



**OPTIMASI ETIL SELULOSA DAN KITOSAN TERHADAP LAJU
PELEPASAN DAN *MOISTURE CONTENT* TRANSDERMAL
PATCH SIMVASTATIN**

SKRIPSI

Oleh:

**Nurlaila Velayati
NIM 152210101005**

**BAGIAN FARMASETIKA
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2019



**OPTIMASI ETIL SELULOSA DAN KITOSAN TERHADAP LAJU
PELEPASAN DAN *MOISTURE CONTENT* TRANSDERMAL
PATCH SIMVASTATIN**

SKRIPSI

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

Oleh:

Nurlaila Velayati

NIM 152210101005

BAGIAN FARMASETIKA

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS JEMBER

2019

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT yang senantiasa rahmat dan ridho-Nya serta Nabi Muhammad SAW yang menjadi tauladan terbaik dalam kehidupan.
2. Ibunda dan ayahanda yang tercinta, Ibu Alfiah Ulfa dan Ayah Akhmad Zaini yang selalu memberi semangat, pengorbanan, cinta, dan kasih sayang.
3. Guru-guruku sejak Taman Kanak-Kanak sampai dengan Perguruan Tinggi;
4. Almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.
5. Teman-teman seperjuangan Farmasi 2015 .

MOTO

“Learn from yesterday, live for today, hope for tomorrow. The important thing is not stop questioning”

(Albert Einstein)

“All our dreams can come true if we have the courage to pursue them”

(Walt Disney)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nurlaila Velayati

NIM : 152210101005

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul ”*Optimasi Etil Selulosa dan Kiosan Terhadap Laju Pelepasan dan Moisture Content Transdermal 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 kebenarannya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

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

Jember, 25 Juli 2019

Yang menyatakan,

Nurlaila Velayati

152210101005

...

SKRIPSI

**OPTIMASI ETIL SELULOSA DAN KITOSAN TERHADAP LAJU PELEPASAN
DAN *MOISTURE CONTENT* TRANSDERMAL *PATCH* SIMVASTATIN**

Oleh:

Nurlaila Velayati

NIM 152210101005

Pembimbing

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

Dosen Pembimbing Anggota : Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt.

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Optimasi Etil Selulosa dan Kitosan Terhadap Laju Pelepasan dan Moisture Content Transdermal Patch Simvastatin” karya Nurlaila Velayati telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Kamis, 25 Juli 2019

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

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

Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt
NIP. 197503092001121001

Tim Penguji

Dosen Penguji I

Dosen Penguji II

Lusia Oktora R.K.S, S.F., M.Sc., Apt.
NIP.197910032003122001

Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm
NIP. 198004052005012005

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,

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

NIP. 197604142002122001

RINGKASAN

Optimasi Etil Selulosa dan Kitosan Terhadap Laju Pelepasan dan *Moisture Content* Transdermal Patch Simvastatin : Nurlaila Velayati: 152210101005; 2019; 101 Halaman; Fakultas Farmasi, Universitas Jember

Simvastatin adalah obat antihiperkolestolemia yang bekerja menghambat 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A reduktase. Simvastatin termasuk golongan kelas II sistem klasifikasi *Biopharmaceutics* dan memiliki kelarutan dalam air yang buruk yaitu 6,3 µg/ml. Sifat-sifat simvastatin yang lain seperti berat molekul 418,566, titik lebur 135–138°C, dan waktu paruh oral 2 jam, nilai log P 4,7. Kriteria tersebut telah menjadikan obat ini kandidat yang cocok untuk rute pemberian transdermal (Parhi dan Suresh, 2016). Salah satu sediaan transdermal yaitu *patch*.

Patch dapat didefinisikan sebagai salah satu bentuk sediaan transdermal dapat menghantarkan obat secara terkendali melalui kulit dalam waktu tertentu (Kartika dkk., 2017). Kelebihan *patch* diantaranya dapat menghindari *first pass metabolism*, menghindari kerusakan obat di saluran gastrointestinal, memperlama durasi obat pada plasma darah, dapat segera dicabut apabila terjadi efek yang tidak diinginkan, meningkatkan kepatuhan pasien (Sharma dkk., 2012). Syarat obat yang harus dimiliki agar dapat dibuat sistem penghantaran obat yaitu dosis obat untuk sistem transdermal harus poten (< 20 mg), berat molekul obat (< 500 Da) (Sharma dkk., 2012), kelarutan yang memadai di dalam sistem penghantaran, nilai log P < 5, titik leleh 200°C, non-iritasi.

Tipe *patch* yang digunakan yaitu tipe matriks. Salah satu komponen penting dalam *patch* tipe matriks yaitu polimer, polimer terdapat 2 macam yaitu hidrofilik dan hidrofobik yang dapat mempengaruhi pelepasan obat dalam sediaan. Polimer hidrofobik yang dipilih yaitu etil selulosa (EC) sedangkan polimer hidrofilik yang dipilih yaitu kitosan. Tujuan dari kombinasi dua jenis polimer yaitu untuk menghasilkan sediaan dengan pelepasan terkontrol dan *moisture content* yang sesuai.

Rendahnya kelarutan simvastatin perlu dilakukan upaya untuk meningkatkan kelarutannya, salah satunya dispersi padat. Dispersi padat dibuat dengan komposisi simvastatin-PEG 6000 (1:3) menggunakan metode peburan. Evaluasi yang dilakukan terhadap dispersi padat simvastatin meliputi, FTIR, keseragaman kadar, dan kelarutan.

Rancangan formula dioptimasi menggunakan desain faktorial. Faktor yang dioptimasi dalam penelitian ini yaitu jumlah EC dan kitosan terhadap respon % *moisture content* dan laju pelepasan *patch* simvastatin. 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 *flux* pelepasan menunjukkan bahwa F1>FB>FA>FAB dengan rata-rata masing-masing sebesar 48,04; 40,40; 24,28; dan 22,65. Hasil pengujian % *moisture content* menunjukkan bahwa FB>FAB>F1>FA dengan rata-rata masing-masing sebesar 0,65; 0,55; 0,45; dan 0,35 %. Formula optimum diperoleh dari *software Design Expert* versi 11 yang menunjukkan titik optimum pada F1 dengan komposisi Etil selulosa sebesar 10 mg dan kitosan sebesar 10 mg. Formula optimum selanjutnya dikarakterisasi menggunakan FTIR dan SEM. Hasil FTIR menunjukkan bahwa tidak ada pergeseran spektra yang signifikan antara simvastatin murni dengan *patch* transdermal simvastatin. Hasil SEM menunjukkan morfologi dan distribusi obat dalam sediaan *patch*.

PRAKATA

Puji syukur atas kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi Etil Selulosa dan Kitosan Terhadap Laju Pelepasan dan *Moisture Content* Transdermal *Patch* Simvastatin”. Skripsi disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) di Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember, Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm, atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini;
2. Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt selaku Dosen Pembimbing Utama dan Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt, selaku Dosen Pembimbing Anggota yang selalu memberi saran serta ilmunya demi kelancaran skripsi ini;
3. Ibu Lusia Oktora R.K.S., S.F., M.Sc., Apt, selaku dosen penguji I dan Ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm, selaku dosen penguji II yang telah memberikan kritik dan saran demi kesempurnaan skripsi ini;
4. Bapak Prof. Bambang Kuswandi selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing penulis di masa studinya;
5. Seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah membagikan ilmunya kepada penulis;
6. Laboran Laboratorium Farmasetika dan Kimia Ibu Itus, Mbak Titin, Ibu Wayan, Mbak Hani atas bantuannya selama proses penelityian skripsi ini;
7. Kedua orang tua tercinta, Ayah Akhmad Zainidan Ibu Alfiah Ulfa atas doa, kasih sayang, semangat, dan pengorbanan yang diberikan untuk mencapai kesuksesan;
8. Saudara-saudara tersayang Nurlaila F. Detasari, Alya Naira Z, dan M. Ilham Zaini yang telah menghibur ketika sedih, teima kasih;

9. Tim pejuang skripsi *patch* simvastatin, Elif Nur Aidah dan Cholista Rizki Yesida, yang telah memberikan saran, solusi selama masa penelitian skripsi berlangsung;
10. Sahabat-sahabat geng monster Zidni Hafizha, Alik Almawadah, Dwi Aftianingsih, Weka Agustin yang telah memberikan semangat dan hiburan selama proses pengerjaan skripsi;
11. Dwi Cahya Putra yang telah memberikan semangat dan bantuan selama proses penggarapan skripsi. Terima kasih atas hiburan ketika penulis mengalami masa-masa sulit;
12. Teman-teman seperjuangan skripsi farmasetika alik, yuli, putri, septi, bagus, yesika, dian, upik, ulfia, lina, risa, dindha, ingga, dan lain-lain yang saling membantu dan berbagi ilmu pengetahuan;

Jember, November 2018

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN.....	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN.....	vi
HALAMAN PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Kulit	5
2.1.1 Struktur Kulit	5
2.1.2 Absorpsi percutan	6
2.2 Transdermal <i>Patch</i>	7
2.2.1 Keuntungan Transdermal <i>Patch</i>	7
2.2.2 Kekurangan Transdermal <i>Patch</i>	8
2.2.3 Komponen dalam Sediaan Transdermal <i>Patch</i>	8
2.2.4 Macam-macam Transdermal <i>Patch</i>	10
2.3 Tinjauan Dispersi Padat	11
2.4 Tinjauan <i>Solvent Casting</i>	12
2.5 Tinjauan Pelepasan Obat	12
2.6 Tinjauan Bahan Penelitian	14
2.6.1 Simvastatin.....	14
2.6.2 Etil Selulosa	15

2.6.3 Kitosan	15
2.6.4 Propilen Glikol (PG)	16
2.6.5 Polietilen Glikol (PEG)	17
2.6.6 Etanol	17
2.7 Desain Faktorial	18
BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN.....	19
3.1 Rancangan Penelitian	19
3.2 Alat dan Bahan.....	19
3.2.1 Alat.....	19
3.2.2. Bahan	19
3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian	20
3.4 Prosedur Penelitian.....	21
3.4.1 Pembuatan Dispersi Padat.....	21
3.4.2 Pengujian FTIR	21
3.4.3 Uji Homogenitas	22
3.4.4 Pembuatan Formula Desain Faktorial.....	23
3.4.5 Pembuatan <i>Patch</i> Transdermal Simvastatin	25
3.4.6 Pengujian Organoleptis	25
3.4.7 Pengujian Bobot.....	25
3.4.8 Pengujian Ketahanan Lipat	25
3.4.9 Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i>	26
3.4.10 Pengujian Ketebalan <i>Patch</i>	26
3.4.11 Pengujian Keseragaman Kadar <i>Patch</i> Simvastatin.....	26
3.4.12 Uji Pelepasan <i>Patch</i> Simvastatin	27
3.4.13 Pengujian <i>Moisture Content</i>	28
3.4.14 Analisis Data dengan Desain Faktorial	28
3.4.15 <i>Scanning Electron Microscopy</i> (SEM)	29
3.4.16 Pengujian FTIR (<i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i>)	29
BAB 4. Hasil dan Pembahasan	30
4.1 Pembuatan Dispersi Padat Simvastatin	30
4.2 Evaluasi Hasil Dispersi Padat Simvastatin	31
4.3 Evaluasi Sediaan <i>Patch</i> Transdermal Simvastatin.....	35

BAB 5. Kesimpulan.....	50
5.1 Kesimpulan	50
5.2 Saran.....	50
DAFTAR PUSTAKA	51
LAMPIRAN.....	55

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1 Rancangan Desain Faktorial	24
Tabel 3.2 Jumlah polimer	24
Tabel 3.3 Rancangan Formula <i>Patch</i> Simvastatin	24
4. 1 Hasil FTIR simvastatin murni dan dispersi padat simvastatin.....	32
4. 2 Absorbansi larutan baku simvastatin	34
4. 3 Hasil Organoleptis <i>Patch</i>	35
4. 4 Hasil Uji Ketahanan Lipat.....	36
4. 5 Hasil Uji pH permukaan	36
4. 6 Hasil LSD pH Permukaan <i>Patch</i>	37
4. 7 Hasil Uji Keseragaman Bobot.....	38
4. 8 Hasil LSD Keseragaman Bobot	38
4. 9 Hasil Uji Ketebalan <i>Patch</i>	39
4. 10 Hasil LSD Ketebalan <i>Patch</i>	39
4. 11 Hasil Uji Keseragaman Kadar.....	40
4. 13 Hasil Uji Pelepasan <i>Patch</i>	41
4. 14 Hasil Perhitungan Efek Faktor Fluks	43
4. 15 Hasil Uji <i>Moisture Content</i>	44
4. 16 Hasil Perhitungan Efek Faktor Respon <i>Moisture Content</i>	45
4. 17 Hasil Penentuan Formula Optimum.....	46
4. 18 Hasil FTIR Simvastatin Murni dan <i>Patch</i> Simvastatin.....	49

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Struktur Anatomi Kulit	5
2.2 <i>Patch</i> Tipe Membran.....	11
2.3 <i>Patch</i> Tipe Matriks.....	11
2.4 Struktur Simvastatin.....	15
2.5 Struktur Etil Selulosa	15
2.6 Struktur Kitosan	16
2.7 Struktur Propilen Glikol.....	16
2.8 Struktur Polietilen Glikol	17
2.9 Struktur Etanol	18
3. 1 Skema Kerja Penelitian	20
3. 2 Skema Pembuatan Dispersi Padat Simvastatin.....	21
4. 1 Dispersi Padat Simvastatin.....	30
4. 2 Hasil FTIR Simvastatin Murni dan Dispersi Padat Simvastatin.....	32
4.3 Kurva Panjang Gelombang Maksimum	33
4. 4 <i>Contour Plot</i> Respon Fluks	43
4. 5 <i>Contour Plot</i> Respon <i>Moisture Content</i>	45
4. 6 Overlay Plot Formula Optimum	46
4. 7 SEM <i>Patch</i> Simvastatin Perbesaran 300x.....	47
4. 8 SEM <i>Patch</i> Simvastatin Perbesaran 800x	47
4. 9 Spektra <i>Patch</i> Simvastatin dan Simvastatin Murni.....	48

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hiperkolesterolemia adalah peningkatan kolesterol darah ditandai dengan peningkatan kadar LDL (*Low-Density Lipoprotein*) (130-159 mg/dl) dan trigliserida (>150 mg/dl). LDL menjadi target utama, sedangkan non-HDL (*High-Density Lipoprotein*) dan apolipoprotein B adalah target sekunder untuk hiperkolesterolemia. Secara umum, statin dianggap sebagai obat pilihan untuk pencegahan primer dan sekunder hiperkolesterolemia (Parhi dan Suresh, 2016).

Simvastatin memiliki bioavailabilitas yang rendah yaitu 5%, tingkat kapasitas ikatan protein tinggi yaitu sebesar 95% dan mengalami metabolisme di hati (Mishra dkk., 2012). Simvastatin termasuk golongan kelas II sistem klasifikasi *Biopharmaceutics* dan memiliki kelarutan dalam air yang buruk yaitu 6,3 µg/ml. Sifat-sifat simvastatin yang lain seperti berat molekul 418,566, titik lebur 135–138°C, dan waktu paruh oral 2 jam, nilai log P 4,7 (Parhi dan Suresh, 2016). Pada Penelitian sebelumnya simvastatin dibuat sediaan transdermal patch untuk meningkatkan bioavailabilitasnya, laju pelepasan obat meningkat dibandingkan sediaan per oral (Parhi dan Suresh, 2016). Simvastatin memiliki kelarutan yang rendah oleh karena itu dibuat dispersi padat untuk meningkatkan kelarutan dengan pembentukan kristal amorf dari simvastatin. (Silva dkk., 2010).

Sediaan transdermal merupakan salah satu rute pemberian obat yang banyak mengalami perkembangan. Telah banyak beredar sediaan transdermal seperti *patch*, gel, krim, dan bentuk lainnya. Salah satu bentuk sediaan transdermal yaitu *patch*, banyak beredar sediaan *patch* di pasaran seperti klonidin, fentanyl, lidokain, nikotin, nitrogliserin, skopolamin, estradiol, testosteron, dan oksibutinin. Sediaan transdermal mampu menghantarkan obat melalui kulit langsung mencapai saluran sistemik (Nailil Fadhilah dan Putriana, 2003). Berbagai lapisan di kulit yang dapat menjadi penghalang masuknya obat melalui sistem penghantaran transdermal. Lapisan terluar dari kulit yaitu stratum korneum

yang terdiri dari lapisan keratin dan lapisan lipid interseluler yang sulit ditembus oleh obat (Nailil Fadhilah and dan Putriana, 2003).

Sistem penghantaran obat melalui transdermal memiliki banyak keuntungan diantaranya yaitu cara penggunaan yang mudah, menghindari *first pass metabolism*, mengurangi frekuensi pemberian obat, memberikan pelepasan obat yang konstan, kadar dalam plasma lebih seragam, mengurangi efek samping, dan meningkatkan kepatuhan pasien (Charmet dkk., 1994).

Salah satu bentuk sediaan transdermal yaitu *patch*. *Patch* dapat didefinisikan sebagai salah satu bentuk sediaan transdermal yang dapat menghantarkan obat secara terkendali melalui kulit dalam waktu tertentu (Kartika dkk., 2017). Syarat obat yang harus dimiliki agar dapat dibuat sistem penghantaran obat yaitu dosis obat untuk sistem transdermal < 20 mg, berat molekul obat (< 500 Da) (Sharma dkk., 2012), kelarutan yang memadai di dalam sistem penghantaran, nilai log P < 5, titik leleh 200°C, non-iritasi, bioavailabilitas rendah dipertimbangkan sebagai kandidat yang cocok untuk pengiriman melalui rute transdermal. Tipe *patch* yang digunakan dalam penelitian ini yaitu tipe matriks karena pembuatannya lebih mudah, lebih tipis, dan dapat menghindari kebocoran dosis obat dalam sediaan.

Polimer merupakan salah satu komponen yang sangat penting dalam mengontrol kecepatan pelepasan obat dalam sediaan. Polimer yang akan digunakan dalam transdermal film *patch* yaitu ada dua jenis polimer hidrofilik dan hidrofobik. Polimer hidrofilik seperti karbopol, kitosan, hidroksipropil metilselulosa (HPMC), polivinil selulosa, dan lain-lain. Salah satu contoh dari polimer hidrofobik yaitu etil selulosa (EC) (Nurahmanto dkk., 2017). Pada penelitian ini digunakan polimer hidrofilik dan hidrofobik. Polimer hidrofilik yang digunakan yaitu kitosan, sedangkan polimer hidrofobik yang digunakan yaitu etil selulosa.

Etil selulosa digunakan untuk mengatur pelepasan obat dalam sediaan transdermal *patch*. Etil selulosa dipilih karena memiliki sifat tidak menyebabkan alergi, tidak beracun, dan tidak menimbulkan iritasi, dan membentuk barrier film yang kuat sehingga menghasilkan bentuk film yang baik. Kitosan dipilih karena

kitosan adalah polisakarida polikationik alami yang digunakan dalam berbagai sistem penghantaran obat karena sifatnya yang menguntungkan seperti biokompatibilitas, bioadhesif, biodegradabilitas, tidak beracun, memiliki elastisitas, dan kerapuhan yang baik. Kitosan digunakan sebagai biopolimer yang mengendalikan laju pelepasan obat dalam sistem pengiriman obat transdermal. Sifat bioadhesif kitosan memiliki dampak besar mengenai aplikasi dermal dan transdermal (Erdal, 2013).

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh kombinasi etil selulosa dan kitosan sebagai polimer hidrofobik dan hidrofilik terhadap laju pelepasan dan *moisture content* simvastatin dalam sediaan *patch* simvastatin dengan metode pembuatan *solvent casting*, dipilih *solvent casting* karena tidak memerlukan biaya besar, prosesnya lebih mudah, dan waktu yang diperlukan tidak terlalu lama (Fortunati dkk., 2016). Penelitian ini juga dilakukan untuk mengetahui formulasi yang optimum menggunakan metode desain faktorial, dipilih metode desain faktorial karena untuk mengetahui formulasi optimum dengan menggunakan kombinasi polimer yang memiliki sifat berbeda yaitu polimer hidrofilik dan hidrofobik.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh kombinasi polimer etil selulosa dan kitosan terhadap laju pelepasan dan % *moisture content* sediaan *patch* transdermal simvastatin?
2. Berapakah konsentrasi optimum kombinasi polimer etil selulosa dan kitosan pada sediaan *patch* transdermal simvastatin?
3. Bagaimana hasil uji karakterisasi sediaan *patch* transdermal simvastatin pada formula yang optimum?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh kombinasi polimer etil selulosa dan kitosan terhadap laju pelepasan dan % *moisture content* sediaan *patch* transdermal simvastatin.
2. Mengetahui konsentrasi optimum kombinasi polimer etil selulosa dan kitosan pada sediaan *patch* transdermal simvastatin.
3. Mengetahui hasil uji karakterisasi sediaan *patch* transdermal simvastatin pada formula yang optimum.

1.4 Manfaat Penelitian

Pada penelitian diharapkan dapat diperoleh suatu data ilmiah komposisi polimer yang optimum dari etil selulosa dan kitosan yang dapat mempengaruhi laju pelepasan dan % *moisture content* pada sediaan *patch* simvastatin sehingga dapat digunakan untuk pengembangan formula selanjutnya.

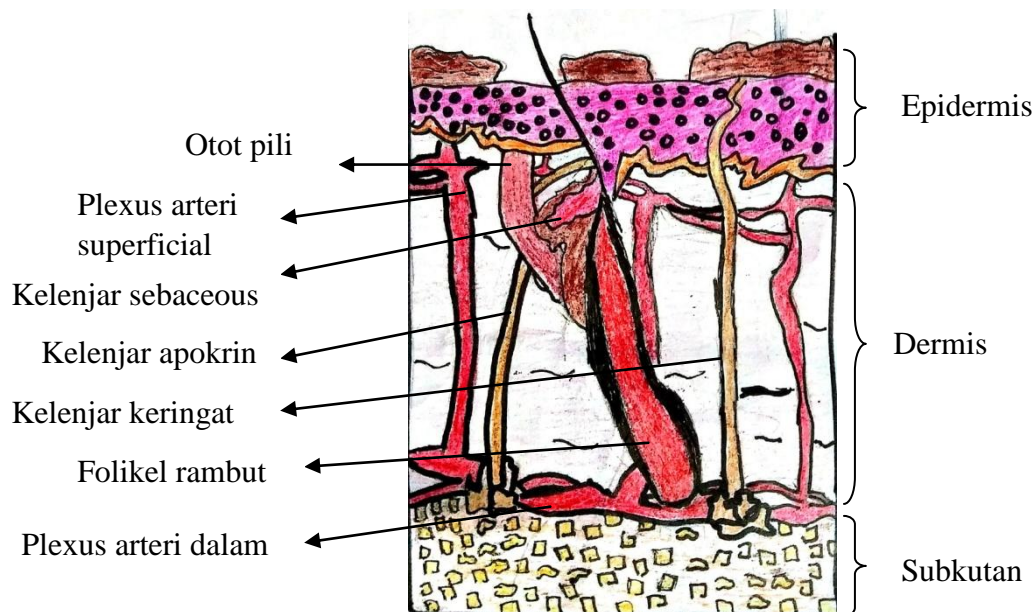
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kulit

Kulit merupakan organ tubuh yang paling besar yang melapisi organ-organ tubuh tersusun dari 4 jaringan dasar. Kulit mempunyai berbagai jenis epitel, terutama epitel berlapis pipih dengan lapisan tanduk dan endotel melapisi pembuluh darah di dalam dermis. Terdapat beberapa jenis jaringan ikat seperti elastin, serat kolagen, dan lemak yang berada di dermis. Dermis pula ditemukan jaringan otot dan jaringan saraf sebagai reseptor sensoris yang dapat ditemukan pada kulit .

2.1.1 Struktur Kulit

Kulit terdiri dari 2 struktur utama yaitu epidermis dan dermis. Lapisan dermis di bagian bawah terdapat selapis jaringan ikat longgar yaitu hipodermis yang berisi jaringan-jaringan lemak (Kalangi, 2013). Struktur kulit dapat dilihat pada gambar 2.1.



Gambar 2.1 Struktur Anatomi Kulit (Modifikasi dari Kalangi, 2013)

Epidermis merupakan lapisan paling luar yang terdapat pada kulit. Epidermis tersusun dari jaringan epitel tidak mempunyai pembuluh darah dan limfe sehingga nutrisi diperoleh dari jaringan kapiler. Epitel yang berlapis pipih terdapat banyak lapisan sel yang disebut keratinosit. Epidermis terdiri dari 5 lapisan dari dalam ke luar yaitu, stratum korneum, stratum lusidum, stratum granulosum, stratum spinosum, dan stratum basal (Kalangi, 2013).

Dermis adalah tempat dari kelenjar keringat, rambut folikel, dan pembuluh darah. Obat dapat menembus kulit jika obat melewati epidermis ke dalam dermis yang dapat diserap oleh kapiler ke dalam sistem sirkulasi (Saini, N., Bajaj, 2014). Hipodermis atau jaringan lemak subkutan mendukung dermis dan epidermis, lapisan ini membantu mengatur suhu serta memberikan dukungan nutrisi dan perlindungan mekanis (Lembhe dan Dev, 2016).

2.1.2 Absorpsi percutan

Absorpsi percutan adalah masuknya molekul obat melalui kulit sampai mencapai saluran sistemik. Sebuah molekul mencapai kulit secara utuh, kontak dengan jaringan sel, mikroorganisme, sebum dan bahan lainnya. Molekul tersebut memiliki tiga jalur masuk mencapai jaringan yang diinginkan, melalui folikel rambut dengan kelenjar sebaceous, melalui saluran keringat atau melewati stratum korneum yang terletak antara folikel rambut dan kelenjar keringat (Lembhe dan Dev, 2016).

Penetrasi dengan cara intraseluler yaitu molekul obat melewati sel-sel stratum korneum, umumnya terlihat dalam kasus obat hidrofilik. Stratum korneum yang dengan air yang terakumulasi dekat permukaan luar filamen protein, sedangkan untuk zat non-polar mengikuti rute penetrasi interseluler. Molekul-molekul ini larut dan berdifusi melalui matriks lipid tidak berair yang diserap antara filamen protein (Chander Jhawar dkk., 2013).

Penetrasi transappendageal merupakan penetrasi yang memungkinkan molekul obat dapat melintang melalui folikel rambut, kemudian melewati kelenjar

sebasa atau kelenjar keringat (Barry, 1987). Rute ini memungkinkan untuk senyawa yang memiliki kepolaran yang besar.

Permeasi transdermal dapat divisualisasikan sebagai:

1. Adsorpsi molekul penetran ke lapisan permukaan stratum korneum.
2. Difusi melalui stratum korneum dan melewati epidermis
3. Mencapai saluran sistemik yang ada di dermis

Faktor-faktor yang mempengaruhi penghantaran obat secara transdermal yaitu ada dua faktor secara fisiologi dan biologi. Faktor secara fisiologi dipengaruhi oleh temperatur, pH, koefisien difusi, konsentrasi obat, hidrasi kulit, koefisien partisi, ukuran molekul, dan bentuk molekul. Faktor secara biologi yaitu kondisi kulit, usia kulit, dan aliran darah pada kulit (Chander Jhawar dkk., 2013).

2.2 Transdermal Patch

Patch dapat didefinisikan sebagai salah satu bentuk sediaan transdermal dapat menghantarkan obat secara terkendali melalui kulit dalam waktu tertentu (Kartika dkk., 2017). Sediaan *patch* memiliki kekurangan dan kelebihan.

2.2.1 Keuntungan Transdermal Patch

Beberapa keuntungan dari sistem pengiriman obat transdermal:

1. Mudah dilepas jika mengalami toksisitas.
2. Menghindari *first-past metabolism* obat.
3. Berkurangnya tingkat konsentrasi obat dalam plasma dengan penurunan efek samping.
4. Pengurangan fluktuasi kadar obat dalam plasma, pemanfaatan kandidat obat dengan waktu paruh pendek dan indeks terapi rendah.
5. Pengurangan frekuensi pemberian dosis peningkatan kepatuhan pasien.
6. Obat transdermal memberikan durasi yang stabil dalam jangka waktu yang panjang.

7. Meningkatkan nilai terapeutik banyak obat melalui menghindari masalah spesifik yang terkait dengan obat seperti iritasi saluran cerna, penyerapan yang lebih rendah, dekomposisi karena efek *hepatic first pass*.
8. Rejimen pengobatan yang disederhanakan mengarah pada peningkatan kepatuhan pasien dan mengurangi variabilitas antar dan intra-pasien (Sharma dkk., 2012).

2.2.2 Kekurangan Transdermal *Patch*

Beberapa kekurangan sistem pengiriman obat transdermal:

1. Eritema, gatal, dan edema lokal dapat disebabkan oleh obat, perekat, atau eksipien lainnya dalam formulasi *patch*.
2. Permeabilitas kulit yang rendah dapat membatasi jumlah obat yang dapat diberikan dengan cara transdermal. Kulit berfungsi fungsi pelindung, hal itu dapat menghambat senyawa dari penetrasi obat itu sendiri (Sharma dkk., 2012).

2.2.3 Komponen dalam Sediaan Transdermal *Patch*

Komponen-komponen dalam sediaan *patch* transdermal:

1. Matriks polimer

Polimer adalah komponen penting dalam sistem penghantaran obat transdermal yang mengontrol pelepasan obat dari sediaan. Matriks polimer dapat disiapkan oleh dispersi obat dalam basis polimer sintetik cair atau padat. Polimer yang digunakan dalam TDDS (*Transdermal Drug Delivery System*) harus memiliki biokompatibilitas dan kompatibilitas secara kimia dengan obat dan komponen lain dari sistem seperti peningkat penetrasi (Sharma dkk., 2012).

2. Zat aktif

Rute transdermal cocok untuk obat-obatan dengan farmakologi dan memiliki sifat fisika kimia yang tepat. Transdermal *patch* cocok untuk obat-obatan yang mengalami *first-past metabolism*, obat-obatan dengan indeks

terapeutik yang sempit, atau obat-obatan dengan waktu paruh pendek. Karakteristik obat yang dapat diterima dalam sediaan *patch* transdermal yaitu berat molekul rendah (kurang dari 500 Dalton), memiliki kelarutan yang cukup dalam minyak dan air ($\log P < 5$), titik leleh rendah (kurang dari 200 °C) dan poten (dosis dalam mg per hari) (Sharma dkk., 2012).

3. *Penetration Enhancer*

Senyawa kimia yang meningkatkan permeabilitas stratum korneum sehingga mencapai terapi yang lebih tinggi yang disebut *penetration enhancer*. Protein atau lipid dapat berinteraksi dengan komponen struktural stratum korneum dan mengubah protein dan lapisan lipid stratum korneum dan memodifikasi secara kimia fungsi penghalang yang meningkatkan permeabilitas (Sharma dkk., 2012).

4. *Pressure Sensitive Adhesive*

PSA (*Pressure Sensitive Adhesives*) adalah bahan yang dapat mempertahankan kontak antara sistem transdermal dan permukaan kulit yang berbasis silikon perekat yaitu *polyacrylates* dan *polyisobutylene* sebagian besar digunakan dalam sistem penghantaran obat transdermal. Pemilihan perekat didasarkan pada banyak faktor, termasuk desain *patch* dan formulasi obat. *Patch* dengan sistem matriks menggunakan perekat perifer, kontak antara perekat, obat dan *penetration enhancer* tidak boleh menyebabkan ketidakstabilan obat. Idealnya, PSA harus kompatibel secara fisika-kimia dan biologis dan tidak boleh mengubah pelepasan obat (Sharma dkk., 2012)

5. *Backing Laminate*

Lapisan *backing* dirancang dengan pertimbangan ketahanan material. Kompatibilitas excipien juga harus dipertimbangkan karena kontak yang lama antara lapisan *backing* dan excipien mungkin menyebabkan zat aditif untuk lolos dari lapisan *backing* atau dapat menyebabkan difusi excipien obat atau penambah penetrasi melalui lapisan. *Backing* yang menunjukkan modulus terendah atau fleksibilitas tinggi, transmisi oksigen yang baik, dan tingkat transmisi uap air yang tinggi dianggap sebagai *backing* (Sharma dkk., 2012). *Vinyl*, *polyethylene* dan film poliester dianggap sebagai contoh *backing* yang sangat baik.

6. *Release Liner*

Release liner dianggap sebagai bagian bahan kemasan utama dari bentuk sediaan untuk menghantarkan obat. *Release liner* yang berada dalam kontak intim dengan sistem pengiriman, hal itu harus sesuai dengan persyaratan khusus tentang kelambanan kimia, permeasi obat, penambah penetrasi, dan air. *Release liner* terdiri dari lapisan dasar yang mungkin non-oklusif (misalnya kain kertas) atau oklusif (misalnya polietilena, polivinilklorida) dan pelapis pelepas. Bahan lain yang digunakan untuk *release liner* sistem penghantaran obat transdermal termasuk *foil polyester* dan laminasi metalisasi (Sharma dkk., 2012).

7. Eksipien lainnya

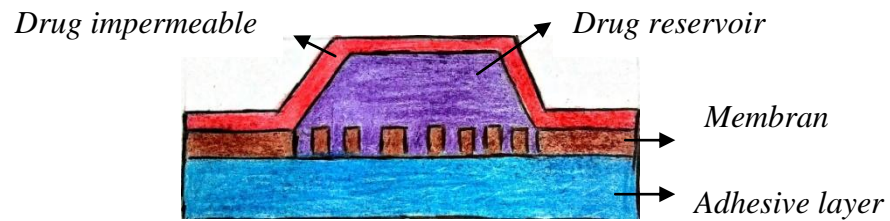
Pelarut seperti kloroform, metanol, aseton, isopropanol dan diklorometana digunakan untuk menyiapkan obat reservoir. *Plasticizer* seperti dibutilphtalat, trietilseitat, polietilen glikol dan propilena glikol ditambahkan untuk memberikan plastisitas dalam sediaan *patch* transdermal (Sharma dkk., 2012).

2.2.4 Macam-macam Transdermal *Patch*

Sediaan transdermal *patch* dibedakan menjadi dua yaitu *membran controlled system* dan *matrix controlled system*. Berikut adalah contoh-contoh dari sediaan transdermal *patch*.

1. *Membran controlled system*

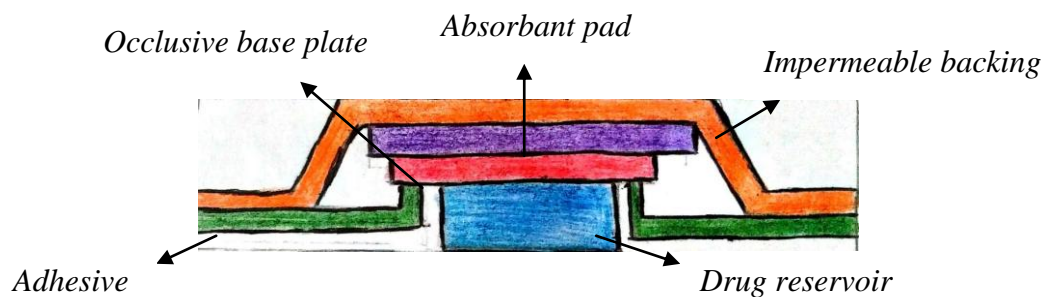
Membran controlled system yaitu sistem yang reservoir obat tertanam antara ketahanan lapisan *backing* dan tingkat mengendalikan membran. Obat hanya lepas melalui membran pengontrol laju, yang berpori atau tidak berpori. Obat dalam kompartemen reservoir bisa dalam bentuk larutan, suspensi, gel atau terdispersi dalam matriks polimer padat. Sistem tipe ini tingkat pelepasan mengikuti orde ke nol (Singh dkk., 2012). Obatnya tersebar seragam dalam matriks polimer padat dan tersuspensi dalam medium cair kental yang membuat pasta. Tingkat pelepasan obat ditentukan oleh laju abrasi, permeabilitas, difusi dan ketebalan selaput (Chander Jhawar dkk., 2013). Berikut adalah gambar dari *patch* tipe membran pada gambar 2.2.



Gambar 2.2 Patch Tipe Membran (Modifikasi dari Saini, N., Bajaj, 2014)

2. Matrix controlled system

Sistem *matrix controlled system* memiliki lapisan obat matriks semipadat yang mengandung larutan obat. Lapisan perekat di *patch* ini mengelilingi lapisan obat sebagian menutupi obat (Singh dkk., 2012). Sistem difusi matriks obat secara seragam terdispersi dalam bahan polimer hidrofilik atau lipofilik. Tingkat erosi polimer, ketebalan lapisan, dan luas permukaan film menentukan laju pelepasan obat itu. Sistem ini tidak ada membran pengontrol laju, ini juga dikenal sebagai sistem monolitik. Lapisan perekat tersebar di sekitar cakram polimer menyebar di permukaan patch (Chander Jhawar dkk., 2013). Berikut adalah gambar dari *patch* tipe matriks pada gambar 2.3.



Gambar 2.3 Patch Tipe Matriks (Modifikasi dari Saini, N., Bajaj, 2014)

2.3 Tinjauan Dispersi Padat

Dispersi padat adalah salah satu strategi yang paling berhasil meningkatkan pelepasan obat dari obat yang tidak larut dengan baik. Dispersi padat bisa didefinisikan sebagai campuran molekul obat yang memiliki kelarutan yang buruk dalam pembawa hidrofilik (Silva dkk., 2010).

Kelebihan dispersi padat yaitu dapat meningkatkan kelarutan karena partikelnya yang semakin kecil sehingga luas permukaannya semakin besar, meningkatkan *wettability* obat, membentuk obat dalam bentuk amorf, meningkatkan porositas obat sehingga dapat meningkatkan laju disolusi. Laju disolusi meningkat sehingga bioavailabilitas obat dalam tubuh juga akan meningkat (Sarmiento dan Costa, 2007).

Penggunaan polimer-polimer seperti polimer yang dapat menyerap dapat terjadi pemisahan fase dan terbentuknya kristal amorf. Kelemahan dari dispersi padat yaitu dengan terbentuknya partikel amorf akan menyebabkan rekristalisasi untuk mencapai stabilitasnya (Sarmiento dan Costa, 2007).

2.4 Tinjauan *Solvent Casting*

Solvent casting adalah metode pembuatan film dimana bahan yang larut dalam air dilarutkan untuk membentuk larutan kental dan bening obat bersama dengan eksipien lainnya dilarutkan dalam pelarut yang sesuai maka kedua solusinya dicampur dan diaduk dan akhirnya dituang ke cawan petri dan dikeringkan (Verma dkk., 2017).

Kelebihan menggunakan metode *solvent casting* yaitu tidak memerlukan biaya besar, prosesnya lebih mudah, dan waktu yang diperlukan tidak terlalu lama. Kelemahan dari teknik *solvent casting* ini harus memilih pelarut yang cocok untuk bahan yang digunakan dan aman bagi kesehatan. Efek pelarut yang berbeda merupakan titik kunci dalam pembuatan film menggunakan teknik ini. Kriteria film, seperti heterogenitas permukaan, pembengkakan, deformasi, sangat dipengaruhi dengan pilihan pelarut (Fortunati dkk., 2016).

2.5 Tinjauan Pelepasan Obat

Secara umum mekanisme transpor dari sediaan transdermal ada dua yaitu pelepasan obat dari pembawaan dan tahap kedua adalah penetrasi melalui

barier kulit. Proses transport obat karena adanya perbedaan gradien konsentrasi (Sinko, 2011).

Proses transport obat mengikuti hukum *Ficks* I yang menyatakan bahwa jumlah molekul obat yang melwati barier tiap satuan waktu, yang dinyatakan sebagai fluks (J) (Sinko, 2011):

$$J = \frac{dM}{S \cdot dt} \dots \dots \dots (1)$$

Keterangan :

M : jumlah senyawa yang dapat melewati barier (gram)

S : luas permukaan barier (cm²)

T : waktu (menit)

Fluks obat melalui barier sebanding dengan gradien konsentrasi, sehingga flux dapat dinyatakan:

$$J = -D \frac{dc}{dx} \dots \dots \dots (2)$$

Keterangan :

D : koefisien difusi (cm²/menit)

C : konsentrasi fase donor (gram/cm³)

X : tebal membran (cm)

Harga D dipengaruhi oleh temperatur, konsentrasi, tekanan, sifat pelarut, dan sifat kimia difusan (Sinko, 2011). Kondisi yang penting saat proses difusi adalah kondisi *steady state*, yaitu kondisi dimana obat yang lepas dari fase donor adalah konstan.

Jumlah obat yang lepas persatuan luas dapat diketahui menggunakan rumus koreksi *Wurster*. Penggunaan rumus ini dikarenakan setiap pengambilan cuplikan sampel ditambahkan pada media disolusi dengan jumlah yang sama dalam temperatur yang tetap (Aronson, 1993).

$$C_n = C'n + \frac{a}{b} \sum_{s=1}^{N-1} C_s \dots \dots \dots (3)$$

Keterangan:

C_n : kadar sebenarnya setelah dikoreksi

C'n : kadar yang terbaca oleh spektrofotometer UV-Vis

C_s : kadar yang terbaca dari sampel sebelumnya

- a : volume sampel yang diambil
- b : volume media

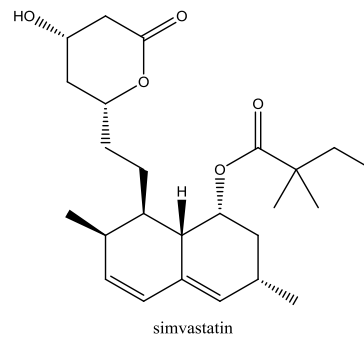
Laju pelepasan digambarkan dengan membuat kurva hubungan antara Q yaitu jumlah obat dan \sqrt{t} . Slope yang diperoleh merupakan nilai fluks pelepasan tiap satuan waktu.

2.6 Tinjauan Bahan Penelitian

2.6.1 Simvastatin

Simvastatin adalah obat pengatur lemak yaitu kompetitif *inhibitor 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase (HMG-CoA reductase)*, yaitu enzim yang digunakan untuk sintesis kolesterol. Inhibisi *HMG-CoA reductase* menyebabkan penurunan kolesterol sintesis dalam hati dan menurunkan konsentrasi kolesterol intraseluler, menstimulasi peningkatan reseptor kolesterol *Low Density Lipoprotein (LDL)* pada membran hepatosit, sehingga meningkatkan pembersihan LDL dari sirkulasi. *HMG-CoA reductase inhibitor* (juga disebut statin) mengurangi kolesterol total, LDL-kolesterol, dan VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*) dalam plasma. Simvastatin juga cenderung mengurangi trigliserida dan meningkat konsentrasi kolesterol-HDL (*High-Density Lipoprotein*) (Metzner dkk., 1997).

Simvastatin dikategorikan kelas II klasifikasi *Biopharmaceutics* dan memiliki kelarutan air yang buruk (6,3 $\mu\text{g/ml}$) sehingga menunjukkan tingkat disolusi yang terbatas. Tingkat disolusi yang lambat di saluran pencernaan ditambah dengan *first-past-metabolism*, sekitar 95% dari dosis oral yang diekskresikan dalam feses (Schachter, 2005). Sifat-sifat ideal simvastatin seperti berat molekul 418,566; nilai log P 4,7; titik leleh 135-138 °C, dan waktu paruh oral yaitu 2 jam telah membuat obat menjadi kandidat yang cocok untuk pengiriman transdermal (Parhi dan Suresh, 2016). Berikut adalah gambar struktur simvastatin.

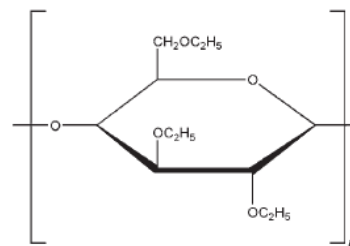


Gambar 2.4 Struktur Simvastatin

2.6.2 Etil Selulosa

Etil selulosa memiliki kelarutan yang praktis tidak larut dalam gliserin, propilen glikol, dan air (Rowe dkk., 2009). Etil selulosa adalah suatu bahan semisintetik yang memiliki kelebihan dalam biokompatibilitas, tidak beracun dan produk siap diekskresikan (Parhi dan Suresh, 2016).

Viskositas yang lebih tinggi rantai polimer cenderung tersusun lebih lama dan menghasilkan film yang kuat dan tahan lama (Rowe dkk., 2009). Viskositas larutan etil selulosa meningkat dengan peningkatan konsentrasi etil selulosa. Berikut adalah gambar struktur etil selulosa.



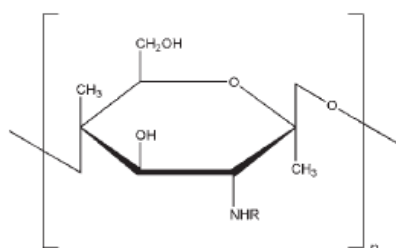
Gambar 2.5 Struktur Etil Selulosa

2.6.3 Kitosan

Kitosan adalah kopolimer dari N-asetil-D-glukosamin dan D-glukosamin, yang merupakan konstituen normal jaringan mamalia. Kitosan telah mendapatkan peningkatan minat di bidang farmasi dalam beberapa tahun terakhir karena sifat biologis yang menguntungkan seperti biodegradabilitas dan kurangnya toksisitas,

bersama dengan ketersediaannya yang luas di alam dan rendah biaya (Ammar dkk., 2008).

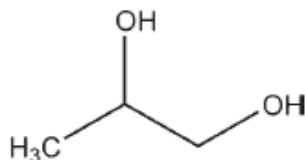
Kitosan sedikit larut dalam air, praktis tidak larut dalam etanol (95%), pelarut organik lainnya, dan netral atau alkali solusi pada pH di atas sekitar 6,5. Kitosan mudah larut dalam larutan encer dan pekat dari sebagian besar asam organik dan sampai batas tertentu dalam asam anorganik mineral (kecuali asam fosfat dan sulfur) (Rowe dkk., 2009). Berikut adalah gambar struktur dari kitosan.



Gambar 2.6 Struktur Kitosan

2.6.4 Propilen Glikol (PG)

Propilen glikol berbentuk cair, bening, tidak berwarna, kental, praktis tidak berbau dengan rasa manis, sedikit tajam menyerupai gliserin. Kelarutannya dapat bercampur dengan aseton, kloroform, etanol (95%), gliserin, dan air, larut pada 1 dalam 6 bagian eter, tidak tercampur dengan minyak mineral ringan atau minyak tetap, tetapi akan melarutkan sebagian minyak esensial (Rowe dkk., 2009). Berikut adalah gambar struktur dari propilen glikol.



Gambar 2.7 Struktur Propilen Glikol

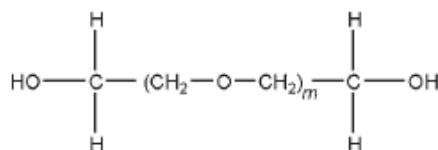
Propilen glikol telah banyak digunakan sebagai pelarut dan pengawet dalam berbagai parenteral dan nonparenteral dalam formulasi sediaan farmasi. Propilen glikol adalah pelarut yang umum digunakan, lebih baik daripada gliserin

dan melarutkan berbagai macam bahan, seperti kortikosteroid, fenol, obat sulfa, barbiturat. Propilen glikol tidak toksik dan tidak menimbulkan iritasi jika digunakan secara topikal (Rowe dkk., 2009).

2.6.5 Polietilen Glikol (PEG)

Polietilen glikol sebagai suatu bahan tambahan dengan penambahan polimer etilena oksida dan air. Polietilen glikol dengan nilai 200-600 adalah cairan sedangkan nilai 1000 ke atas adalah padatan. PEG 200-600 berupa cairan tidak berwarna atau sedikit berwarna kuning dan kental. Polietilen glikol memiliki sedikit karakteristik bau dan rasa pahit, dan sedikit terbakar. Polietilen glikol biasanya digunakan sebagai basis salep, *plasticizer*, pelarut, basis supositoria, tablet dan pelumas kapsul (Rowe dkk., 2009).

Polietilen glikol stabil, zat hidrofilik yang pada dasarnya tidak berbahaya bagi kulit, tidak toksik, tidak menimbulkan iritasi. Kelarutan polietilen glikol yaitu larut dalam air dan dapat dicampur dalam semua proporsi dengan glikol polietilen lainnya. Polietilen glikol larut dalam aseton, alkohol, benzena, gliserin, dan glikol. Polietilen glikol padat larut dalam aseton, diklorometana, etanol (95%), dan metanol, mereka sedikit larut dalam hidrokarbon alifatik dan eter, tetapi tidak larut dalam lemak, minyak, dan minyak mineral (Rowe dkk., 2009).

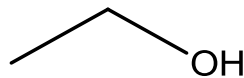


Gambar 2.8 Struktur Polietilen Glikol

2.6.6 Etanol

Alkohol yang biasa digunakan baik untuk etanol 95% v/v atau etanol 96% v/v. Alkohol adalah cairan yang jernih, tidak berwarna, bergerak, dan mudah menguap, bau khas dan rasa terbakar (Rowe dkk., 2009).

Etanol banyak digunakan dalam farmasi formulasi dan kosmetik. Meskipun etanol terutama digunakan sebagai pelarut, ia juga digunakan sebagai disinfektan, dan dapat juga sebagai pengawet antimikroba. Etanol dalam sediaan topikal digunakan dalam pengembangan sistem penghantaran obat transdermal sebagai peningkat penetrasi dan juga sebagai ko-surfaktan (Rowe dkk., 2009). Berikut adalah gambar struktur dari etanol.



Gambar 2.9 Struktur Etanol

2.7 Desain Faktorial

Perencanaan percobaan secara statistik dapat dilakukan dengan perencanaan menggunakan metode desain faktorial, yaitu metode rasional yang digunakan untuk menyimpulkan dan mengevaluasi efek yang berpengaruh terhadap kualitas produk sehingga dapat dilakukan percobaan untuk mengoptimalkan sesuatu yang diinginkan (Bolton, 1990).

Desain faktorial memiliki banyak istilah seperti faktor, aras, efek, dan respon. Faktor adalah yang mempengaruhi respon. Aras merupakan nilai atau tetapan untuk faktor (Bolton, 1990). Pada metode desain faktorial ditetapkan aras rendah dan aras tinggi untuk menetapkan aras yang akan diteliti.

Persamaan umum dari desain faktorial adalah sebagai berikut:

$$Y = b_0 + b_a X_a + b_b X_b + b_{ab} X_a X_b$$

Keterangan:

Y : respon yang diamati

XA : aras bagian A

XB : aras bagian B

b_0, b_a, b_b, b_{ab} : koefisien, dapat dihitung dari hasil percobaan.

BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan adalah penelitian laboratorik dengan menggunakan desain faktorial. Dalam penelitian ini tahap yang akan dilakukan adalah : 1. Pembuatan dispersi padat simvastatin; 2. Pengujian dispersi padat (FTIR dan uji homogenitas); 3. Pembuatan rancangan formula desain faktorial; 4. Pembuatan film transdermal; 5. Pengamatan sifat fisika kimia film transdermal (organoleptis, persen kadar, bobot, ketebalan, pH, ketahanan lipat); 6. Penentuan *flux* pelepasan simvastatin dan *moisture content*; 7. Analisis data desain faktorial; 8. Karakterisasi formulasi optimum (FTIR dan SEM).

3.2 Alat dan Bahan

3.2.1 Alat

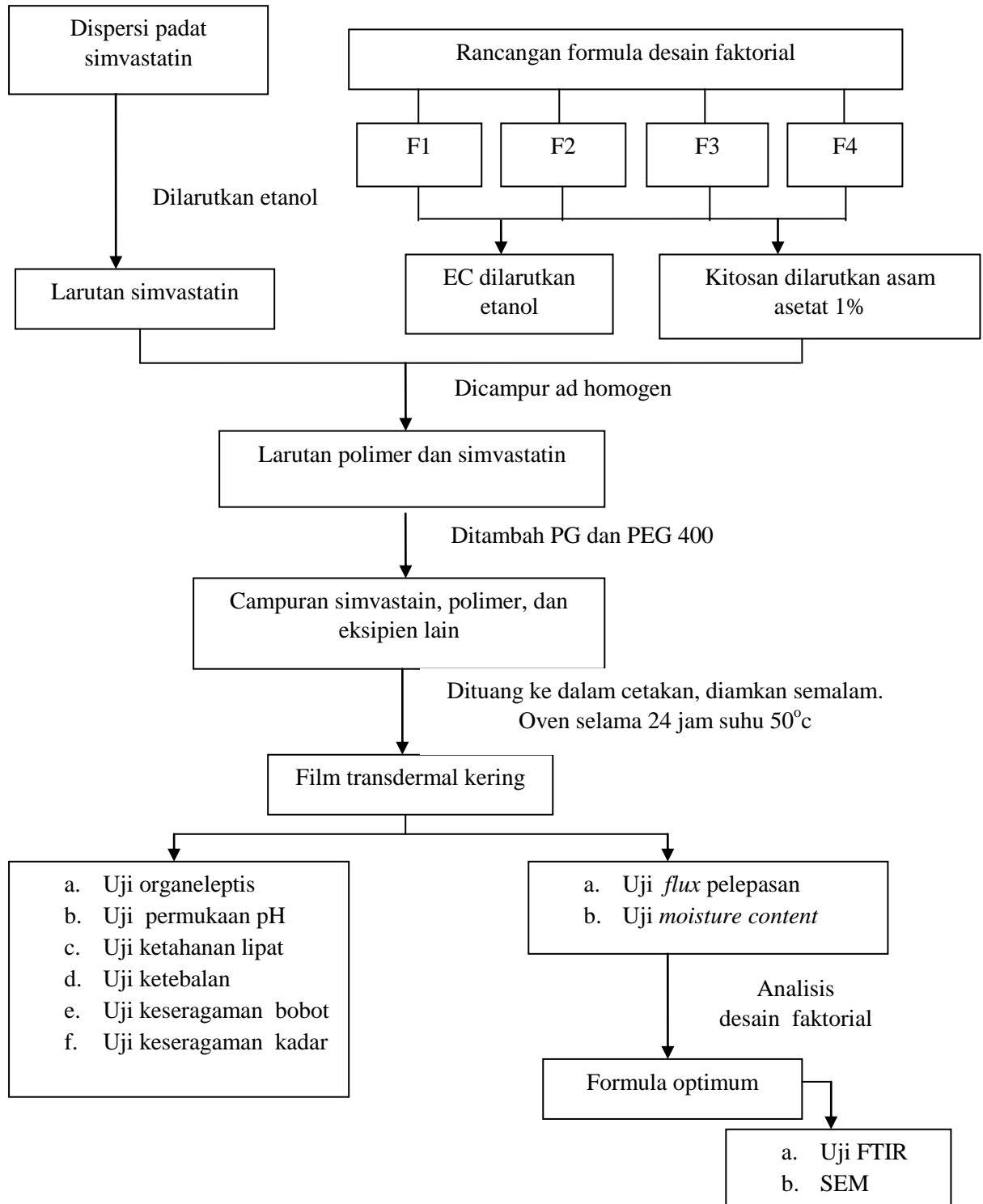
Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi neraca analitik (Centarus Scale), *hot plate* dan *magnetic stirrer* (Ika c mag HS-7), desikator (Normax), oven (Memmert), pH meter (Elemetron), jangka sorong, *Fourier Transform Infrared Spectroscopy* / FTIR (Alpha Bruker), alat uji disolusi tipe dayung (Pharmeq), sel difusi, spektrofotometer UV-Vis (Genesys 10-S UV-Vis), *Scanning Electron Microscopy* / SEM (TM 300 Hitachi), *software Design Expert trial* 10.0.06, dan alat-alat gelas lainnya.

3.2.2. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain bahan aktif simvastatin (PT. Dexa Medica), etil selulosa (PT. Dexa Medica), kitosan (PT. Brataco), PEG 6000 (PT. Brataco), PEG 400 (PT. Brataco), propilen glikol (PT. Brataco), etanol (PT. Brataco), asam asetat (PT. Brataco), *backing patch* TegadermTM (PT. OneMed), sodium lauril sulfat (PT. Brataco), natrium fosfat dibasik (PT. Brataco), dan aquadestilata (PT. Brataco).

3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Bagian Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan Januari-selesai.

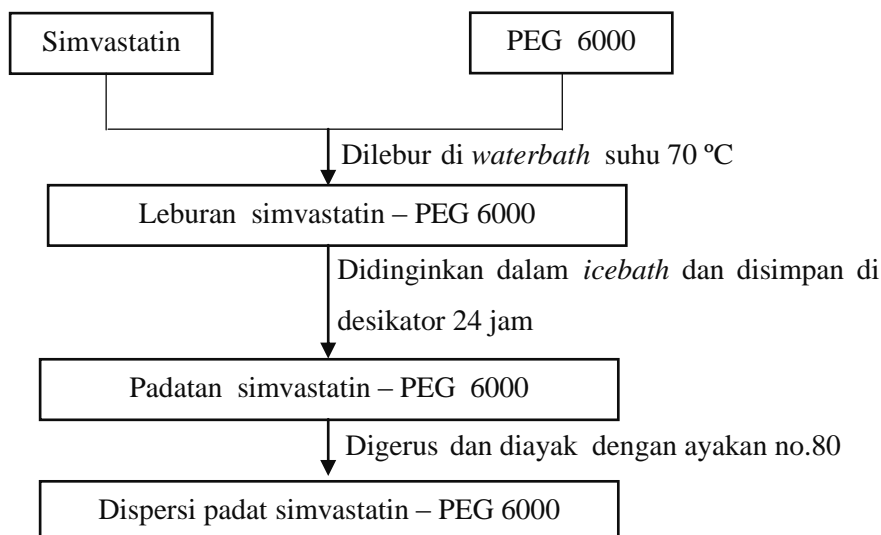


Gambar 3. 1 Skema Kerja Penelitian

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Pembuatan Dispersi Padat

Dispersi padat simvastatin dibuat dengan metode peleburan dengan perbandingan simvastatin dan PEG 6000 1:3 (Mandal, 2010). Simvastatin dan PEG 6000 ditimbang sesuai dengan komposisinya. PEG 6000 yang sudah ditimbang dilebur dalam *waterbath* pada suhu 70 °C, lalu ditambah dengan simvastatin yang telah ditimbang. Campuran tersebut didinginkan dalam *icebath* sampai padat kemudian disimpan dalam desikator selama 24 jam. Campuran simvastatin – PEG 6000 digerus dan diayak menggunakan ayakan no 80. Langkah kerja pembuatan dispersi padat dapat dilihat pada skema 3.2.



Gambar 3. 2 Skema Pembuatan Dispersi Padat Simvastatin

3.4.2 Pengujian FTIR

Uji ini bertujuan untuk mengetahui ada tidaknya interaksi antara simvastatin dan PEG 6000. Uji FTIR dilakukan menggunakan bahan aktif simvastatin murni dan dispersi padat simvastatin pada panjang gelombang 4000-400 cm^{-1} (Mandal, 2010). Jika tidak dihasilkan pergeseran dalam pengujian FTIR maka dapat dikatakan tidak ada interaksi antara bahan aktif obat dan excipient lain.

3.4.3 Perbandingan Kelarutan Dispersi Padat Simvastatin dan Simvastatin Murni

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.

3.4.4 Uji Homogenitas

a. Pembuatan dapar fosfat pH 7,0 yang mengandung 0,5% sodium lauril sulfat

Larutan dapar fosfat sebanyak 1000 ml mengandung 0,5% sodium lauril sulfat dibuat dengan cara mencampurkan NaH_2PO_4 1,38 g lalu ditambahkan 0,5% sodium lauril sulfat. Larutan diaduk hingga homogen dan ditetapkan nilai pH sesuai dengan pH 7,0.

b. Pembuatan kurva kalibrasi

Pembuatan kurva kalibrasi dilakukan dengan cara melarutkan 25 mg dan 30 mg simvastatin kedalam 100 ml dapar fosfat pH 7,0 yang mengandung 0,5% sodium lauril sulfat sehingga konsentrasinya menjadi 250 ppm dan 300 ppm yang akan menjadi larutan induk. Larutan induk tersebut diencerkan menjadi 5 konsentrasi yaitu 5; 8; 10; 12,5; dan 15 ppm. Panjang gelombang maksimum dicari menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Menurut literatur, panjang gelombang maksimum simvastatin yaitu 238 nm (Evane, 2012).

c. Pemeriksaan pengaruh basis terhadap dispersi padat simvastatin

Simvastatin sebanyak 25 mg dimasukkan ke dalam larutan dapar fosfat salin pH 7,0 yang mengandung 0,5% sodium lauril sulfat pada labu ukur 100 ml. Larutan tersebut dipipet 1 ml tambahkan larutan dapar fosfat pH 7,0 yang mengandung 0,5% sodium lauril sulfat ad tanda batas. Serapannya diamati pada panjang gelombang 200-400 cm^{-1} menggunakan spektrofotometer UV-Vis. PEG

6000 juga dipreparasi sama dengan simvastatin lalu di ukur serapannya dan dibandingkan.

c. Penentuan kadar dispersi padat simvastatin

Uji homogenitas dilakukan dengan cara dispersi padat simvastatin ditimbang setara dengan 25 mg simvastatin lalu dilarutkan dalam 100 ml larutan dapar fosfat pH 7,0 yang mengandung 0,5% sodium lauril sulfat. Larutan tersebut dipipet 1 ml ditambahkan larutan dapar fosfat pH 7,0 yang mengandung 0,5% sodium lauril sulfat di labu ukur 25 ml ad tanda batas. Secara teoritis mengandung simvastatin sebanyak 10 ppm. Absorbansi diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Rentang kadar yang memenuhi persyaratan % *recovery* bahan aktif dengan konsentrasi analit 10 ppm yaitu 80-110 % (Huber, 2007).

3.4.5 Pembuatan Formula Desain Faktorial

Pembuatan formula *patch* transdermal simvastatin dengan menggunakan desain faktorial digunakan 4 rancangan formula. Variabel bebas dinyatakan dengan faktor X yang merupakan jumlah polimer dari etil selulosa (Xa) dan kitosan (Xb), sedangkan variabel respon dinyatakan sebagai faktor Y yang merupakan laju pelepasan dan *moisture content*.

Variabel-variabel yang berpengaruh dalam penelitian ini adalah:

Variabel bebas : jumlah polimer etil selulosa dan kitosan

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

Variabel terikat : laju pelepasan obat dan *moisture content*

Faktor yang diuji menggunakan desain faktorial dua *level* yaitu *level* atas yang dinyatakan dalam Tabel 3.1 1 di mana +1 sebagai *level* atas dan *level* bawah yang dinyatakan -1. Hal tersebut bertujuan untuk mengetahui jumlah optimum penggunaan etil selulosa dan kitosan dalam pembuatan film sediaan transdemal *patch* simvastatin dengan laju pelepasan dan *moisture content* yang paling baik.

Pada desain faktorial dua *level* dan dua faktor dibutuhkan empat percobaan yaitu $2^n = 4$. Dengan 2 menunjukkan *level* dan n menunjukkan jumlah faktor dalam percobaan.

Tabel 3 1Rancangan Desain Faktorial

Rancangan Formula	Xa EC	Xb Kitosan	Interaksi Xa dan Xb
1	-1	-1	+1
A	+1	-1	-1
B	-1	+1	-1
AB	+1	+1	+1

Formulasi *patch* simvastatin dengan polimer etil selulosa dan kitosan menggunakan perbandingan 3 : 1 dan 3,5 : 0,5 (Ata dkk., 2018). Etil selulosa memiliki aras rendah 0,5, sedangkan aras tinggi yaitu 1. Sementara kitosan memiliki aras rendah 3,5, sedangkan aras tinggi yaitu 3.

Tabel 3.2 Jumlah polimer

Faktor	Aras rendah (mg)	Aras tinggi (mg)
EC	10	20
Kitosan	60	70

Dalam pembuatan *patch* digunakan dosis 10 mg simvastatin (Patel dan Patel, 2008). Rancangan formula *patch* simvastatin dalam dilihat dalam tabel berikut:

Tabel 3.3 Rancangan Formula *Patch* Simvastatin

Bahan	Fungsi	F _I	F _A	F _B	F _{AB}
Simvastatin	Bahan aktif	311,94	311,94	311,94	311,94
Dispersi padat simvastatin* (mg)					
EC (mg)	Polimer hidrofobik	90	180	90	180
Kitosan (mg)	Polimer hidrofilik	540	630	540	630
Etanol (ml)	Pelarut	10	10	10	10
Propilen glikol (mg)	<i>Penetration enhancer</i>	300	300	300	300
PEG 400 (mg)	Plasticizer	300	300	300	300

Asam asetat 1% (ml)	Pelarut	30	30	30	30
------------------------	---------	----	----	----	----

*) Hasil pengujian homogenitas dispersi padat simvastatin setara dengan 10 mg simvastatin setiap diameter 3 cm.

3.4.6 Pembuatan *Patch* Transdermal Simvastatin

Pembuatan film transdermal dibuat dengan teknik *solvent casting*. Tahap pertama yaitu menimbang etil selulosa dan kitosan sejumlah yang dibutuhkan dalam formula. Kitosan dilarutkan dalam 30 ml asam asetat 1% dan etil selulosa dilarutkan dalam 10 ml etanol lalu dicampur sambil diaduk. Dispersi simvastatin dilarutkan dalam 5 ml etanol. Campuran polimer dan simvastatin dicampurkan. Propilen glikol dan PEG 400 masing-masing sebanyak 300 mg dimasukkan ke dalam campuran dan diaduk homogen dengan *magnetic stirrer* selama 20 menit. Campuran yang telah homogen kemudian dituang ke dalam cetakan film dengan diameter 9 cm, didiamkan semalam lalu dioven selama 24 jam pada suhu 50°C. Film yang telah terbentuk dilepas dan disimpan dalam desikator.

3.4.7 Pengujian Organoleptis

Pengujian organoleptis meliputi bentuk, warna, bau, dan kondisi permukaan *patch* yang dihasilkan. Pengujian organoleptis dilakukan secara visual.

3.4.8 Pengujian Bobot

Uji dilakukan dengan cara menimbang film satu per satu, kemudian dihitung nilai rata-rata, SD, dan CV tiap-tiap formula (Kartika dkk., 2017). Pengujian ini bertujuan untuk mengetahui bobot sediaan film yang dihasilkan.

3.4.9 Pengujian Ketahanan Lipat

Uji ini dilakukan dengan cara mengambil tiga film pada masing-masing formula kemudian dilipat sebanyak 300 kali atau sampai rusak. Jika 300 kali

pelipatan film tidak rusak, maka film tersebut memiliki ketahanan lipat yang baik (Patel dkk., 2009).

3.4.10 Pengujian pH Permukaan *Patch*

Pengujian ini dilakukan untuk menjamin pH permukaan dari *patch* cocok untuk digunakan pada kulit. Uji ini dilakukan dengan cara menambahkan 10 ml aquadest bebas CO₂ ke dalam *patch* dan didiamkan selama 1 jam. Uji pH ini dilakukan menggunakan pH meter. Pada uji ini, pH yang diinginkan sama dengan pH kulit yaitu 4,2 – 7,0 (Pediatri, 2001).

3.4.11 Pengujian Ketebalan *Patch*

Uji ini dilakukan dengan cara mengambil 3 sampel dari tiap formulasi kemudian diukur menggunakan jangka sorong di tiga tempat berbeda lalu dihitung nilai rata-rata, SD, dan CV. Pengujian ini untuk mengetahui ketebalan dari film yang dihasilkan.

3.4.12 Pengujian Keseragaman Kadar *Patch* Simvastatin

a. Pembuatan dapar fosfat pH 7,0 yang mengandung 0,5% sodium lauril sulfat

Larutan dapar fosfat sebanyak 1000 ml mengandung 0,5% sodium lauril sulfat dibuat dengan cara mencampurkan NaH₂PO₄ 1,38 g lalu ditambahkan 0,5% sodium lauril sulfat. Larutan diaduk hingga homogen dan ditetapkan nilai pH sesuai dengan pH 7,0.

b. Pembuatan kurva kalibrasi

Pembuatan kurva kalibrasi dilakukan dengan cara melarutkan 25 mg dan 30 mg simvastatin kedalam 100 ml dapar fosfat pH 7,0 yang mengandung 0,5% sodium lauril sulfat sehingga konsentrasinya menjadi 250 ppm dan 300 ppm yang akan menjadi larutan induk. Larutan induk tersebut diencerkan menjadi 5 konsentrasi yaitu 5; 8; 10; 12,5; dan 15 ppm. Panjang gelombang maksimum

dicari menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Menurut literatur, panjang gelombang maksimum simvastatin yaitu 238 nm (Evane, 2012).

c. Pengujian kadar simvastatin dalam film transdermal

Film simvastatin dipotong mejadi 5 bagian dan dimasukkan ke dalam larutan dapar fosfat pH 7,4 yang mengandung 0,5% sodium lauril sulfat. Campuran tersebut diaduk menggunakan *magnetic stirer* selama 24 jam agar tercapai larutan yang homogen kemudian disaring (Evane, 2012). Kadar simvastatin diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum.

3.4.13 Uji Pelepasan *Patch* Simvastatin

a. Penyiapan alat uji pelepasan

Uji pelepasan *patch* simvastatin dilakukan secara in-vitro menggunakan alat disolusi tipe dayung dilengkapi dengan alat difusi. Media pendisolusi yang digunakan yaitu dapar fosfat pH 7,0 yang mengandung 0,5% sodium lauril sulfat.

b. Penyiapan sel difusi

Patch dimasukkan ke bagian tengah cakram bagian bawah kemudian ditutup dengan karet berwarna hitam dengan cakram bagian bawah. Cakram bagian atas dan bagian bawah digabungkan menggunakan baut.

c. Uji pelepasan

Uji dilakukan dengan cara memasukkan cakram yang berisi *patch* ke dalam alat disolusi. Jarak *paddle* dengan bagian atas cakram diatur dengan jarak ± 2 cm dengan putaran 50 rpm. Proses ini dilakukan selama 6 jam diambil dari menit yang berbeda yaitu pada menit ke-0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 210, 240, 300, 330, dan 360. Sampel diambil sebanyak 5,0 ml kemudian digantikan dengan dapar fosfat pH 7,4 yang mengandung 0,5% sodium lauril sulfat sebanyak

sampel yang diambil yaitu 5,0 ml. Hasil pengambilan sampel diukur untuk mengetahui nilai absorbansinya menggunakan spektrofotometer UV-Vis.

d. Penentuan nilai *flux*

Penentuan nilai *flux* sediaan *patch* simvastatin dilakukan dengan dibuat kurva pelepasan obat antara jumlah obat yang lepas per satuan luas dan waktu sampai mencapai kondisi *steady state*. Nilai *slope* yang dihasilkan dari kurva tersebut merupakan nilai *flux*.

3.4.14 Pengujian *Moisture Content*

Uji ini dilakukan dengan cara *patch* ditimbang pada tiap formula menggunakan alat yaitu *moisture analyzer* yang diatur pada suhu 100°C. *Patch* yang digunakan berjumlah 4 dari formula masing-masing dan diukur untuk mendapatkan nilai berat awal. Syarat nilai MC yang diinginkan yaitu <10% (Nurahmanto dkk., 2017). Pengujian ini bertujuan untuk mengetahui nilai kelembapan pada sediaan transdermal *patch* simvastatin.

3.4.15 Analisis Data dengan Desain Faktorial

Analisis data untuk memperoleh formulasi optimum dilakukan analisis menggunakan analisis desain faktorial. Beberapa uji telah dilakukan maka tiap formula akan memberikan respon dan dapat dimasukkan dalam persamaan:

$$Y = b_0 + b_a (X_A) + b_b (X_B) + b_{ab} (X_A)(X_B)$$

Persamaan tersebut untuk mengetahui nilai b_0 , b_a , b_b , dan b_{ab} yang nanti akan diperoleh *contour plot* menggunakan *software Design Expert 10.0.06* versi *Trial*. *Contour plot* menunjukkan jumlah optimum dari polimer yang dibutuhkan dalam pembuatan sediaan *patch* transdermal simvastatin.

BAB 5. KESIMPULAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa:

1. Penggunaan kombinasi etil selulosa dan kitosan mampu menghasilkan sediaan *patch* transdermal simvastatin memenuhi kriteria % *moisture content* dan laju pelepasan yang baik. Etil selulosa dan kitosan yang dengan jumlah yang rendah mampu meningkatkan laju pelepasan, sedangkan pada % *moisture content* semakin tinggi kitosan dan semakin rendah etil selulosa dapat meningkatkan % *moisture content*.
2. Formula optimum yang terpilih berdasarkan hasil analisis *Design Expert* yaitu F1 dengan jumlah stil selulosa 10 mg dan kitosan 60 mg sehingga diprediksi mampu menghasilkan sediaan dengan nilai % *moisture content* dan *flux* pelepasan masing-masing 0,45 % dan 48,043 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{menit}$.
3. Hasil SEM menunjukkan bahwa terbentuk serat didalamnya sehingga pelepasan obat dapat tertahan oleh serat tersebut. 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

- Ammar, H. O., H. A. Salama, dan H. Elmotasem. 2008. Design and evaluation of chitosan films for transdermal delivery of glimepiride. *International Journal of Current Drug Delivery*. 290–298.
- Ata, S., U. Rahman, dan N. Sharma. 2018. Formulation and evaluation of matrix transdermal patches of glibenclamide. *International Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 8:366–371.
- Bolton. 1990. *Pharmaceutical Statistic Practical and Clinical Application*. Edisi Edisi 3. New York: Marcel Dekker inc.
- Chander 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.
- Charmet, G., F. Balfourier, dan P. Monestiez. 1994. Hierarchical clustering of perennial ryegrass populations with geographic contiguity constraint. *Theoretical and Applied Genetics Journal*. 88(1):42–48.
- De, P. K., S. Mallick, B. Mukherjee, dan S. Sengupta. 2011. Optimization of in-vitro permeation pattern of ketorolac tromethamine transdermal patches. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 10(December 2009):193–201.
- Erdal, M. S. 2013. Optimization and characterization of chitosan films for transdermal delivery of ondansetron. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review*. 5455–5471.
- Evane, B. 2012. Formulation and evaluation of transdermal drug delivery system of simvastatin. *International 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*.
- Haque, I., C. An, P. Preejesh, dan H. Joshi. 2017. Comparison of amlodipine Transdermal Patches Using Chitosan and Ethyl Cellulose. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*.
- Huber. 2007. *Validation and Qualification in Analytical Laboratories*. Edisi 2. New York: Informa USA Inc.

- Kalangi, S. J. R. 2013. Histofisiologi kulit. *Jurnal Biomedik*. 5(3):12–20.
- Kartika, U., S. Ramadhani, dan J. Djajadisastra. 2017. Pengaruh polimer dan peningkat penetrasi terhadap karakter penetrasi matriks sediaan patch transdermal karvedilol (effect of polymer and penetration enhancer in matrix penetration character of transdermal patch karvedilol). *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 15(2):120–127.
- Lembhe, S. dan A. Dev. 2016. Trasdermal drug delivery system: an overview. *Www.wjpps.com World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 5(7):584–610.
- Mandal, D. 2010. Effect of carriers on solid dispersions of simvastatin (sim): physico-chemical characterizations and dissolution studies. *Der Pharmacia Lettre*. 2(4):47–56.
- Metzner, H., T. Hahn, C. Schmiga, J. H. Bremer, D. Borchert, W. R. Fahrner, dan M. Seibt. 1997. Epitaxial n-si/p-cuins2heterojunction devices. *Solar Energy Materials and Solar Cells*. 49(1–4):337–342.
- Mishra, S., G. Kumar, dan P. Kothiyal. 2012. Formulation and evaluation of buccal patches of simvastatin by using different polymers. *Journal of Pharmaceutical Science*. 1(7):87–92.
- Nailil Fadhilah and dan N. A. Putriana. 2003. Transdermal Drug Delivery System. *Jurnal Farmaka*. 4(November 2017):1–15.
- 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.
- Parhi, R. dan P. Suresh. 2016. Formulation optimization and characterization of transdermal film of simvastatin by response surface methodology. *Materials Science & Engineering C*. 58:331–341.
- Patel, D. P., C. M. Setty, G. N. Mistry, S. L. Patel, T. J. Patel, P. C. Mistry, A. K. Rana, P. K. Patel, dan R. S. Mishra. 2009. Development and evaluation of ethyl cellulose-based transdermal films of furosemide for improved in vitro skin permeation. *AAPS PharmSciTech*. 10(2):437–442.
- 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.
- Pediatri, S. 2001. Patofisiologi infeksi bakteri pada kulit. *Jurnal Ilmu Kesehatan*. 2(4):205–209.
- Prabowo, M. H., A. Wibowo, dan L. Fauziyah. 2012. Pengembangan dan validasi metode analisis rifampicin isoniazid-pirazinamid dalam fixed dose combination dengan metode kromatografi lapis tipis-densitometri. *Jurnal Ilmiah Farmasi*. 9(2)
- Rowe, R. C. R., P. J. S. Sheskey, dan W. Cook. 2009. *Handbook pharmaceutical excipients, sixth edition*. 1064.
- Saini, N., Bajaj, A. 2014. Review article recent trend on transdermal drug delivery system and advancements in drug delivery through skin. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Bioscience*. 4(1):5–14.
- Sarmento, B. dan P. Costa. 2007. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. *Journal of Drug Discovery*. 12(December)
- Schachter, M. 2005. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundamental and Clinical Pharmacology*. 19(1):117–125.
- Sharma, N., B. Parashar, S. Sharma, dan U. Mahajan. 2012. Blooming pharma industry with transdermal drug delivery system. *Journal of Pharmaceutical Research*. 2(3):262–278.
- 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. *Journal of Drug Development and Industrial Pharmacy*. 36(11):1348–1355.
- Singh, S., A. K. Yadav, dan H. Gautam. 2012. An official publication of association of pharmacy professionals d etermination of t elmisartan in p harmaceutical. *Bulletin of Pharmaceutical Research*. 2(2):83–86.
- Sinko. 2011. *Martin Farmasi Fisik Dan Ilmu Farmasetika*. Edisi Edisi 5. Jakarta: EGC Kedokteran.

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 Science*. 6(4):1909–1927.

LAMPIRAN

A. Tabulasi Hasil Rendemen Dispersi Padat Simvastatin

Bobot bahan awal	= 16,4 g	
Bobot dispersi padat	= 10,2 g	
Persen Rendemen	$= \frac{10,2 \text{ g}}{16,5 \text{ g}} \times 100\% = 62,20 \%$	

B. Hasil Perbandingan Kelarutan Dispersi Padat Simvastatin dan Simvastatin Murni

B.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

$$0,559 = 0,061x - 0,004$$

$$0,563 = 0,061x$$

$$x = 9,230$$

B.1 Tabulasi Hasil Kelarutan Dispersi Padat Simvastatin

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 \pm SD			13,290 \pm 0,227
CV			1,711

- Perhitungan kadar

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

- 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

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

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

$$X = 13,541$$

B.3 Data Statistik Uji Kelarutan

ANOVA

ANOVA					
Kadar	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	45.601	1	45.601	55.620	.002
Within Groups	3.279	4	.820		

ANOVA

Kadar					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	45.601	1	45.601	55.620	.002
Within Groups	3.279	4	.820		
Total	48.880	5			

C. Tabulasi Absorbansi Panjang Gelombang Maksimum

λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs	λ	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						

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

- Preparasi Larutan Induk

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

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

- Pengenceran Larutan Induk :

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

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

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

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

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

- Tabulasi Serapan Larutan Baku Simvastatin

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

- Hasil Perhitungan Kurva Baku Simvastatin

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

$$r = 0,9979$$

Tabulasi Perhitungan Berat Dispersi Padat yang Digunakan dalam Formula Patch

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

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

- Perhitungan Teoritis

- Replikasi 1 :

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

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

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

- Replikasi 2 :

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

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

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

- Replikasi 3 :

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

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

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

- Percobaan

Replikasi	Absorbansi	Konsentrasi (ppm)
-----------	------------	-------------------

1	0,582	9,606
2	0,479	7,918
3	0,538	8,885
Rata-rata ± SD	8,803 ± 0,846	
CV	9,62%	

- Perhitungan % recovery

- Replikasi 1 :

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

- Replikasi 2 :

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

- Replikasi 3 :

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

Rata-rata % recovery:

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

- Jumlah Simvastatin tiap 100 mg Dispersi Padat

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

- Perhitungan Jumlah Dispersi Padat Tiap Patch Dosis 10 mg

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

E. Tabulasi Pengujian pH Permukaan Patch

pH permukaan <i>patch</i>				
Replikasi	F1	FA	FB	FAB
1	4,50	4,79	4,55	4,66
2	4,51	4,75	4,56	4,69
3	4,62	4,76	4,54	4,72

Rata-rata ± SD	4,54 ± 0,067	4,76 ± 0,021	4,55 ± 0,01	4,69 ± 0,03
----------------	--------------	--------------	-------------	-------------

F. Tabulasi Pengujian Keseragaman Bobot

Replikasi	Bobot (mg)			
	F1	FA	FB	FAB
1	251,5	270,7	285,8	310,2
2	261,0	277,4	294,8	306,0
3	265,2	270,1	286,0	308,0
Rata-rata ± SD	259,2 ± 2,7	272,7 ± 1,48	288,9 ± 1,8	308 ± 0,68

G. Tabulasi Pengujian Ketebalan Patch

G.1 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan F1

	Replikasi 1 (cm)	Replikasi 2 (cm)	Replikasi 3 (cm)
Titik 1	0,17	0,18	0,18
Titik 2	0,18	0,17	0,18
Titik 3	0,18	0,17	0,19
Rata-rata ± SD	0,17 ± 0,006	0,17 ± 0,006	0,18 ± 0,006
Total Rata-rata ± SD	0,17 ± 0,006		

G.2 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan Patch FA

	Replikasi 1 (mm)	Replikasi 2 (mm)	Replikasi 3 (mm)
Titik 1	0,19	0,20	0,20
Titik 2	0,18	0,19	0,20

Titik 3	0,19	0,19	0,21
Rata-rata \pm SD	0,18 \pm 0,006	0,19 \pm 0,006	0,20 \pm 0,006
Total Rata-rata \pm SD	0,19 \pm 0,006		

G.3 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan Patch FB

	Replikasi 1 (mm)	Replikasi 2 (mm)	Replikasi 3(mm)
Titik 1	0,21	0,19	0,22
Titik 2	0,20	0,20	0,21
Titik 3	0,21	0,19	0,21
Rata-rata \pm SD	0,21 \pm 0,006	0,19 \pm 0,006	0,21 \pm 0,006
Total Rata-rata \pm SD	0,20 \pm 0,006		

G.4 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan Patch FAB

	Replikasi 1 (cm)	Replikasi 2 (cm)	Replikasi 3 (cm)
Titik 1	0,24	0,23	0,22
Titik 2	0,24	0,24	0,23
Titik 3	0,24	0,22	0,22
Rata-rata \pm SD	0,24 \pm 0	0,23 \pm 0,01	0,22 \pm 0,006
Total Rata-rata \pm SD	0,23 \pm 0,005		

H. Tabulasi Hasil Pengujian Kadar Patch Simvastatin

H.1. Tabulasi Hasil Pengujian Kadar Patch Simvastatin F1

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	% Recovery
1	0,606	10	99,90
2	0,618	10,19	101,79

3	0,610	10,06	100,49
Rata-rata ± SD			100,72 ± 0,966
CV			0,959 %

- Perhitungan

- Replikasi 1 :

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

- Replikasi 2 :

$$\% \text{ recovery} = \frac{10,19 \text{ ppm}}{10,01 \text{ ppm}} \times 100\% = 101,79 \%$$

- Replikasi 3 :

$$\% \text{ recovery} = \frac{10,06 \text{ ppm}}{10,01 \text{ ppm}} \times 100\% = 100,49 \%$$

Rata-rata % recovery :

$$\frac{99,90 \% + 101,79 \% + 100,49 \%}{3} = 100,72 \%$$

H.2. Tabulasi Hasil Pengujian Kadar Patch Simvastatin FA

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	% Recovery
1	0,583	9,62	96,10
2	0,578	9,54	95,30
3	0,580	9,57	95,60
Rata-rata ± SD			95,66 ± 0,404
CV			0,422 %

- Perhitungan

- Replikasi 1 :

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,61 \text{ ppm}}{10,01 \text{ ppm}} \times 100\% = 96,1 \%$$

- Replikasi 2 :

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,53 \text{ ppm}}{10,01 \text{ ppm}} \times 100\% = 95,3 \%$$

- Replikasi 3 :

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,56 \text{ ppm}}{10,01 \text{ ppm}} \times 100\% = 95,6 \%$$

Rata-rata % recovery :

$$\frac{96,1 \% + 95,3 \% + 95,6 \%}{3} = 95,66 \%$$

H.3. Tabulasi Hasil Pengujian Kadar Patch Simvastatin FB

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	% Recovery
1	0,633	10,44	104,19
2	0,630	10,39	103,69
3	0,642	10,59	105,68
Rata-rata ± SD			104,52 ± 1,035
CV			0,990 %

- Perhitungan

- Replikasi 1 :

$$\% \text{ recovery} = \frac{10,44 \text{ ppm}}{10,02 \text{ ppm}} \times 100\% = 104,19 \%$$

- Replikasi 2 :

$$\% \text{ recovery} = \frac{10,39 \text{ ppm}}{10,02 \text{ ppm}} \times 100\% = 103,69 \%$$

- Replikasi 3 :

$$\% \text{ recovery} = \frac{10,59 \text{ ppm}}{10,02 \text{ ppm}} \times 100\% = 105,68 \%$$

Rata-rata % recovery :

$$\frac{104,19 \% + 103,69 \% + 105,68 \%}{3} = 104,52 \%$$

H.4. Tabulasi Hasil Pengujian Kadar Patch Simvastatin FAB

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	% Recovery
1	0,596	9,83	98,00
2	0,590	9,74	97,10

3	0,594	9,80	97,70
Rata-rata ± SD			97,60 ± 0,458
CV			0,469 %

- Perhitungan

- Replikasi 1 :

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,83 \text{ ppm}}{10,03 \text{ ppm}} \times 100\% = 98,00 \%$$

- Replikasi 2 :

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,74 \text{ ppm}}{10,03 \text{ ppm}} \times 100\% = 97,10 \%$$

- Replikasi 3 :

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,80 \text{ ppm}}{10,03 \text{ ppm}} \times 100\% = 97,70 \%$$

Rata-rata % recovery :

$$\frac{98,00 \% + 97,10 \% + 97,70 \%}{3} = 97,60 \%$$

I. Tabulasi Hasil Pengujian Moisture Content

Replikasi	<i>Moisture content (%)</i>			
	F1	FA	FB	FAB
1	0,30	0,45	0,60	0,45
2	0,60	0,0,30	0,60	0,60
3	0,45	0,30	0,75	0,60
Rata-rata ± SD	0,45 ± 0,087	0,35 ± 0,087	0,65 ± 0,087	0,55 ± 0,087

J. Tabulasi Hasil Uji Pelepasan

J.1 Tabulasi Hasil Uji Pelepasan F1

- Replikasi 1

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	Abs	Abs (tn-t0)	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster	Kadar Sebenarnya	Jumlah obat per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot$ menit)
0	0,000	0,07	0,000	0,000		0,000	0,000
15	3,873	0,101	0,031	0,574	0,000	516,393	73,092
30	5,477	0,157	0,087	1,492	0,003	1345,492	190,445
45	6,708	0,189	0,119	2,016	0,011	1825,082	258,327
60	7,746	0,284	0,214	3,574	0,023	3236,803	458,146
90	9,487	0,294	0,224	3,738	0,043	3402,213	481,559
120	10,954	0,301	0,231	3,852	0,063	3524,180	498,822
180	13,416	0,357	0,287	4,770	0,085	4369,672	618,496
240	15,492	0,404	0,334	5,541	0,111	5086,967	720,024
300	17,321	0,465	0,395	6,541	0,142	6014,672	851,334
360	18,974	0,495	0,425	7,033	0,178	6490,000	918,613

• Replikasi 2

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	Abs	Abs (tn-t0)	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster	Kadar Sebenarnya	Jumlah obat per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot$ menit)
0	0,000	0,068	0,000	0,000		0,000	0,000
15	3,873	0,11	0,042	0,754	0,000	678,689	96,063
30	5,477	0,15	0,082	1,410	0,004	1272,623	180,131
45	6,708	0,187	0,119	2,016	0,012	1825,574	258,397
60	7,746	0,281	0,213	3,557	0,023	3222,541	456,128
90	9,487	0,298	0,230	3,836	0,043	3491,148	494,147
120	10,954	0,311	0,243	4,049	0,064	3702,131	524,010
180	13,416	0,353	0,285	4,738	0,087	4342,049	614,586

240	15,492	0,408	0,340	5,639	0,113	5177,213	732,797
300	17,321	0,463	0,395	6,541	0,144	6016,885	851,647
360	18,974	0,498	0,430	7,115	0,181	6565,984	929,368

- Replikasi 3

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	Abs	Abs (tn-t0)	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster	Kadar Sebenarnya	Jumlah obat per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot$ menit)
0	0,000	0,081	0,000	0,000		0,000	0,000
15	3,873	0,106	0,025	0,475	0,000	427,869	60,562
30	5,477	0,159	0,078	1,344	0,003	1212,213	171,580
45	6,708	0,182	0,101	1,721	0,010	1558,279	220,563
60	7,746	0,28	0,199	3,328	0,020	3012,787	426,438
90	9,487	0,292	0,211	3,525	0,038	3206,475	453,854
120	10,954	0,309	0,228	3,803	0,058	3474,918	491,850
180	13,416	0,356	0,275	4,574	0,079	4187,377	592,693
240	15,492	0,41	0,329	5,459	0,104	5006,967	708,700
300	17,321	0,46	0,379	6,279	0,135	5771,967	816,980
360	18,974	0,492	0,411	6,803	0,169	6275,492	888,251

J.2 Tabulasi Hasil Uji Pelepasan FA

- Replikasi 1

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	Abs	Abs (tn-t0)	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster	Kadar Sebenarnya	Jumlah obat per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot$ menit)
0	0,000	0,038	0,000	0,000		0,000	0,000
15	3,873	0,08	0,042	0,754	0,000	678,689	96,063
30	5,477	0,129	0,091	1,557	0,004	1405,410	198,926

45	6,708	0,15	0,112	1,902	0,013	1723,033	243,883
60	7,746	0,183	0,145	2,443	0,023	2219,426	314,144
90	9,487	0,201	0,163	2,738	0,037	2497,213	353,463
120	10,954	0,229	0,191	3,197	0,052	2924,016	413,874
180	13,416	0,256	0,218	3,639	0,070	3338,361	472,521
240	15,492	0,287	0,249	4,148	0,090	3813,934	539,835
300	17,321	0,296	0,258	4,295	0,113	3967,459	561,565
360	18,974	0,301	0,263	4,377	0,137	4062,705	575,047

- Replikasi 2

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	Abs	Abs (tn-t0)	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster	Kadar Sebenarnya	Jumlah obat per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot$ menit)
0	0,000	0,041	0,000	0,000		0,000	0,000
15	3,873	0,079	0,038	0,689	0,000	619,672	87,710
30	5,477	0,122	0,081	1,393	0,004	1257,541	177,996
45	6,708	0,153	0,112	1,902	0,012	1721,885	243,720
60	7,746	0,185	0,144	2,426	0,022	2203,525	311,893
90	9,487	0,204	0,163	2,738	0,036	2495,984	353,289
120	10,954	0,224	0,183	3,066	0,051	2804,754	396,993
180	13,416	0,258	0,217	3,623	0,068	3321,721	470,166
240	15,492	0,283	0,242	4,033	0,088	3708,689	524,938
300	17,321	0,291	0,250	4,164	0,110	3846,885	544,499
360	18,974	0,305	0,264	4,393	0,134	4074,262	576,683

- Replikasi 3

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	Abs	Abs (tn-t0)	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster	Kadar Sebenarnya	Jumlah obat per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot$ menit)
0	0,000	0,048	0,000	0,000		0,000	0,000
15	3,873	0,084	0,036	0,656	0,000	590,164	83,533
30	5,477	0,12	0,072	1,246	0,004	1124,590	159,178
45	6,708	0,154	0,106	1,803	0,011	1632,459	231,063
60	7,746	0,188	0,140	2,361	0,021	2143,115	303,342
90	9,487	0,199	0,151	2,541	0,034	2317,213	327,985
120	10,954	0,225	0,177	2,967	0,048	2713,525	384,080
180	13,416	0,253	0,205	3,426	0,064	3141,475	444,653
240	15,492	0,285	0,237	3,951	0,083	3630,738	513,905
300	17,321	0,294	0,246	4,098	0,105	3783,279	535,496
360	18,974	0,300	0,252	4,197	0,128	3892,295	550,926

J.3 Tabulasi Hasil Uji Pelepasan FB

- Replikasi 1

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	Abs	Abs (tn-t0)	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster	Kadar Sebenarnya	Jumlah obat per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot$ menit)
0	0,000	0,05	0,000	0,000		0,000	0,000
15	3,873	0,099	0,049	0,869	0,000	781,967	110,682
30	5,477	0,139	0,089	1,525	0,005	1376,475	194,830
45	6,708	0,162	0,112	1,902	0,013	1723,443	243,941
60	7,746	0,226	0,176	2,951	0,024	2677,213	378,940
90	9,487	0,256	0,206	3,443	0,040	3134,590	443,679
120	10,954	0,286	0,236	3,934	0,059	3594,426	508,765

180	13,416	0,31	0,260	4,328	0,081	3968,197	561,670
240	15,492	0,381	0,331	5,492	0,105	5037,377	713,005
300	17,321	0,421	0,371	6,148	0,136	5655,000	800,425
360	18,974	0,419	0,369	6,115	0,170	5656,230	800,599

• Replikasi 2

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	Abs	Abs (tn-t0)	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster	Kadar Sebenarnya	Jumlah obat per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot$ menit)
0	0,000	0,056	0,000	0,000		0,000	0,000
15	3,873	0,101	0,045	0,803	0,000	722,951	102,328
30	5,477	0,142	0,086	1,475	0,004	1331,885	188,519
45	6,708	0,165	0,109	1,852	0,013	1678,607	237,595
60	7,746	0,23	0,174	2,918	0,023	2646,885	374,648
90	9,487	0,259	0,203	3,393	0,039	3089,344	437,274
120	10,954	0,289	0,233	3,885	0,058	3548,934	502,326
180	13,416	0,312	0,256	4,262	0,080	3907,705	553,108
240	15,492	0,393	0,337	5,590	0,103	5124,098	725,279
300	17,321	0,409	0,353	5,852	0,134	5388,115	762,649
360	18,974	0,421	0,365	6,049	0,167	5594,426	791,851

• Replikasi 3

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	Abs	Abs (tn-t0)	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster	Kadar Sebenarnya	Jumlah obat per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot$ menit)
0	0,000	0,053	0,000	0,000		0,000	0,000
15	3,873	0,12	0,067	1,164	0,000	1047,541	148,272
30	5,477	0,137	0,084	1,443	0,006	1304,180	184,597

45	6,708	0,168	0,115	1,951	0,014	1768,770	250,357
60	7,746	0,229	0,176	2,951	0,025	2678,525	379,126
90	9,487	0,255	0,202	3,377	0,042	3076,885	435,511
120	10,954	0,285	0,232	3,869	0,060	3536,393	500,551
180	13,416	0,315	0,262	4,361	0,082	3998,361	565,939
240	15,492	0,386	0,333	5,525	0,106	5067,705	717,297
300	17,321	0,414	0,361	5,984	0,137	5508,443	779,680
360	18,974	0,428	0,375	6,213	0,170	5744,918	813,152

J.4 Tabulasi Hasil Uji Pelepasan FAB

- Replikasi 1

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	Abs	Abs (tn-t0)	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster	Kadar Sebenarnya	Jumlah obat per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot$ menit)
0	0,000	0,021	0,000	0,000		0,000	0,000
15	3,873	0,079	0,058	1,016	0,000	914,754	129,477
30	5,477	0,09	0,069	1,197	0,006	1082,131	153,168
45	6,708	0,111	0,090	1,541	0,012	1397,951	197,870
60	7,746	0,143	0,122	2,066	0,021	1877,787	265,787
90	9,487	0,189	0,168	2,820	0,032	2566,803	363,313
120	10,954	0,207	0,186	3,115	0,048	2846,475	402,898
180	13,416	0,224	0,203	3,393	0,065	3112,869	440,604
240	15,492	0,253	0,232	3,869	0,084	3557,705	503,568
300	17,321	0,271	0,250	4,164	0,106	3842,623	543,896
360	18,974	0,283	0,262	4,361	0,129	4040,492	571,903

- Replikasi 2

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	Abs	Abs (tn-t0)	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster	Kadar Sebenarnya	Jumlah obat per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot$ menit)
0	0,000	0,025	0,000	0,000		0,000	0,000
15	3,873	0,081	0,056	0,984	0,000	885,246	125,300
30	5,477	0,101	0,076	1,311	0,005	1185,246	167,763
45	6,708	0,116	0,091	1,557	0,013	1413,115	200,016
60	7,746	0,149	0,124	2,098	0,021	1907,787	270,034
90	9,487	0,192	0,167	2,803	0,033	2552,705	361,317
120	10,954	0,211	0,186	3,115	0,049	2847,049	402,979
180	13,416	0,227	0,202	3,377	0,066	3098,689	438,597
240	15,492	0,258	0,233	3,885	0,085	3572,951	505,726
300	17,321	0,277	0,252	4,197	0,106	3872,705	548,154
360	18,974	0,286	0,261	4,344	0,130	4026,475	569,919

- Replikasi 3

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	Abs	Abs (tn-t0)	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster	Kadar Sebenarnya	Jumlah obat per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot$ menit)
0	0,000	0,023	0,000	0,000		0,000	0,000
15	3,873	0,082	0,059	1,033	0,000	929,508	131,565
30	5,477	0,095	0,072	1,246	0,006	1126,475	159,445
45	6,708	0,113	0,090	1,541	0,013	1398,279	197,916
60	7,746	0,145	0,122	2,066	0,021	1878,115	265,834
90	9,487	0,194	0,171	2,869	0,033	2611,393	369,624
120	10,954	0,213	0,190	3,180	0,049	2906,066	411,333

180	13,416	0,224	0,201	3,361	0,066	3084,262	436,555
240	15,492	0,255	0,232	3,869	0,085	3558,443	503,672
300	17,321	0,276	0,253	4,213	0,106	3887,623	550,265
360	18,974	0,285	0,262	4,361	0,130	4041,475	572,042

J.5 Contoh Perhitungan Jumlah Obat Terlepas Tiap Satuan Luas

Contoh Pengambilan sampel F1 R1 menit ke-90

Diameter sel difusi = 3 cm

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

$$\text{Serapan } t_{90} = 0,294$$

$$\text{Serapan } t_{90} - t_0 = 0,224$$

$$\begin{aligned} \text{Kadar simvastatin} &= y = 0,061x - 0,004 \\ 0,294 &= 0,061x - 0,004 \\ x &= 3,738 \text{ ppm} \end{aligned}$$

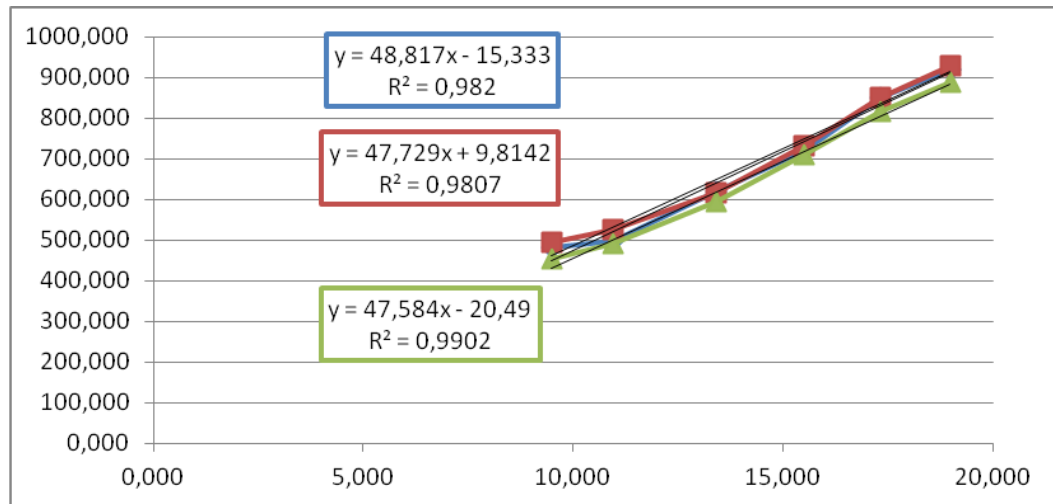
$$\begin{aligned} \text{Koreksi Wurster} &= \frac{V \text{ yang dipipet}}{V \text{ media}} \times C \text{ kumulatif sebelumnya} \\ &= \frac{5 \text{ ml}}{900 \text{ ml}} \times 11,393 \\ &= 0,043 \text{ ppm} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Kadar sebenarnya} &= (\text{Kadar} + \text{Koreksi Wurster}) \times V \text{ media} \\ &= (3,738 \text{ } \mu\text{g/mL} + 0,043 \text{ } \mu\text{g/mL}) \times 900 \text{ ml} \\ &= 3402,213 \text{ } \mu\text{g} \end{aligned}$$

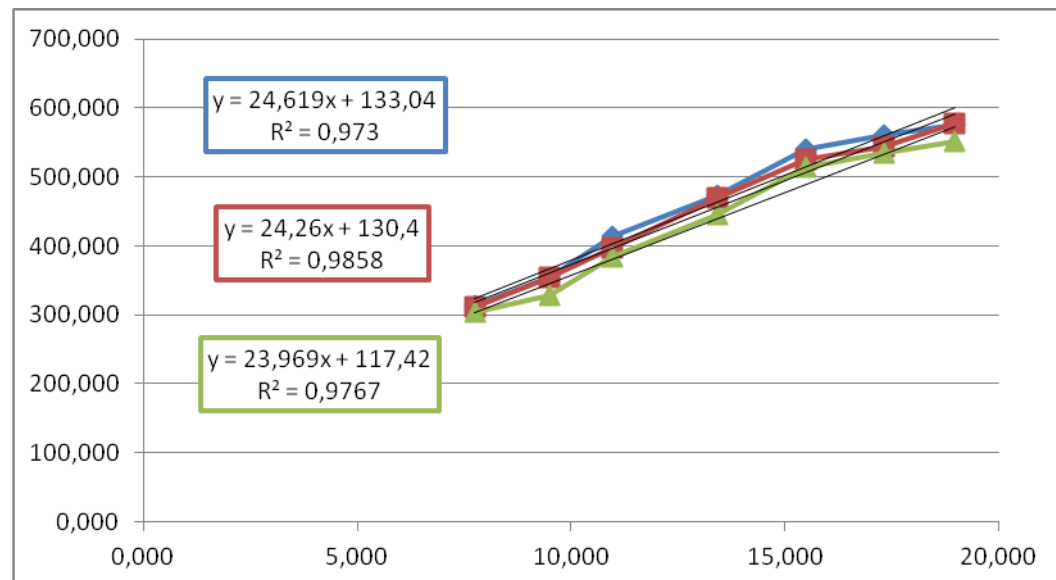
$$\begin{aligned} \text{Jumlah simvastatin per satuan luas} &= \frac{\text{Kadar sebenarnya}}{\text{Luas penampang}} \\ &= \frac{3402,213 \text{ } \mu\text{g}}{7,065 \text{ cm}^2} \\ &= 481,559 \text{ } \mu\text{g/cm}^2 \end{aligned}$$

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

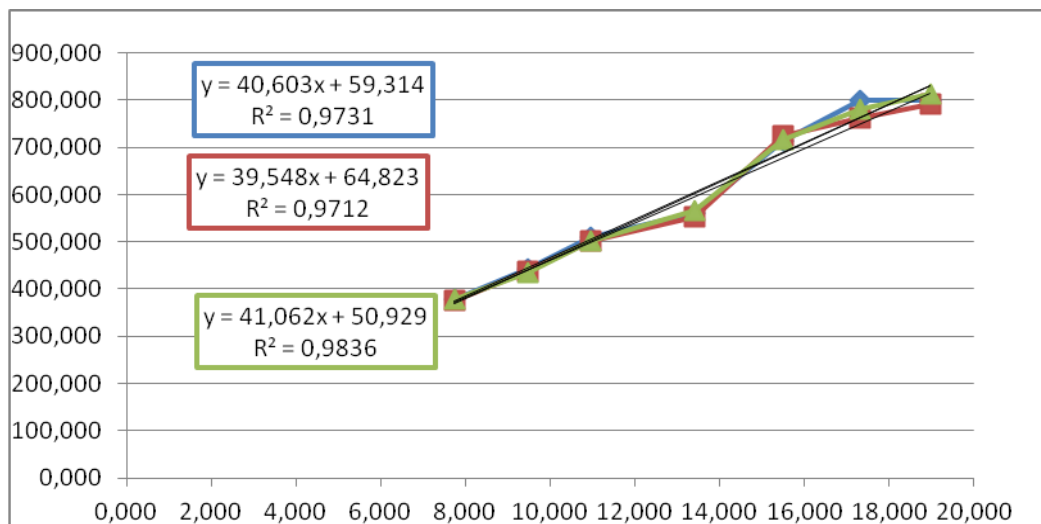
- F1



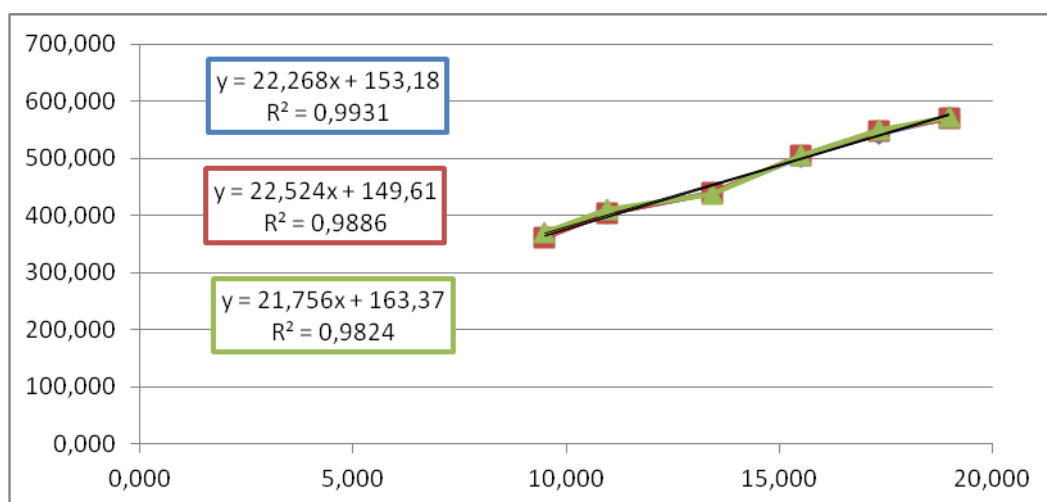
- FA



- FB



- FAB



K. Tabulasi Hasil Perhitungan % Pelepasan *Patch* Simvastatin

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

Jumlah obat tertransportor

Jumlah obat tertransportor (μg)			Rata-rata jumlah obat tertransportor (μg)
R1	R2	R3	
0,000	0,000	0,000	0,000
516,393	678,689	427,869	540,984
1345,492	1272,623	1212,213	1276,776

1825,082	1825,574	1558,279	1736,311
3236,803	3222,541	3012,787	3157,377
3402,213	3491,148	3206,475	3366,612
3524,180	3702,131	3474,918	3567,077
4369,672	4342,049	4187,377	4299,699
5086,967	5177,213	5006,967	5090,383
6014,672	6016,885	5771,967	5934,508
6490,000	6565,984	6275,492	6443,825

Perhitungan kinetika pelepasan

t	\sqrt{t}	ln t	log t	Rata-rata jumlah obat tertransportor	% 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	540,984	5,342	1,675	0,728
30	5,477	3,401	1,477	1276,776	12,608	2,534	1,101
45	6,708	3,807	1,653	1736,311	17,145	2,842	1,234
60	7,746	4,094	1,778	3157,377	31,178	3,439	1,494
90	9,487	4,500	1,954	3366,612	33,244	3,504	1,522
120	10,954	4,787	2,079	3567,077	35,223	3,562	1,547
180	13,416	5,193	2,255	4299,699	42,458	3,748	1,628
240	15,492	5,481	2,380	5090,383	50,265	3,917	1,701
300	17,321	5,704	2,477	5934,508	58,601	4,071	1,768
360	18,974	5,886	2,556	6443,825	63,630	4,153	1,804

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

Jumlah obat tertransportor

Jumlah obat tertransportor (μg)			Rata-rata jumlah obat tertransportor (μg)
R1	R2	R3	
0,000	0,000	0,000	0,000

678,689	619,672	590,164	629,508
1405,410	1257,541	1124,590	1262,514
1723,033	1721,885	1632,459	1692,459
2219,426	2203,525	2143,115	2188,689
2497,213	2495,984	2317,213	2436,803
2924,016	2804,754	2713,525	2814,098
3338,361	3321,721	3141,475	3267,186
3813,934	3708,689	3630,738	3717,787
3967,459	3846,885	3783,279	3865,874
4062,705	4074,262	3892,295	4009,754

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	629,508	6,246	1,832	0,795
30	5,477	3,401	1,477	1262,514	12,526	2,528	1,098
45	6,708	3,807	1,653	1692,459	16,792	2,821	1,225
60	7,746	4,094	1,778	2188,689	21,715	3,078	1,337
90	9,487	4,500	1,954	2436,803	24,177	3,185	1,383
120	10,954	4,787	2,079	2814,098	27,920	3,329	1,446
180	13,416	5,193	2,255	3267,186	32,416	3,479	1,511
240	15,492	5,481	2,380	3717,787	36,886	3,608	1,567
300	17,321	5,704	2,477	3865,874	38,356	3,647	1,584
360	18,974	5,886	2,556	4009,754	39,783	3,683	1,599

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

Jumlah obat tertransport

Jumlah obat tertransport (μg)	Rata-rata jumlah
--	------------------

R1	R2	R3	obat tertranspor (μg)
0,000	0,000	0,000	0,000
781,967	722,951	1047,541	850,820
1376,475	1331,885	1304,180	1337,514
1723,443	1678,607	1768,770	1723,607
2677,213	2646,885	2678,525	2667,541
3134,590	3089,344	3076,885	3100,273
3594,426	3548,934	3536,393	3559,918
3968,197	3907,705	3998,361	3958,087
5037,377	5124,098	5067,705	5076,393
5655,000	5388,115	5508,443	5517,186
5656,230	5594,426	5744,918	5665,191

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	850,820	8,442	2,133161	0,92642
30	5,477	3,401	1,477	1337,514	13,270	2,585529	1,122881
45	6,708	3,807	1,653	1723,607	17,101	2,839135	1,233021
60	7,746	4,094	1,778	2667,541	26,466	3,275873	1,422694
90	9,487	4,500	1,954	3100,273	30,760	3,426206	1,487983
120	10,954	4,787	2,079	3559,918	35,320	3,564454	1,548023
180	13,416	5,193	2,255	3958,087	39,271	3,670477	1,594068
240	15,492	5,481	2,380	5076,393	50,366	3,919317	1,702138
300	17,321	5,704	2,477	5517,186	54,739	4,002584	1,7383
360	18,974	5,886	2,556	5665,191	56,208	4,029057	1,749797

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

Jumlah obat tertransportasi

Jumlah obat tertransportasi (μg)			Rata-rata jumlah obat tertransportasi (μg)
R1	R2	R3	
0,000	0,000	0,000	0,000
914,754	885,246	929,508	909,836
1082,131	1185,246	1126,475	1131,284
1397,951	1413,115	1398,279	1403,115
1877,787	1907,787	1878,115	1887,896
2566,803	2552,705	2611,393	2576,967
2846,475	2847,049	2906,066	2866,530
3112,869	3098,689	3084,262	3098,607
3557,705	3572,951	3558,443	3563,033
3842,623	3872,705	3887,623	3867,650
4040,492	4026,475	4041,475	4036,148

Perhitungan kinetika pelepasan

t	\sqrt{t}	$\ln t$	$\log t$	Rata-rata jumlah obat tertransportasi	% 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	909,836	8,984	2,195	0,953
30	5,477	3,401	1,477	1131,284	11,171	2,413	1,048
45	6,708	3,807	1,653	1403,115	13,855	2,629	1,142
60	7,746	4,094	1,778	1887,896	18,642	2,925	1,270
90	9,487	4,500	1,954	2576,967	25,447	3,236	1,405
120	10,954	4,787	2,079	2866,530	28,306	3,343	1,452
180	13,416	5,193	2,255	3098,607	30,597	3,421	1,486
240	15,492	5,481	2,380	3563,033	35,183	3,560	1,546
300	17,321	5,704	2,477	3867,650	38,191	3,643	1,582

360	18,974	5,886	2,556	4036,148	39,855	3,685	1,600
-----	--------	-------	-------	----------	--------	-------	-------

L. Perhitungan Efek Faktor

L.1 Perhitungan Efek Faktor % *Moisture Content*

Formula	Faktor (A)	Faktor (B)	Faktor (A&B)	Respon Moisture Content
F1	-1	-1	+1	0,45
FA	+1	-1	-1	0,35
FB	-1	+1	-1	0,65
FAB	+1	+1	+1	0,55

$$\text{Efek faktor A} = \frac{0,35 + 0,55}{2} - \frac{0,45 + 0,65}{2} = -0,1$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{0,65 + 0,55}{2} - \frac{0,45 + 0,35}{2} = 0,2$$

$$\text{Efek interaksi faktor A dan B} = \frac{0,45 + 0,55}{2} - \frac{0,35 + 0,65}{2} = 0$$

L.2 Perhitungan Efek Faktor *Flux Pelepasan*

Formula	Faktor (A)	Faktor (B)	Faktor (A&B)	Respon fluks
F1	-1	-1	+1	48,04
FA	+1	-1	-1	24,28
FB	-1	+1	-1	40,40
FAB	+1	+1	+1	22,65

$$\text{Efek faktor A} = \frac{24,28 + 22,65}{2} - \frac{48,04 + 40,40}{2} = -20,755$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{40,40 + 22,65}{2} - \frac{48,04 + 24,28}{2} = -4,635$$

$$\text{Efek interaksi faktor A dan B} = \frac{48,04 + 22,65}{2} - \frac{24,28 + 40,40}{2}$$

= +3,005

M. Penentuan Formula Optimum

ANOVA for selected factorial model

Response 1: Moisture content

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value
Model	0,1500	3	0,0500	4,44	0,0407 significant
A-EC	0,0300	1	0,0300	2,67	0,1411
B-Kitosan	0,1200	1	0,1200	10,67	0,0114
AB	2,776E-17	1	2,776E-17	2,467E-15	1,0000
Pure Error	0,0900	8	0,0112		
Cor Total	0,2400	11			

Factor coding is **Coded**.

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

The **Model F-value** of 4,44 implies the model is significant. There is only a 4,07% 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 B is a significant model term. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Fit Statistics

Std. Dev.	0,1061	R²	0,6250
Mean	0,5000	Adjusted R²	0,4844
C.V. %	21,21	Predicted R²	0,1562
		Adeq Precision	4,8990

The **Predicted R²** of 0,1562 is not as close to the **Adjusted R²** of 0,4844 as one might normally expect; i.e. the difference is more than 0.2. This may indicate a large block effect or a possible problem with your model and/or data. Things to consider are model reduction, response transformation, outliers, etc. All empirical models should be tested by doing confirmation runs.

Adeq Precision measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 4,899 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Model Comparison Statistics

PRESS	0,2025
-2 Log Likelihood	-24,66
BIC	-14,72
AICc	-10,95

Coefficients in Terms of Coded Factors

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	0,5000	1	0,0306	0,4294	0,5706	
A-EC	-0,0500	1	0,0306	-0,1206	0,0206	1,0000
B-Kitosan	0,1000	1	0,0306	0,0294	0,1706	1,0000
AB	0,0000	1	0,0306	-0,0706	0,0706	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

$$\begin{aligned} \text{Moisture content} = & \\ & +0,5000 \\ & -0,0500 A \\ & +0,1000 B \\ & +0,0000 AB \end{aligned}$$

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

$$\begin{aligned} \text{Moisture content} = & \\ & -0,650000 \\ & -0,010000 EC \end{aligned}$$

$$+0,020000 \text{ Kitosan}$$

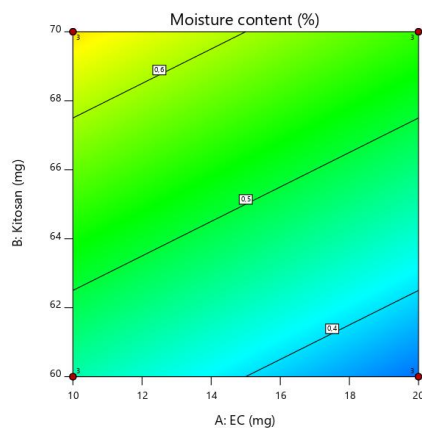
$$+3,20494\text{E-}19 \text{ EC} * \text{Kitosan}$$

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
Trial Version
Factor Coding: Actual

Moisture content (%)
● Design Points
0,3 0,75

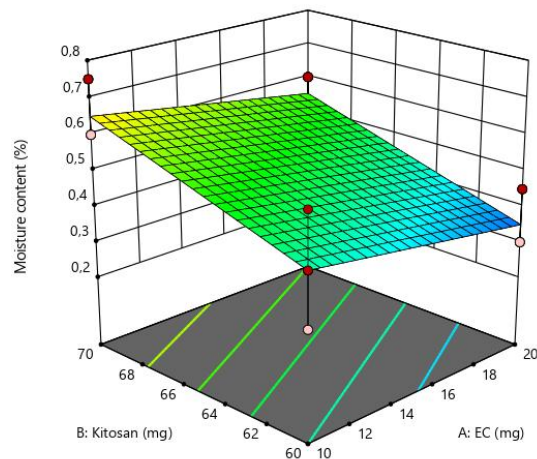
X1 = A: EC
X2 = B: Kitosan



Design-Expert® Software
Trial Version
Factor Coding: Actual

Moisture content (%)
● Design points above predicted value
○ Design points below predicted value
0,3 0,75

X1 = A: EC
X2 = B: Kitosan



ANOVA for selected factorial model

Response 2: Flux

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value
Model	1383,85	3	461,28	1338,09	< 0.0001 significant
A-EC	1292,31	1	1292,31	3748,72	< 0.0001

B-Kitosan	64,45	1	64,45	186,96 < 0.0001
AB	27,09	1	27,09	78,58 < 0.0001
Pure Error	2,76	8	0,3447	
Cor Total	1386,61	11		

Factor coding is **Coded**.

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

The **Model F-value** of 1338,09 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

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

Fit Statistics

Std. Dev.	0,5871	R²	0,9980
Mean	33,85	Adjusted R²	0,9973
C.V. %	1,73	Predicted R²	0,9955
		Adeq Precision	74,9000

The **Predicted R²** of 0,9955 is in reasonable agreement with the **Adjusted R²** of 0,9973; 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 74,900 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Model Comparison Statistics

PRESS	6,21
-2 Log Likelihood	16,41
BIC	26,35
AICc	30,12

Coefficients in Terms of Coded Factors

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	33,85	1	0,1695	33,45	34,24	

A-EC	-10,38	1	0,1695	-10,77	-9,99	1,0000
B- Kitosan	-2,32	1	0,1695	-2,71	-1,93	1,0000
AB	1,50	1	0,1695	1,11	1,89	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

$$\begin{aligned} \text{Flux} &= \\ &+33,85 \\ &-10,38 A \\ &-2,32 B \\ &+1,50 AB \end{aligned}$$

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

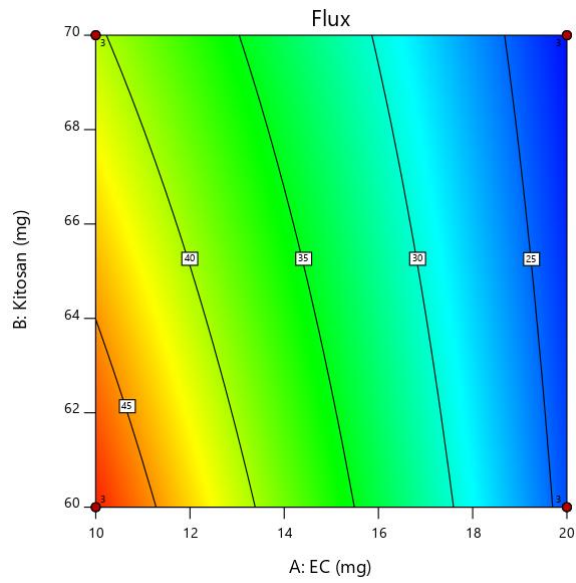
$$\begin{aligned} \text{Flux} &= \\ &+153,70333 \\ &-5,98200 \text{ EC} \\ &-1,36500 \text{ Kitosan} \\ &+0,060100 \text{ EC} * \text{ Kitosan} \end{aligned}$$

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
 Trial Version
 Factor Coding: Actual

Flux
 ● Design Points
 22,27 48,82

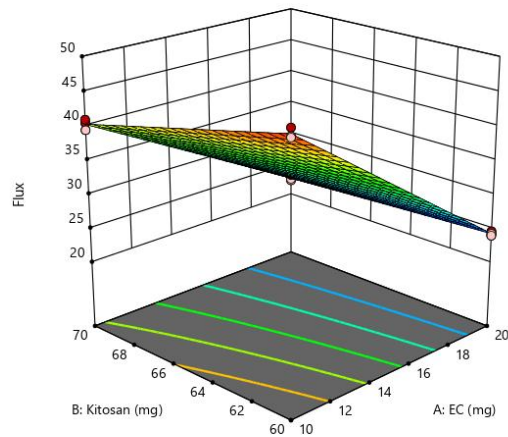
X1 = A: EC
 X2 = B: Kitosan



Design-Expert® Software
 Trial Version
 Factor Coding: Actual

Flux
 ● Design points above predicted value
 ○ Design points below predicted value
 22,27 48,82

X1 = A: EC
 X2 = B: Kitosan



Constraints

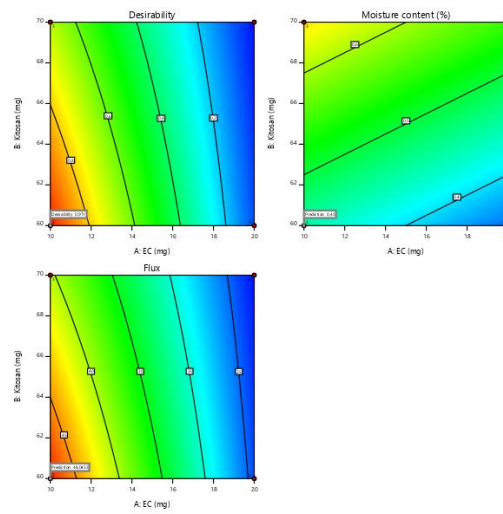
Name	Goal	Lower Limit	Upper Limit	Lower Weight	Upper Weight	Importance
A:EC	is in range	10	20	1	1	3
B:Kitosan	is in range	60	70	1	1	3
Moisture content	is in range	0	10	1	1	3
Flux	maximize	22,27	48,82	1	1	3

Solutions

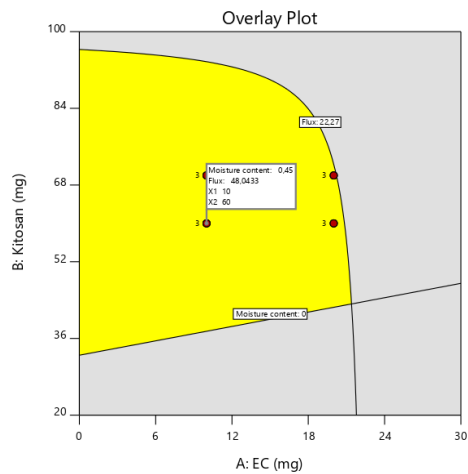
5 Solutions found

Number	EC	Kitosan	Moisture content	Flux	Desirability
1	10,000	60,000	0,450	48,043	0,971 Selected
2	10,056	60,000	0,449	47,910	0,966
3	10,125	60,000	0,449	47,747	0,960
4	10,000	61,772	0,485	46,689	0,920
5	10,000	62,313	0,496	46,276	0,904

Design-Expert® Software
 Trial Version
 Factor Coding: Actual
 All Responses
 ● Design Points
 0,000 1,000
 X1 = A: EC
 X2 = B: Kitosan



Design-Expert® Software
 Trial Version
 Factor Coding: Actual
 Overlay Plot
 Moisture content
 Flux
 ● Design Points
 X1 = A: EC
 X2 = B: Kitosan



N. Data Statistik SPSS

N.1 Data Statistik pH Permukaan *Patch*

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
pH	.231	12	.078	.895	12	.137

Test of Homogeneity of Variances

pH

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.874	3	8	.494

ANOVA

pH

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.117	3	.039	97.243	.000
Within Groups	.003	8	.000		
Total	.120	11			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: pH

LSD

(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
F1	FA	-.25000*	.01633	.000	-.2877	-.2123
	FB	-.03333	.01633	.076	-.0710	.0043
	FAB	-.14667*	.01633	.000	-.1843	-.1090
FA	F1	.25000*	.01633	.000	.2123	.2877

	FB	.21667 [*]	.01633	.000	.1790	.2543
	FAB	.10333 [*]	.01633	.000	.0657	.1410
FB	F1	.03333	.01633	.076	-.0043	.0710
	FA	-.21667 [*]	.01633	.000	-.2543	-.1790
	FAB	-.11333 [*]	.01633	.000	-.1510	-.0757
FAB	F1	.14667 [*]	.01633	.000	.1090	.1843
	FA	-.10333 [*]	.01633	.000	-.1410	-.0657
	FB	.11333 [*]	.01633	.000	.0757	.1510

N.2 Data Statistik Keseragaman Bobot

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
bobot	.147	12	.200 [*]	.944	12	.553

Test of Homogeneity of Variances

bobot

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3.111	3	8	.089

ANOVA

bobot

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3919.089	3	1306.363	72.035	.000
Within Groups	145.080	8	18.135		
Total	4064.169	11			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: bobot

LSD

(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
F1	FA	-13.5000*	3.4771	.005	-21.518	-5.482
	FB	-27.5667*	3.4771	.000	-35.585	-19.549
	FAB	-48.8333*	3.4771	.000	-56.851	-40.815
FA	F1	13.5000*	3.4771	.005	5.482	21.518
	FB	-14.0667*	3.4771	.004	-22.085	-6.049
	FAB	-35.3333*	3.4771	.000	-43.351	-27.315
FB	F1	27.5667*	3.4771	.000	19.549	35.585
	FA	14.0667*	3.4771	.004	6.049	22.085
	FAB	-21.2667*	3.4771	.000	-29.285	-13.249
FAB	F1	48.8333*	3.4771	.000	40.815	56.851
	FA	35.3333*	3.4771	.000	27.315	43.351
	FB	21.2667*	3.4771	.000	13.249	29.285

N.3 Data Statistik Ketebalan *Patch*

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
ketebalan	.199	12	.200*	.909	12	.205

Test of Homogeneity of Variances

ketebalan

Levene Statistic	df1	df2	Sig.

.267	3	8	.848
------	---	---	------

ANOVA

ketebalan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.005	3	.002	25.667	.000
Within Groups	.001	8	.000		
Total	.006	11			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: ketebalan

LSD

(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
F1	FA	-.01667*	.00667	.037	-.0320	-.0013
	FB	-.02000*	.00667	.017	-.0354	-.0046
	FAB	-.05667*	.00667	.000	-.0720	-.0413
FA	F1	.01667*	.00667	.037	.0013	.0320
	FB	-.00333	.00667	.631	-.0187	.0120
	FAB	-.04000*	.00667	.000	-.0554	-.0246
FB	F1	.02000*	.00667	.017	.0046	.0354
	FA	.00333	.00667	.631	-.0120	.0187
	FAB	-.03667*	.00667	.001	-.0520	-.0213
FAB	F1	.05667*	.00667	.000	.0413	.0720
	FA	.04000*	.00667	.000	.0246	.0554
	FB	.03667*	.00667	.001	.0213	.0520

N.3 Data Statistik Keseragaman Kadar *Patch*

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
kadar	.184	12	.200 [*]	.921	12	.292

Test of Homogeneity of Variances

kadar

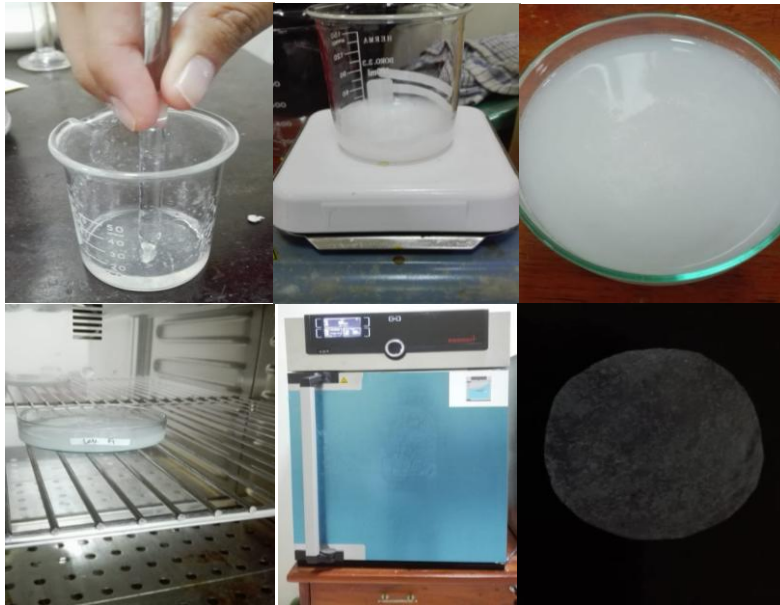
Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.137	3	8	.174

O. Dokumentasi

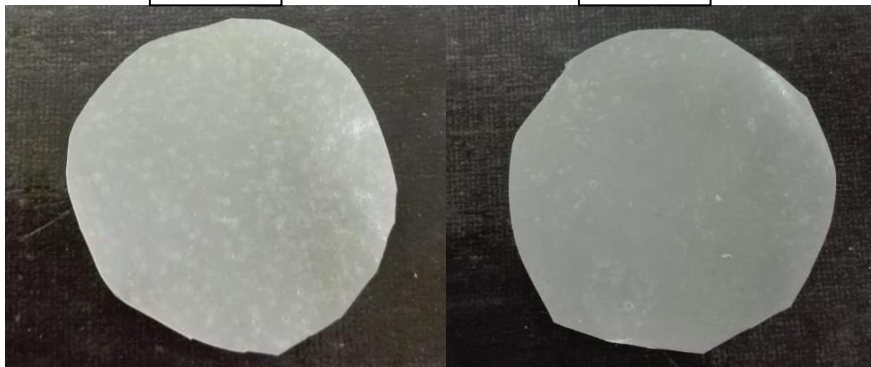
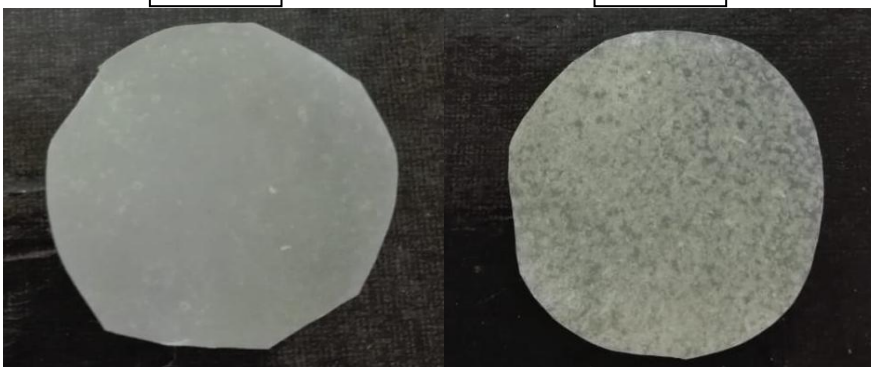
O.1 Dispersi Padat



O.2 Pembuatan Patch Simvastatin



O.3 Organoleptis Patch Simvastatin

F1**FA****FB****FAB**

O.4 Pengujian Ketahanan Lipat



O.5 Pengujian pH permukaan



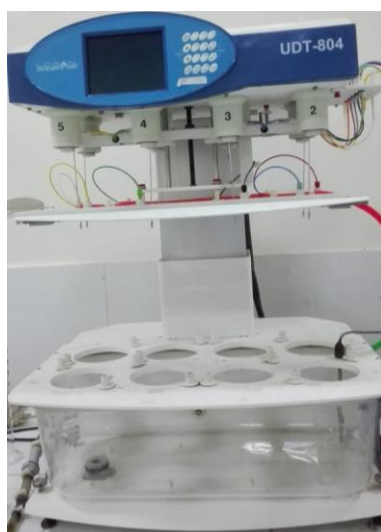
O.6 Pengujian Ketebalan Patch



O.7 Pengujian Keseragaman Bobot



O.8 Alat Uji Disolusi



O.9 Alat Spektrofotometer UV-Vis



O.10. Certificate of Analysis Simvastatin

SHANGYU JINGXIN PHARMACEUTICAL CO., LTD

CERTIFICATE OF ANALYSIS
Simvastatin

D-QA542-F05-R10

Batch No:	DK40-1702221	Analysis Serial No:	DK40-1702221-01
Package Size:	25 kg/Drum	Batch Size:	125.00 kg
Issuing Date:	03 Mar 2017	Manufacturing Date:	22 Feb 2017
Source:	516 Workshop	Expiry period:	21 Feb 2020
		Quality Specification:	USP 39

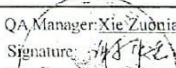
Items	Specification	Results
CHARACTERS		
Appearance	White to off-white powder	Off-white powder
Solubility	Freely soluble in chloroform, in methanol, and in alcohol; sparingly soluble on propylene glycol; very slightly soluble in hexane; practically insoluble in water.	Complies
IDENTIFICATION		
IR	The spectrum obtained from sample corresponds to that of the Simvastatin RS.	Complies
HPLC	The retention time of the major peak in the chromatogram of the Assay preparation corresponds to that in the chromatogram of the Standard preparation, as obtained in the Assay.	Complies
Specific rotation	+285°~+298°	+290.3°
Loss on drying	Not more than 0.5%	0.05%
Residue on ignition	Not more than 0.1%	0.02%
Heavy metals	Not more than 0.002%	Less than 0.002%
Chromatographic purity		
Simvastatin hydroxyacid	Not more than 0.4%	0.03%
Epilovastatin and Lovastatin	Not more than 1.0%	0.14%
Methylene simvastatin	Not more than 0.4%	0.07%
Acetyl simvastatin	Not more than 0.4%	0.11%
Anhydro simvastatin	Not more than 0.4%	0.03%
Simvastatin dimer	Not more than 0.4%	0.11%
Any other individual impurity	Not more than 0.1%	0.05%
Total impurities other than lovastatin and epilovastatin	Not more than 1.0%	0.40%
Residual solvents		
Ethanol	Not more than 500ppm	514ppm
Dichloromethane	Not more than 600ppm	Not found
ASSAY (on the dried basis)	98.0%~102.0% of $C_{27}H_{46}O_5$	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 Jiqwen QA Manager: Xie Zuonian

Signature:  Date: 2017. 3. 22

Address: No. 31 Weisan Road, Hangzhou Bay Shangyu Economic and Technological Development Area, Shangyu, Zhejiang Province, China-312369 Tel: 0086-575-82728550 Fax: 0086-575-82728551