3065
	FB	.17667*	.02739	.000	.1135	.2398

\*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

**N.3. Hasil Analisis Statistik Ketebalan Patch Simvastatin**

**Tests of Normality**

Formula	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Ketebalan F1	.292	3	.	.923	3	.463
FA	.232	3	.	.980	3	.726
FB	.219	3	.	.987	3	.780
FAB	.343	3	.	.842	3	.220

a. Lilliefors Significance Correction

**Test of Homogeneity of Variances**

Ketebalan

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.669	3	8	.250

**ANOVA**

Ketebalan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.011	3	.004	110.505	.000
Within Groups	.000	8	.000		
Total	.011	11			

**Multiple Comparisons**

Ketebalan

LSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
F1	FA	-.030667*	.004743	.000	-.04161	-.01973
	FB	-.049000*	.004743	.000	-.05994	-.03806
	FAB	-.084333*	.004743	.000	-.09527	-.07339
FA	F1	.030667*	.004743	.000	.01973	.04161
	FB	-.018333*	.004743	.005	-.02927	-.00739
	FAB	-.053667*	.004743	.000	-.06461	-.04273
FB	F1	.049000*	.004743	.000	.03806	.05994
	FA	.018333*	.004743	.005	.00739	.02927
	FAB	-.035333*	.004743	.000	-.04627	-.02439
FAB	F1	.084333*	.004743	.000	.07339	.09527
	FA	.053667*	.004743	.000	.04273	.06461
	FB	.035333*	.004743	.000	.02439	.04627

\*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

**N.4. Hasil Analisis Statistik Bobot Patch Simvastatin**

**Tests of Normality**

Formula	Statistic	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		df	Sig.	Statistic	df	Sig.	
Bobot	F1	.318	3	.	.887	3	.345
	FA	.177	3	.	1.000	3	.966
	FB	.268	3	.	.950	3	.570
	FAB	.183	3	.	.999	3	.934

a. Lilliefors Significance Correction

**Test of Homogeneity of Variances**

Bobot

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.392	3	8	.144

**ANOVA**

Bobot

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	6585.537	3	2195.179	49.548	.000
Within Groups	354.433	8	44.304		
Total	6939.970	11			

**Multiple Comparisons**

Bobot

LSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
F1	FA	-22.3333*	5.4347	.003	-34.866	-9.801
	FB	-42.9000*	5.4347	.000	-55.432	-30.368
	FAB	-62.9667*	5.4347	.000	-75.499	-50.434
FA	F1	22.3333*	5.4347	.003	9.801	34.866
	FB	-20.5667*	5.4347	.005	-33.099	-8.034
	FAB	-40.6333*	5.4347	.000	-53.166	-28.101
FB	F1	42.9000*	5.4347	.000	30.368	55.432
	FA	20.5667*	5.4347	.005	8.034	33.099
	FAB	-20.0667*	5.4347	.006	-32.599	-7.534
FAB	F1	62.9667*	5.4347	.000	50.434	75.499
	FA	40.6333*	5.4347	.000	28.101	53.166
	FB	20.0667*	5.4347	.006	7.534	32.599

\*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

**N.5. Hasil Analisis Statistik Kadar Patch Simvastatin****Tests of Normality**

	Formula	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kadar	F1	.204	3	.	.993	3	.843
	FA	.310	3	.	.899	3	.381
	FB	.288	3	.	.928	3	.482
	FAB	.258	3	.	.960	3	.616

a. Lilliefors Significance Correction

**Test of Homogeneity of Variances**

Kadar

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3.056	3	8	.092

**ANOVA**

Kadar

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	580.062	3	193.354	17.614	.001
Within Groups	87.819	8	10.977		
Total	667.882	11			

**Multiple Comparisons**

Kadar

LSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
F1	FA	-17.94000*	2.70523	.000	-24.1783	-11.7017
	FB	-7.46000*	2.70523	.025	-13.6983	-1.2217
	FAB	-2.04667	2.70523	.471	-8.2849	4.1916
FA	F1	17.94000*	2.70523	.000	11.7017	24.1783
	FB	10.48000*	2.70523	.005	4.2417	16.7183
	FAB	15.89333*	2.70523	.000	9.6551	22.1316
FB	F1	7.46000*	2.70523	.025	1.2217	13.6983
	FA	-10.48000*	2.70523	.005	-16.7183	-4.2417
	FAB	5.41333	2.70523	.080	-.8249	11.6516
FAB	F1	2.04667	2.70523	.471	-4.1916	8.2849
	FA	-15.89333*	2.70523	.000	-22.1316	-9.6551
	FB	-5.41333	2.70523	.080	-11.6516	.8249

\*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

**N.6. Hasil Analisis Statistik Moisture Content Patch Simvastatin**

**Tests of Normality**

	Formula	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Moisture Content	F1	.385	3	.	.750	3	.000
	FA	.385	3	.	.750	3	.000
	FB	.385	3	.	.750	3	.000
	FAB	.385	3	.	.750	3	.000

a. Lilliefors Significance Correction

**Test Statistics<sup>a,b</sup>**

	Moisture Content
Chi-Square	8.278
df	3
Asymp. Sig.	.041

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Formula

**N.7. Hasil Analisis Statistik Moisture Content Patch Simvastatin**

**Tests of Normality**

	Formula	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Flux	F1	.219	3	.	.987	3	.782
	FA	.357	3	.	.815	3	.152
	FB	.376	3	.	.772	3	.048
	FAB	.227	3	.	.983	3	.749

a. Lilliefors Significance Correction

**Test Statistics<sup>a,b</sup>**

	Flux
Chi-Square	8.077
df	3
Asymp. Sig.	.044

a. Kruskal Wallis Test



## O. Penentuan Formula Optimum

### O.1. Moisture Content

#### ANOVA for selected factorial model

##### Response 1: Moisture Content

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value
<b>Model</b>	0,2156	3	0,0719	9,58	0,0050 significant
A-EC	0,1519	1	0,1519	20,25	0,0020
B-CMC Na	0,0469	1	0,0469	6,25	0,0369
AB	0,0169	1	0,0169	2,25	0,1720
<b>Pure Error</b>	0,0600	8	0,0075		
<b>Cor Total</b>	0,2756	11			

Factor coding is **Coded**.

Sum of squares is **Type III - Partial**

The **Model F-value** of 9,58 implies the model is significant. There is only a 0,50% 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 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

<b>Std. Dev.</b>	0,0866	<b>R<sup>2</sup></b>	0,7823
<b>Mean</b>	0,8625	<b>Adjusted R<sup>2</sup></b>	0,7007
<b>C.V. %</b>	10,04	<b>Predicted R<sup>2</sup></b>	0,5102
		<b>Adeq Precision</b>	7,0000

The **Predicted R<sup>2</sup>** of 0,5102 is in reasonable agreement with the **Adjusted R<sup>2</sup>** of 0,7007; 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 7,000 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

**Model Comparison Statistics**

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

**Coefficients in Terms of Coded Factors**

<b>Factor</b>	<b>Coefficient Estimate</b>	<b>df</b>	<b>Standard Error</b>	<b>95% CI Low</b>	<b>95% CI High</b>	<b>VIF</b>
Intercept	0,8625	1	0,0250	0,8048	0,9202	
A-EC	-0,1125	1	0,0250	-0,1702	-0,0548	1,0000
B-CMC Na	0,0625	1	0,0250	0,0048	0,1202	1,0000
AB	0,0375	1	0,0250	-0,0202	0,0952	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**

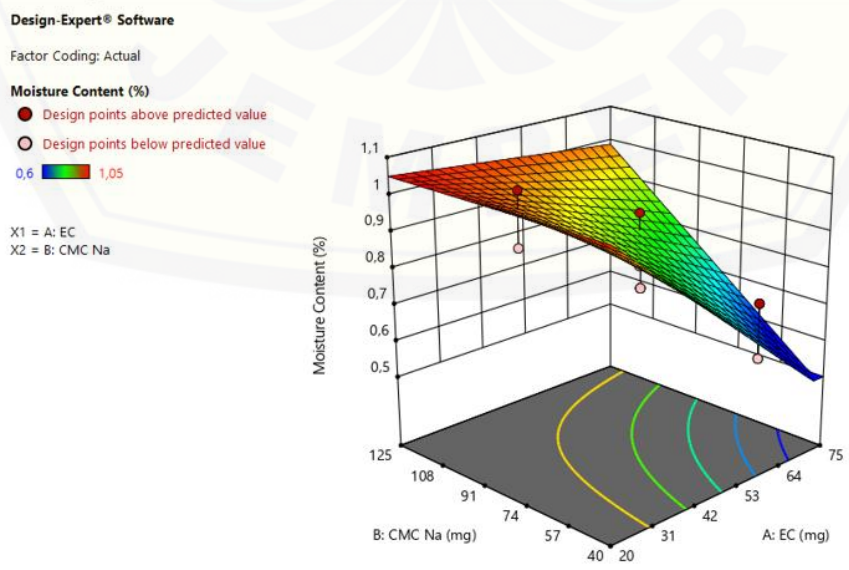
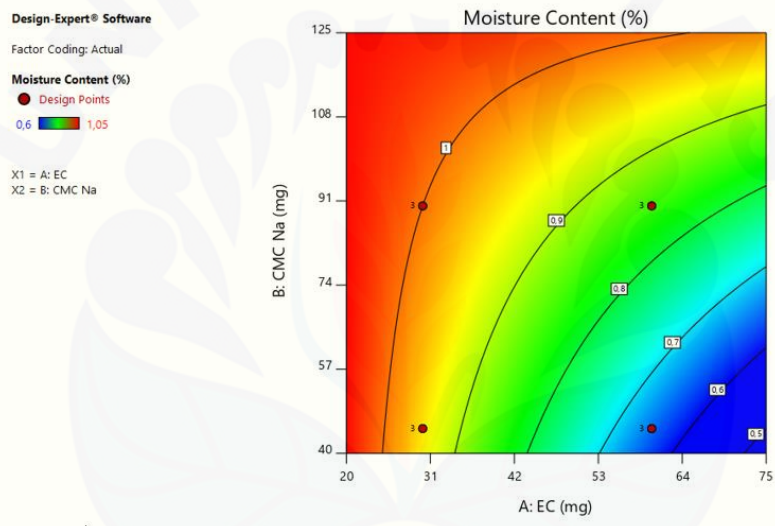
$$\begin{aligned} \text{Moisture Content} = & \\ & +0,8625 \\ & -0,1125 A \\ & +0,0625 B \\ & +0,0375 AB \end{aligned}$$

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

$$\begin{aligned} \text{Moisture Content} = & \\ & +1,35000 \\ & -0,015000 \text{ EC} \\ & -0,002222 \text{ CMC Na} \\ & +0,000111 \text{ EC} * \text{ CMC Na} \end{aligned}$$

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.



## O.2. Flux Pelepasan

### ANOVA for selected factorial model

#### Response 2: Fluks

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value
<b>Model</b>	1839,72	3	613,24	12,12	0,0024 <i>significant</i>
A-EC	1163,38	1	1163,38	22,99	0,0014
B-CMC Na	442,61	1	442,61	8,75	0,0182
AB	233,72	1	233,72	4,62	0,0638
<b>Pure Error</b>	404,75	8	50,59		
<b>Cor Total</b>	2244,47	11			

Factor coding is **Coded**.

Sum of squares is **Type III - Partial**

The **Model F-value** of 12,12 implies the model is significant. There is only a 0,24% 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 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

<b>Std. Dev.</b>	7,11	<b>R<sup>2</sup></b>	0,8197
<b>Mean</b>	56,76	<b>Adjusted R<sup>2</sup></b>	0,7520
<b>C.V. %</b>	12,53	<b>Predicted R<sup>2</sup></b>	0,5943
		<b>Adeq Precision</b>	7,7530

The **Predicted R<sup>2</sup>** of 0,5943 is in reasonable agreement with the **Adjusted R<sup>2</sup>** of 0,7520; 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 7,753 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

**Model Comparison Statistics**

<b>PRESS</b>	910,69
<b>-2 Log Likelihood</b>	76,27
<b>BIC</b>	86,21
<b>AICc</b>	89,99

**Coefficients in Terms of Coded Factors**

<b>Factor</b>	<b>Coefficient Estimate</b>	<b>df</b>	<b>Standard Error</b>	<b>95% CI Low</b>	<b>95% CI High</b>	<b>VIF</b>
Intercept	56,76	1	2,05	52,03	61,50	
A-EC	-9,85	1	2,05	-14,58	-5,11	1,0000
B-CMC	6,07	1	2,05	1,34	10,81	1,0000
Na						
AB	4,41	1	2,05	-0,3217	9,15	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**

$$\begin{aligned} \text{Fluks} = & \\ & +56,76 \\ & -9,85 A \\ & +6,07 B \\ & +4,41 AB \end{aligned}$$

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**

$$\begin{aligned} \text{Fluks} &= \\ &+107,80233 \\ &-1,53907 \text{ EC} \\ &-0,318511 \text{ CMC Na} \\ &+0,013076 \text{ EC} * \text{ CMC Na} \end{aligned}$$

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

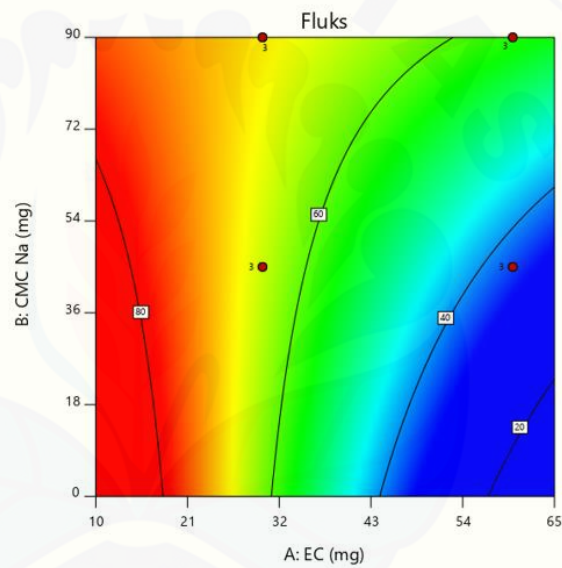
Fluks

● Design Points

33,672 78,643

X1 = A: EC

X2 = B: CMC Na



Design-Expert® Software

Factor Coding: Actual

Fluks

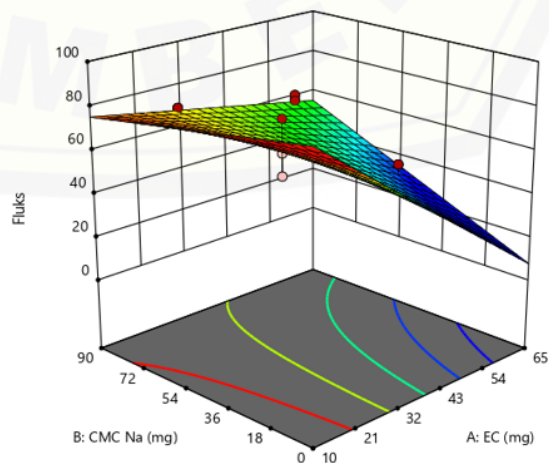
● Design points above predicted value

○ Design points below predicted value

33,672 78,643

X1 = A: EC

X2 = B: CMC Na



### O.3. Penentuan Formula Optimum

#### Constraints

Name	Goal	Lower Limit	Upper Limit	Lower Weight	Upper Weight	Importance
A:EC	is in range	30	60	1	1	3
B:CMC Na	is in range	45	90	1	1	3
Moisture content	is in range	0	10	1	1	3
Fluks	maximize	33,672	78,643	1	1	3

#### Solutions

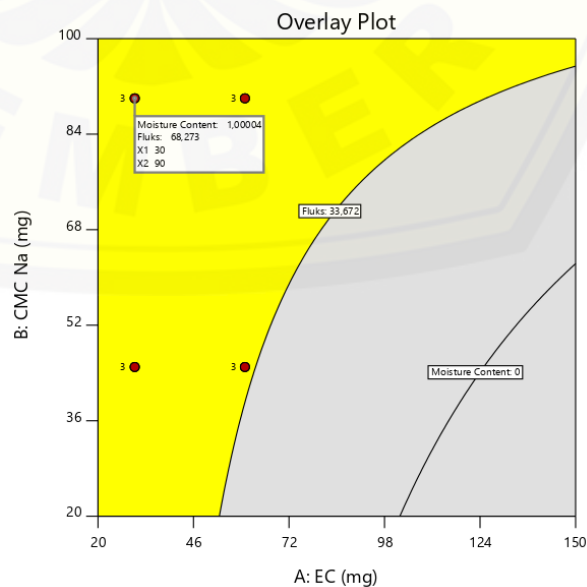
9 Solutions found

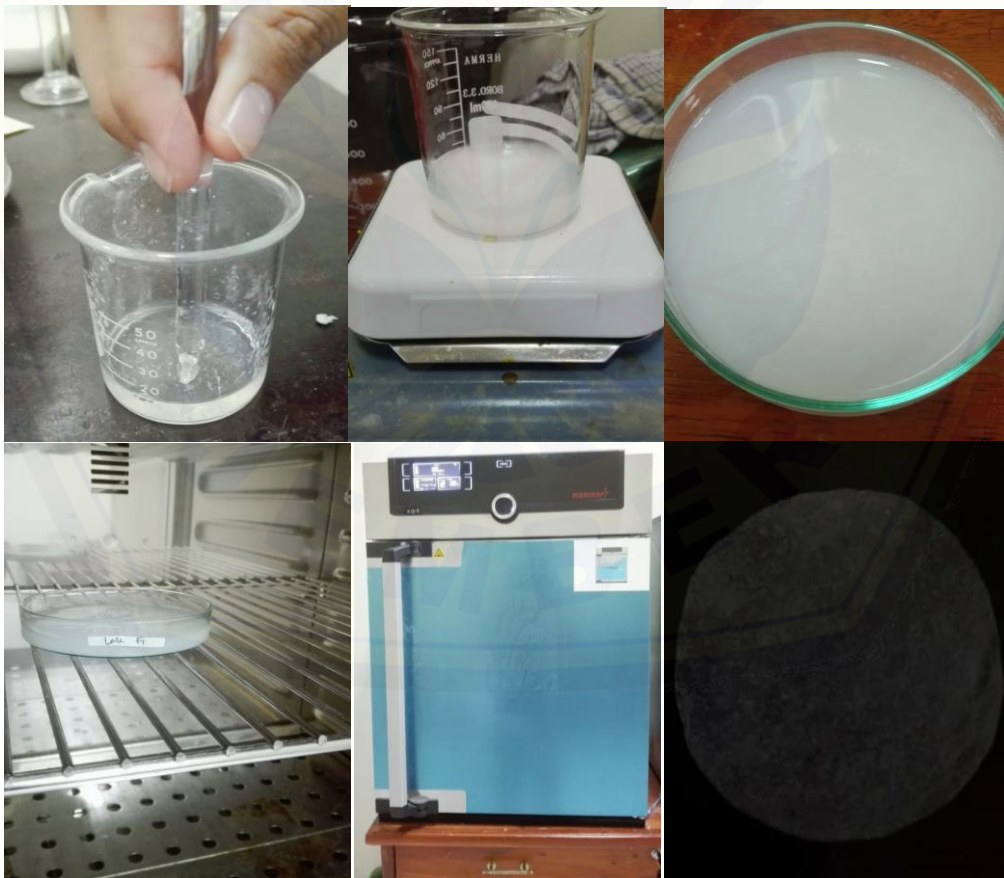
Number	EC	CMC Na	Moisture Content	Fluks	Desirability	
<b>1</b>	<b>30,000</b>	<b>90,000</b>	<b>1,000</b>	<b>68,270</b>	<b>0,769</b>	<b>Selected</b>
2	30,000	89,142	0,999	68,207	0,768	
3	30,305	90,000	0,998	68,160	0,767	
4	30,000	88,298	0,998	68,145	0,767	
5	30,000	87,934	0,998	68,118	0,766	
6	30,000	87,183	0,997	68,062	0,765	
7	30,000	86,891	0,997	68,041	0,764	
8	30,822	90,000	0,996	67,972	0,763	
9	30,000	77,394	0,986	67,340	0,749	

Design-Expert® Software  
Trial Version  
Factor Coding: Actual

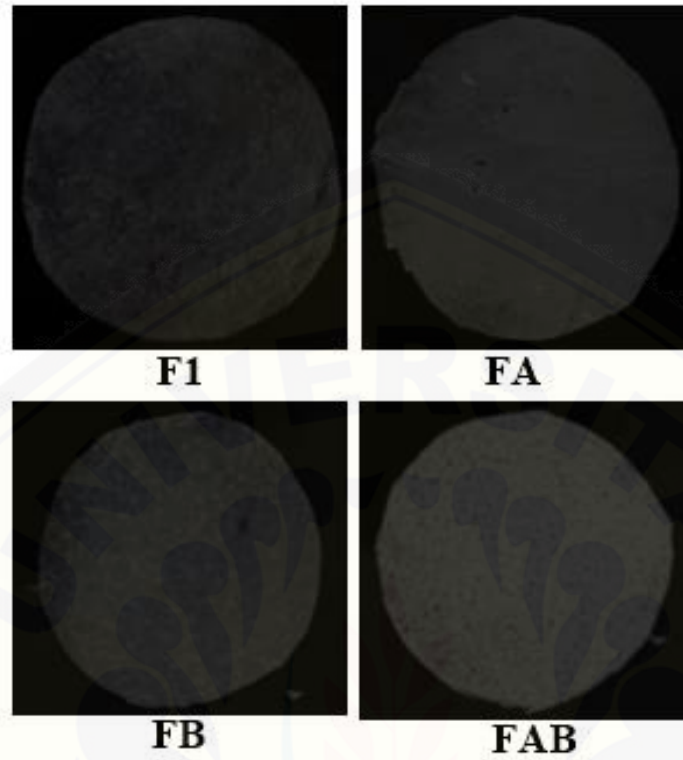
Overlay Plot  
Moisture Content  
Fluks

X1 = A: EC  
X2 = B: CMC Na



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

**P.3. Hasil Uji Organoleptis**



**P.4. Pengujian Ketahanan Lipat**



**P.5. Pengujian pH****P.6. Pengujian Ketebalan****P.7. Pengujian Bobot**

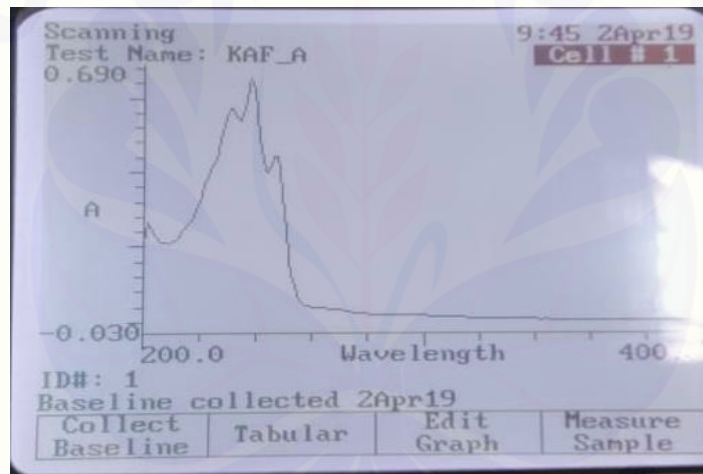


**P.8. Pengujian Kadar**

- **Alat Spektrofotometer UV Vis**



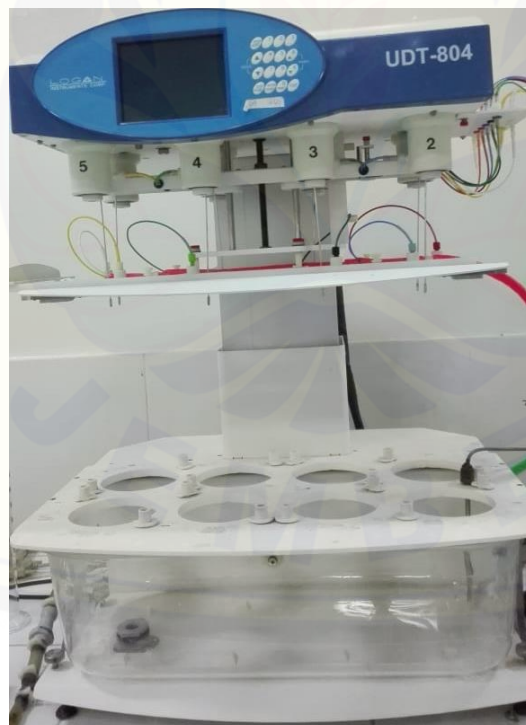
- **Panjang Gelombang Maksimum**



- **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 )

**P.9. Pengujian Moisture Content****P.10. Alat Uji Disolusi**

**P.11. Sertifikat Analisis Simvastatin**

**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

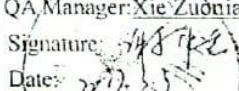
Items	Specification	Results
<b>CHARACTERS</b>		
Appearance	White to off-white powder	Off-white powder
Solubility	Freely soluble in chloroform, in methanol, and in alcohol; sparingly soluble on propylene glycol; very slightly soluble in hexane; practically insoluble in water.	Complies
<b>IDENTIFICATION</b>		
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%
<b>Chromatographic purity</b>		
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%
<b>Residual solvents</b>		
Ethanol	Not more than 5000ppm	514ppm
Dichloromethane	Not more than 600ppm	Not found
ASSAY(on the dried basis)	98.0%~102.0% of $C_{25}H_{40}O_5$	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: 2017.3.12

Address: No. 31 Weisan Road, Hangzhou Bay Shangyu Economic and Technological Development Area, Shangyu, Zhejiang Province, China-312369      Tel: 0086-575-82728559  
Fax: 0086-525-82728551