



**OPTIMASI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA DAN
POLIVINIL PIROLIDON DALAM SEDIAAN
BUCCAL FILM SALBUTAMOL SULFAT**

SKRIPSI

Oleh

Tya Uswatun Hasanah

NIM 142210101046

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2018



**OPTIMASI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA DAN
POLIVINIL PIROLIDON DALAM SEDIAAN
BUCCAL FILM SALBUTAMOL SULFAT**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan Pendidikan Strata Satu Fakultas Farmasi
dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh

Tya Uswatun Hasanah

NIM 142210101046

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2018

PERSEMBAHAN

Skripsi ini penulis persembahkan untuk:

1. Allah SWT yang selalu memberikan rahmat dan karunia-Nya kepada setiap hamba-Nya yang mau berusaha dan selalu berada di jalan-Nya.
2. Orang tua penulis, Ayahanda Paimin dan Ibunda Titik Aminah tercinta, yang telah membesarkan dan membimbing penulis dengan penuh kasih sayang, serta selalu mendoakan, menasehati dan memberi semangat untuk selalu berjuang mewujudkan keinginan dan cita-cita penulis.
3. Adik Ocha Amanda Syaharani dan Adik Alvis Carlen Rahmaddani, terimakasih untuk dukungan semangat dan doa yang selalu diberikan.
4. Ibu Lusia Oktora RKS, S.F., M.Sc., Apt. dan Bapak Viddy Agustian R., S. Farm., M.Sc., Apt. yang telah berkenan membimbing penulis hingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
5. Guru-guru penulis sejak TK sampai SMA, dosen dan segenap civitas akademika Universitas Jember khususnya Fakultas Farmasi, yang telah menjadi tempat menimba ilmu dan membimbing dengan penuh kesabaran
6. Teman-teman seperjuangan dan almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember

MOTO

Maka nikmat Tuhanmu yang manakah yang kamu dustakan?

(Q.S Ar-Rahman : 13)

Sesungguhnya Allah beserta orang-orang yang sabar

(Q.S Al Anfaal : 46)

Sesungguhnya Allah tidak merubah keadaan suatu kaum sehingga mereka merubah keadaan yang ada pada diri mereka sendiri

(Q.S Ar-Ra'd : 11)

La tahzan, Innallaha ma'ana

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Tya Uswatun Hasanah

NIM : 142210101046

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa dan Polivinil Pirolidon dalam Sediaan *Buccal film* Salbutamol Sulfat” adalah benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi manapun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

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

Jember, 9 Juli 2018

Yang menyatakan,

Tya Uswatun Hasanah

142210101046

SKRIPSI

**OPTIMASI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA DAN
POLIVINIL PIROLIDON DALAM SEDIAAN
BUCCAL FILM SALBUTAMOL SULFAT**

Oleh

Tya Uswatun Hasanah

NIM 142210101046

Pembimbing:

Dosen Pembimbing Utama : Lusia Oktora R.K.S, S.F., M.Sc., Apt

Dosen Pembimbing Anggota : Viddy Agustian R, S.Farm., M.Sc., Apt.

PENGESAHAN

Skripsi berjudul "Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa dan Polivinil Pirolidon dalam Sediaan *Buccal film* Salbutamol Sulfat" karya Tya Uswatun Hasanah telah diuji dan disahkan pada :


hari, tanggal : 23 Juli 2018


tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,



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

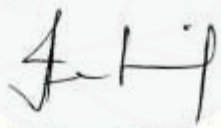

Viddy Agustian R, S.Farm., M.Sc., Apt.
NIP. 198608302009121007

Tim Penguji

Dosen Penguji I,

Dosen Penguji II,



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


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

Mengesahkan,

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember




Lestivo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm.
NIP. 197604142002122001

RINGKASAN

Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa dan Polivinil Piroolidon dalam Sediaan *Buccal film* Salbutamol Sulfat; Tya Uswatun Hasanah, 142210101046; 2018; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Asma merupakan gangguan inflamasi kronik yang terjadi pada saluran pernafasan dimana banyak sel yang berperan seperti sel *mast*, eosinofil, limfosit-T, makrofag, neutrofil, dan sel epitel (Kelly & Christine, 2008). Kementerian Kesehatan RI menyatakan bahwa prevalensi asma di Indonesia pada tahun 2013 sebesar 4,5% dan provinsi yang memiliki prevalensi tertinggi yaitu Sulawesi Tengah sebesar 7,8% (Kemenkes RI, 2015). Salah satu terapi farmakologi yang digunakan dalam serangan asma yaitu golongan *short acting beta agonist* (SABA) seperti salbutamol sulfat (SS).

SS jarang digunakan secara per-oral dan biasanya digunakan secara inhalasi. Penggunaan secara per-oral memiliki kelemahan yaitu obat akan mengalami first pass metabolisme di hati dan juga degradasi usus besar sehingga menyebabkan bioavailabilitas obat hanya 50% (Vasantha *et al.*, 2011). Penggunaan secara inhalasi juga memiliki kekurangan salah satunya diperlukan cara penggunaan yang khusus dan sebagian besar pasien tidak dapat menggunakan inhaler dengan benar, sehingga memungkinkan untuk terjadinya kesalahan penggunaan inhaler pada pasien (NACA, 2008). Masalah tersebut dapat diatasi dengan pemberian salbutamol sulfat melalui rute lain yaitu sistem penghantaran *buccal*.

Buccal merupakan salah satu sistem penghantaran obat secara sistemik melalui mukosa *buccal* atau lapisan pipi. Kelebihan dari rute *buccal* yaitu dapat meningkatkan bioavailabilitas obat karena obat tidak terdegradasi dalam saluran cerna, tidak mengalami *first pass metabolisme*, onset obat cepat, dapat digunakan untuk obat dengan waktu paruh dan rentang terapi yang pendek, dan dapat mengurangi frekuensi pemberian obat. Sediaan *buccal mucoadhesive* memiliki beberapa bentuk seperti tablet, *patch*, gel, salep, dan *film*. *Buccal film* lebih disukai daripada bentuk *buccal* tablet karena faktor fleksibilitas dan kenyamanan dalam

penggunaan. Bentuk *film* memiliki waktu tinggal yang relatif lebih lama dibandingkan bentuk gel yang lebih mudah hilang karena saliva (Semalty *et al.*, 2008).

Faktor yang mempengaruhi efektifitas sediaan film yaitu *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive*, dan waktu tinggal sediaan. Ketiga faktor tersebut dipengaruhi oleh polimer yang digunakan. *Buccal film* memerlukan polimer yang bersifat *mucoadhesive* dan memiliki sifat mekanik yang baik (kuat dan lentur). Pada penelitian ini digunakan kombinasi polimer HPMC dan PVP dalam sediaan *buccal film* salbutamol sulfat. Pemilihan penggunaan polimer tersebut menghasilkan *swelling index* yang baik dan juga memberikan kekuatan *mucoadhesive* yang tinggi (Patel *et al.*, 2015). Kemudian dilakukan evaluasi yang meliputi organoleptis, keseragaman bobot, keseragaman ketebalan *film*, ketahanan lipat, pH permukaan, penentuan *recovery* salbutamol sulfat dalam sediaan, uji *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive*, dan waktu tinggal sediaan secara *in vitro*.

Hasil pengujian *swelling index* menunjukkan nilai FAB>FB>F1>FA dengan nilai *swelling index* berturut-turut yaitu 3,798; 3,699; 2,966; dan 2,829. Hasil kekuatan *mucoadhesive* menunjukkan nilai kekuatan FAB>FB>F1>FA dengan nilai kekuatan *mucoadhesive* berturut-turut yaitu 29,366 gram; 24,5 gram; 13,566 gram; dan 12,466 gram. Hasil dari pengujian waktu tinggal *in vitro* didapatkan hasil yaitu FA>FAB>FB>F1 dengan nilai waktu berturut-turut yaitu 302 menit; 285,666 menit; 232,666 menit; dan 186,333 menit. Hasil dari pengujian *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive*, dan waktu tinggal *in vitro* ini kemudian dianalisis dengan menggunakan *software design expert* versi 10. Hasil yang ditunjukkan dari analisis menggunakan *software design expert* ini yaitu terdapat 6 solusi dengan formula terpilih FAB sebagai formula optimum. Formula optimum FAB ini kemudian diuji FTIR dan diuji pelepasan. Hasil uji FTIR menunjukkan bahwa tidak ada interaksi antara polimer dan bahan aktif dalam sediaan *buccal film* salbutamol sulfat. Hasil uji pelepasan menunjukkan bahwa *film* salbutamol sulfat telah terlepas dari sediaan sekitar 89,126% setelah waktu ke 300 menit.

PRAKATA

Syukur Alhamdulillah penulis ucapkan ke hadirat Allah SWT atas segala limpahan rahmat, hidayah dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa dan Polivinil Piroolidon dalam Sediaan *Buccal film* Salbutamol Sulfat”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) di Fakultas Farmasi Universitas Jember.

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

1. Orang tua tercinta yang telah memberikan waktu, tenaga, dan doa untuk kebaikan dan kebahagiaan penulis, Bapak Paimin dan Ibu Titik Aminah. Terima kasih untuk segalanya, terima kasih karena telah menjadi bagian terindah yang Allah berikan untuk kehidupan penulis;
2. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember;
3. Ibu Endah Puspitasari, S.Farm., M.Sc., Apt selaku Dosen Pembimbing Akademik atas arahan, motivasi, dan bimbingan selama menempuh studi di Fakultas Farmasi Universitas Jember.
4. Ibu Lusya Oktora R. K. S, S.Farm., Apt selaku Dosen Pembimbing Utama dan Bapak Viddy Agustian Rosyidi, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Anggota atas kesabarannya dalam memberikan bimbingan dan arahan, meluangkan waktu dan pikiran serta perhatian selama penyusunan skripsi ini sehingga dapat terselesaikan dengan baik;
5. Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji I dan Ibu Lidya Ameliana, S.Farm., Apt., M.Sc. selaku Dosen Penguji II yang telah memberikan kritik dan saran untuk kemajuan skripsi ini.
6. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu yang bermanfaat kepada penulis serta staf karyawan yang telah

membantu dan memudahkan penulis selama studi S1 di Fakultas Farmasi Universitas Jember

7. Ibu Solihatus Sallamah, Mbak Titin Nur Farida, Ibu Wayan, dan Mbak Hani, selaku teknisi Laboratorium Farmasetikan dan Kimia Fakultas Farmasi yang telah membantu kelancaran dalam proses penelitian penulis.
8. Keluarga besar Bapak Selim dan Bapak Remun tercinta, serta adik-adik terhebat yaitu Ocha Amanda Syaharani dan Alvis Carlen Rahmaddani yang selalu memberikan semangat dan dukungan untuk meraih cita-cita dan keberhasilan.
9. Sahabat terbaik “Bidadari Surga”, Mas’uliyatul Hukmuyah, Frisda Savira Kusuma, Hildawati Ilham, Lisa Nurul Priskasari, dan Nadia Rosi Nurhaliza. Terima kasih telah menjadi warna dalam kehidupan penulis, terima kasih karena selalu mengingatkan dalam kebaikan dan membawa pada jalan Allah.
10. Sahabat sekaligus *partner* terbaik dalam tim “*Buccal film*”, Cahyanti Dyah Ayu Shinta Dewi, Virginia Sekar Ayu, dan Devi Ayu Aprilia. Terima kasih atas kerja sama dan dukungannya selama ini.
11. Sahabat terbaik dan teman seperjuangan “Kencur”, Ayu Respati, Dwi Ayu, Agus, Ain, Putu, Ari, Liya, Della, Fajar, Joppy, Rafli, Rizka, Rizki, Sheila, Yogi, dan Zahra. Terima kasih atas segala tawa, motivasi, dan semangat yang telah kalian berikan selama ini.
12. Teman-teman seperjuangan di laboratorium Farmasetika: Vivi, Disti, Alfita, Ratih, Dani, Desy Diana, Intan Putri, Vinsensia, Desy Ayu, Desy wulandari, Devi Ayu Larasati, Anjar Rira, Novita Tansha, Tiara IK, Taradhita, Audila, Huuril Maula, Feni Puspita, Mbak Nia dan Indah Setyowati yang memberikan canda tawa dan meramaikan suasana selama penelitian.
13. Keluarga PHARMAGEN, terima kasih atas kebersamaannya dan seluruh kenangan terbaik selama perkuliahan yang tak bisa terlupakan.

14. Keluarga besar BEMF dan LPMF Lingkar yang telah mengajarkan berbagai *soft skill*, memberikan pengalaman organisasi dengan keseruan dan keceriaan kepada penulis.
15. Keluarga KKN 57 Desa Kupang yang telah mengajarkan banyak sekali hal baru dalam kehidupan penulis. Terima kasih juga atas keceriaan dan dukungan yang selama ini diberikan.
16. Sahabat *One Day One Juz* dan keluarga FKDI. Terima kasih telah membantu memancarkan cahaya hati yang masih sering meredup karena kurangnya iman.
17. Teman-teman kos yang telah menjadi saudara dan keluarga terdekat, Mbak Nila Lutfiatul, Jihan, Heni, dan Nila. Terima kasih atas keceriaan dan semangat yang selalu kalian ciptakan;
18. Sahabat terbaikku Novia Nurfadila yang selalu memberikan semangat dan selalu mengingatkan dalam kebaikan.
19. Teman-teman sekolah dari taman kanak-kanak hingga SMA
20. Guru-guru sejak bersekolah di SDN Ternyang 03, SMPN 2 Sumberpucung, dan SMAN 1 Kapanjen. Terima kasih atas segala ilmu yang kalian ajarkan pada penulis;
21. Seluruh civitas akademika dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Hanya ucapan terima kasih dan doa yang dapat penulis sampaikan atas semua kebaikan dan dukungan yang telah diberikan. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca dan pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi farmasi.

Jember, 9 Juli 2018

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN.....	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN.....	vi
HALAMAN PENGESAHAN.....	Error! Bookmark not defined.
RINGKASAN	vii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR GAMBAR.....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Tinjauan Membran Mukosa Mulut	4
2.1.1 Struktur Membran Mukosa Mulut.....	4
2.1.2 Saliva dan Mukus	4
2.2 Sistem Penghantaran Obat <i>Buccal</i>.....	5
2.2.1 Karakteristik Ideal Sistem <i>Buccal Mucoadhesive</i>	7
2.2.2 Keuntungan Penghantaran Obat Secara <i>Buccal</i>	7
2.2.3 Kerugian dan Keterbatasan Penghantaran Obat Secara <i>Buccal</i>	7
2.2.4 Syarat Obat untuk Sistem Penghantaran Obat secara <i>Buccal</i>	8

2.3 Mucoadhesive	8
2.3.1 Sistem <i>Bioadhesive</i>	8
2.3.2 Mekanisme <i>Mucoadhesive</i>	9
2.4 Metode Pembuatan <i>Film</i>	10
2.5 Tinjauan Bahan Penelitian.....	10
2.5.1 Salbutamol Sulfat.....	10
2.5.2 Polivinil Piroolidon (PVP).....	11
2.5.3 Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC)	12
2.6 Metode Desain Faktorial	13
BAB 3. METODE PENELITIAN.....	15
3.1 Rancangan Penelitian	15
3.2 Alat dan Bahan.....	15
3.2.1 Alat	15
3.2.2 Bahan	15
3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	15
3.4 Prosedur Penelitian.....	17
3.4.1 Formulasi	17
3.4.2 Pembuatan <i>Buccal film</i> Salbutamol Sulfat	18
3.4.3 Evaluasi Sediaan <i>Buccal film</i> Salbutamol Sulfat.....	19
3.5 Analisis Data.....	22
3.6 Karakterisasi	23
3.6.1 <i>Fourier Transform Infra Red</i> (FTIR)	23
3.6.2 Uji Pelepasan Salbutamol Sulfat <i>In Vitro</i>	24
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	25
4.1 Pembuatan Sediaan <i>Buccal film</i> Salbutamol Sulfat	25
4.2 Evaluasi Hasil Sediaan <i>Buccal film</i> Salbutamol Sulfat	25
4.2.1 Pengujian Organoleptis <i>Buccal film</i> Salbutamol Sulfat.....	25
4.2.2 Pengujian Keseragaman Ketebalan <i>Buccal film</i> Salbutamol Sulfat ..	27

4.2.3 Pengujian Keseragaman Bobot <i>Buccal film</i> Salbutamol Sulfat.....	28
4.2.4 Pengujian Ketahanan Lipat <i>Buccal film</i> Salbutamol Sulfat.....	29
4.2.5 Pengujian pH Permukaan <i>Buccal film</i> Salbutamol Sulfat	29
4.2.6 Pengujian <i>Swelling index Buccal film</i> Salbutamol Sulfat.....	30
4.2.7 Penentuan Kadar Salbutamol Sulfat dalam Sediaan <i>Buccal film</i>	33
4.2.8 Pengujian Kekuatan <i>Mucoadhesive Buccal film</i> Salbutamol Sulfat..	36
4.2.9 Pengujian Waktu Tinggal <i>Buccal film</i> In vitro	39
4.2.10 Hasil Optimasi	41
4.2.11 Pengujian FTIR Formula Optimum <i>Buccal film</i> Salbutamol Sulfat	42
4.2.12 Pengujian Pelepasan <i>Buccal film</i> Salbutamol Sulfat	44
BAB 5. PENUTUP.....	46
5.1 Kesimpulan.....	46
5.2 Saran	46
DAFTAR PUSTAKA	47
LAMPIRAN.....	50

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Rancangan percobaan desain faktorial dengan dua faktor dan dua <i>level</i> ..	14
Tabel 3.1 Susunan <i>level</i> faktor berdasarkan desain faktorial.....	17
Tabel 4.1 Komposisi HPMC dan PVP untuk satu <i>film</i> berdasarkan metode desain faktorial	25
Tabel 4.2 Hasil Pengujian Organoleptis Sediaan <i>Buccal film</i>	26
Tabel 4.3 Hasil Pengujian Keseragaman Ketebalan <i>Buccal film</i>	27
Tabel 4.4 Hasil pengujian Keseragaman Bobot <i>Buccal film</i> Salbutamol Sulfat.....	28
Tabel 4.5 Hasil Pengujian Ketahanan Lipat.....	29
Tabel 4.6 Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Film</i>	30
Tabel 4.7 Hasil Pengujian <i>Swelling index Buccal film</i>	31
Tabel 4.8 Hasil Perhitungan Efek Masing-masing Faktor dan Interaksinya pada Respon <i>Swelling Index</i>	32
Tabel 4.9 Hasil Pengujian % <i>Recovery</i> Salbutamol Sulfat dalam <i>Film</i>	35
Tabel 4.10 Hasil Pengujian kekuatan <i>mucoadhesive buccal film</i>	36
Tabel 4.11 Hasil perhitungan Efek Masing-masing Faktor dan Interaksinya pada respon Kekuatan <i>Mucoadhesive</i>	38
Tabel 4.12 Hasil Pengujian Waktu Tinggal <i>In Vitro Buccal film</i>	39
Tabel 4.13 Hasil perhitungan Efek Masing-masing Faktor dan Interaksinya pada Respon Waktu Tinggal.....	40
Tabel 4.14 Solusi yang ditawarkan desain faktorial	42
Tabel 4.15 Hasil pengujian FTIR salbutamol sulfat murni, HPMC, PVP, dan formula optimum <i>film</i> salbutamol sulfat.....	43

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur Kimia Salbutamol Sulfat	11
Gambar 2.2 Struktur Kimia PVP	12
Gambar 2.3 Struktur Kimia HPMC	13
Gambar 3.1 Skema Langkah Kerja Penelitian	16
Gambar 4.2 <i>Buccal film</i> Salbutamol Sulfat.....	27
Gambar 4.3 <i>Contour plot</i> respon <i>swelling index</i>	32
Gambar 4.4 Kurva Penetapan Panjang Gelombang Maksimum dalam Larutan	33
Gambar 4.5 Kurva Baku Salbutamol Sulfat dalam Larutan Dapar Fosfat pH 6,8.....	34
Gambar 4.6 <i>Contour plot</i> respon kekuatan <i>mucoadhesive</i>	38
Gambar 4.7 <i>Contour plot</i> respon waktu tinggal.....	40
Gambar 4.8 <i>Overlay plot</i> penentuan daerah optimum formula.....	41
Gambar 4.9 Spektra salbutamol sulfat, HPMC, PVP, dan formula optimum <i>buccal film</i> salbutamol sulfat	43
Gambar 4.10 Kurva Pelepasan Salbutamol Sulfat	45

DAFTAR LAMPIRAN

A. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Ketebalan <i>Film</i>	50
B. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot <i>Film</i>	51
C. Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Film</i>	51
D. Tabulasi Hasil Pengujian <i>Swelling Index</i>	51
E. Tabulasi Hasil Serapan Salbutamol Sulfat dalam Dapar Fosfat pH 6,8 pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum.....	62
F. Hasil Perhitungan Kurva Baku	63
G. Tabulasi Hasil Penentuan Kadar Salbutamol Sulfat dalam Sediaan <i>Buccal</i> <i>film</i> Salbutamol Sulfat.....	63
H. Hasil Uji Kekuatan <i>Mucoadhesive Buccal</i> Film Salbutamol Sulfat	67
I. Tabulasi Hasil Pengujian Waktu Tinggal <i>Buccal film</i> Salbutamol Sulfat	73
J. Analisa Data Menggunakan <i>Design Expert 10.0.0 versi trial</i>	78
K. Hasil FTIR Formula Optimum <i>Buccal film</i> Salbutamol Sulfat	79
L. Tabulasi Hasil Uji Pelepasan <i>Film</i>	82
M. Hasil ANOVA.....	84
N. Dokumentasi	89
O. Sertifikat Analisis Salbutamol Sulfat.....	92

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Asma merupakan gangguan inflamasi kronik yang terjadi pada saluran pernafasan dimana banyak sel yang berperan seperti sel mast, eosinofil, limfosit-T, makrofag, neutrofil, dan sel epitel (Kelly & Christine, 2008). WHO memperkirakan bahwa ada 383.000 kematian akibat asma pada tahun 2015 di seluruh dunia. Kementerian Kesehatan RI menyatakan bahwa prevalensi asma di Indonesia pada tahun 2013 sebesar 4,5% dan provinsi yang memiliki prevalensi tertinggi yaitu Sulawesi Tengah sebesar 7,8% (Kemenkes RI, 2015). Salah satu terapi farmakologi yang digunakan dalam serangan asma yaitu golongan *short acting beta agonist* (SABA) seperti salbutamol sulfat (SS).

SS merupakan obat golongan agonis β -2 adrenergik yang mempunyai aksi cepat dan memiliki $t_{1/2}$ sekitar 4 sampai 6 jam (Bendas & Tadros, 2007). SS mengalami *first pass metabolism* di hati dan juga degradasi di usus besar sehingga menyebabkan bioavailabilitas obat hanya 40% ketika digunakan secara per-oral (Vasanth et al., 2011). Obat ini jarang digunakan secara per-oral dan biasanya digunakan secara inhalasi menggunakan alat *inhaler* atau *nebulizer*. Penggunaan secara inhalasi memiliki beberapa kelemahan seperti memerlukan cara penggunaan yang khusus dan sebagian besar pasien tidak dapat menggunakan inhaler dengan benar, sehingga memungkinkan untuk terjadinya kesalahan penggunaan inhaler pada pasien (NACA, 2008). Beberapa kekurangan yang ada pada penggunaan secara oral dan inhalasi tersebut dapat diatasi dengan penggantian rute pemberian obat, salah satunya adalah rute transmukosal (Singh et al., 2010). Contoh rute transmukosal yaitu sistem penghantaran *sublingual* dan *buccal*.

Pada penelitian ini dipilih sistem penghantaran obat *buccal*. *Buccal* merupakan salah satu sistem penghantaran obat secara sistemik melalui mukosa *buccal* atau lapisan pipi. Salbutamol sulfat sendiri sesuai jika dibuat sistem

penghantaran obat *buccal* karena bersifat hidrofilik, memiliki berat molekul 337,387 g/mol, dan diabsorpsi dengan difusi pasif. Kelebihan dari rute *buccal* yaitu dapat meningkatkan bioavailabilitas obat karena obat tidak terdegradasi dalam saluran cerna, tidak mengalami *first pass metabolism*, onset obat cepat, dapat digunakan untuk obat dengan waktu paruh dan rentang terapi yang pendek, dan dapat mengurangi frekuensi pemberian obat. Sediaan *buccal mucoadhesive* memiliki beberapa bentuk seperti tablet, *patch*, gel, salep, dan *film*. *Buccal film* lebih disukai daripada bentuk *buccal* tablet karena faktor fleksibilitas dan kenyamanan dalam penggunaan. Bentuk *film* memiliki waktu tinggal yang relatif lebih lama dibandingkan bentuk gel yang lebih mudah hilang karena saliva (Semalty *et al.*, 2008).

Polimer merupakan komponen penting dalam pembuatan *film* karena merupakan salah satu bagian pembentuk *film*. Polimer yang bersifat *mucoadhesive*, kuat, dan lentur dapat digunakan untuk menghasilkan *buccal film* yang baik.

Polimer yang biasanya digunakan dalam pembuatan *buccal film* adalah hidroksipropil metilselulosa (HPMC), natrium karboksimetil selulosa (CMC-Na), polivinil pirolidon (PVP), kitosan, *carbomer* dan gelatin (Rao *et al.*, 2013). Pada penelitian ini digunakan polimer yaitu HPMC dan PVP. HPMC dipilih karena berfungsi sebagai polimer yang memiliki sifat *mucoadhesive* tinggi (Patel *et al.*, 2015). PVP berfungsi sebagai polimer yang dapat mengontrol pelepasan zat aktif, meningkatkan elastisitas, mempunyai sifat *mucoadhesive* dan dapat membentuk lapisan *film* (Patel *et al.*, 2007). Kombinasi HPMC dan PVP dipilih karena pada penelitian sebelumnya, kombinasi keduanya menunjukkan hasil *swelling index* yang bagus (Patel *et al.*, 2015).

Pembuatan sediaan dilakukan dengan metode *solvent casting* yaitu dengan cara mencampur bahan aktif dan polimer dengan pelarut yang sesuai, dimana metode ini merupakan metode yang lebih mudah dan efisien. Selanjutnya dilakukan evaluasi sediaan meliputi pengamatan organoleptis, ketahanan lipat, keseragaman ketebalan,

keseragaman bobot, pH permukaan, penetapan kadar SS, *swelling index*, FTIR, kekuatan dan waktu tinggal *mucoadhesive in vitro*.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh HPMC dan PVP sebagai basis *buccal film* terhadap kekuatan *mucoadhesive*, *swelling index*, dan waktu tinggal *mucoadhesive in vitro* salbutamol sulfat ?
2. Berapakah komposisi optimum kombinasi polimer HPMC dan PVP pada sediaan *buccal film* salbutamol sulfat dengan rancangan formula desain faktorial ?
3. Bagaimana karakteristik formula optimum *buccal film* yang dihasilkan berdasarkan uji FTIR dan pelepasan salbutamol sulfat ?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh HPMC dan PVP sebagai basis *buccal film* terhadap kekuatan *mucoadhesive*, *swelling index*, dan waktu tinggal *mucoadhesive in vitro* salbutamol sulfat.
2. Mengetahui komposisi optimum kombinasi polimer HPMC dan PVP pada sediaan *buccal film* salbutamol sulfat dengan rancangan formula desain faktorial.
3. Mengetahui karakteristik formula optimum *buccal film* yang dihasilkan berdasarkan uji FTIR dan pelepasan salbutamol sulfat.

1.4 Manfaat Penelitian

Dari hasil penelitian ini diharapkan data ilmiah yang diperoleh mengenai komposisi optimum HPMC dan PVP dalam sediaan *buccal film* salbutamol sulfat dapat digunakan sebagai dasar pengembangan formulasi *buccal film* salbutamol sulfat selanjutnya.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Membran Mukosa Mulut

2.1.1 Struktur Membran Mukosa Mulut

Lapisan rongga mulut disebut sebagai mukosa oral termasuk mukosa *buccal*, *sublingual*, gingiva, palatal dan labial. *Buccal*, *sublingual* dan jaringan mukosa pada permukaan ventral lidah terhitung sekitar 60% dari luas permukaan mukosa mulut. Kuarter atas hingga sepertiga dari mukosa mulut merupakan sel. Fungsi utama dari epitel oral adalah untuk melindungi jaringan dari agen yang berpotensi berbahaya dalam mulut. Di bawah epitel adalah membran basal, lamina propia dan submukosa (Patel *et al.*, 2011).

Tiga jenis mukosa mulut yang dapat ditemukan di rongga mulut yaitu *masticatory mucosa*, *specialized mucosa*, dan *lining mucosa*. *Specialized mucosa* dapat ditemukan di permukaan dorsal lidah, *masticatory mucosa* dapat ditemukan di permukaan atas mulut dan ginggiva (gusi), sedangkan *lining mucosa* dapat ditemukan di mukosa *buccal* dan daerah *sublingual*. *Lining mucosa* terdiri dari sekitar 60%, *masticatory* terdiri dari 25%, dan *specialiced mucosa* terdiri dari sekitar 15% dari total luas permukaan mukosa mulut manusia dewasa (Patel *et al.*, 2011).

2.1.2 Saliva dan Mukus

Permukaan mukosa memiliki lapisan saliva yang diperkirakan setebal 70 μm , yang bertindak sebagai lapisan yang tidak distorsi. Dalam saliva ada *mucin* dengan berat molekul tinggi bernama MG1 yang dapat mengikat permukaan mukosa mulut sehingga menjaga dari hidrasi, memberikan pelumasan, sebagai molekul pelindung seperti imunoglobulin sekretorik dan membatasi perlekatan mikroorganisme. Saliva dan mukus saliva berkontribusi pada sifat penghalang mukosa mulut (Singh & Deep, 2013).

Kelenjar saliva utama terdiri dari lobulus sel yang mengeluarkan air saliva, parotid yang melalui saluran saliva dekat gigi atas, submandibular di bawah lidah,

dan sublingual yang melalui banyak duktus di dasar mulut. Selain kelenjar-kelenjar tersebut, ada 600–1000 kelenjar kecil yang disebut kelenjar ludah kecil yang terletak di bibir, daerah pipi bagian dalam (mukosa pipi), dan secara ekstensif di lapisan mulut dan tenggorokan lainnya. Saliva memiliki beberapa peran penting yaitu untuk membasahi mulut, memulai pencernaan, melindungi gigi dari pembusukan, mengendalikan flora bakteri dari rongga mulut, melakukan mineralisasi perbaikan gigi baru dan lesi enamare berbahaya karena saliva tinggi kalsium, melindungi gigi dan membentuk pelikel pelindung (Singh & Deep, 2013).

Sel-sel epitel mukosa *buccal* dikelilingi oleh substansi dasar interseluler yang disebut *mucus* dengan ketebalan bervariasi mulai dari 40 μm sampai 300 μm . Meskipun kelenjar sublingual dan kelenjar *mucus* kecil hanya berkontribusi sekitar 10% dari semua saliva, tetapi keduanya menghasilkan sebagian besar saliva yang memiliki peran penting dalam menjaga lapisan *mucin* di mukosa mulut. Saliva efektif bertindak sebagai pelumas yang memungkinkan sel untuk bergerak relatif satu sama lain dan berperan dalam adhesi sistem penghantaran obat mukoadhesif.

Mucus terutama terdiri dari musin dan garam anorganik yang tersuspensi dalam air. Mucus merupakan golongan protein glikosilasi, terdiri dari rantai oligosakarida yang melekat pada inti protein. Lapisan gula pada *mucin* memiliki kemampuan menahan air yang cukup besar sehingga membuatnya tahan terhadap proteolisis, yang merupakan faktor penting dalam menjaga penghalang mukosa (Singh & Deep, 2013).

2.2 Sistem Penghantaran Obat *Buccal*

Penghantaran obat melalui *buccal* merupakan sistem penghantaran obat melalui membran mukosa ke sirkulasi sistemik dengan menempatkan obat di antara pipi bagian dalam dan gusi (Singh & Deep, 2013). Absorpsi obat *buccal* terjadi melalui difusi pasif dari bagian yang tidak terionisasi. Proses tersebut diatur berdasarkan gradien konsentrasi melalui ruang antar sel epitel. Mekanisme utama yang terjadi yaitu bagian obat non-ionik akan melintasi membran lipid dari rongga *buccal*. Mukosa bucal disebut sebagai penghalang lipoidal pada jalur obat-obatan,

semakin banyak molekul obat lipofilik maka akan semakin mudah diserap (Rao *et al.*, 2013).

Rongga mulut adalah lingkungan yang kompleks untuk pengiriman obat karena ada banyak faktor yang mengurangi konsentrasi penyerapan. Faktor yang mempengaruhi penyerapan *buccal* yaitu;

1. Faktor Membran:

Faktor ini melibatkan tingkat keratinisasi, luas permukaan yang tersedia untuk penyerapan, lapisan *mucus* pelikel saliva, lipid interselular epitel, membran basal dan lamina propria. Selain itu, ketebalan membran absorptif, suplai darah /drainase limfa, pembaharuan sel dan kandungan enzim juga akan mempengaruhi kurangnya laju dan jumlah obat yang masuk ke dalam sirkulasi sistemik.

2. Faktor Lingkungan

a. Saliva

Lapisan tipis dari lapisan saliva di sepanjang lapisan mukosa *buccal* dan disebut pelikel atau *film* saliva. Ketebalan *film* saliva adalah 0,07-0,10 mm. Ketebalan, komposisi dan gerakan *film* ini mempengaruhi tingkat penyerapan *buccal*.

b. Kelenjar ludah

Kelenjar saliva minor yang terletak di epitel-epitel atau bagian dalam mukosa *buccal*. Akan mengeluarkan mukus secara terus menerus di permukaan mukosa *buccal*. *Mucus* membantu untuk mempertahankan bentuk sediaan mukoadhesif, sebagai penghalang untuk penetrasi obat.

c. Gerakan jaringan *buccal*

Daerah *buccal* di rongga mulut menunjukkan gerakan kurang aktif. Polimer mukoadhesif harus ditambahkan untuk menjaga bentuk sediaan pada daerah *buccal* pada waktu yang lama agar bisa menahan gerakan jaringan selama berbicara, makan, minum, atau aktivitas rongga mulut lainnya (Rao *et al.*, 2013).

2.2.1 Karakteristik Ideal Sistem *Buccal Mucoadhesive*

Karakteristik ideal sistem penghantaran *buccal mucoadhesive* yaitu;

- a. Dapat menempel pada mukosa dengan kekuatan yang baik
- b. Dapat melepaskan obat secara terkontrol.
- c. Dapat memfasilitasi kecepatan dan tingkat penyerapan obat.
- d. Dapat diterima dengan baik oleh pasien.
- e. Tidak mengganggu fungsi normal organ seperti berbicara, makan, dan minum.
- f. Dapat melakukan pelepasan obat menuju mukosa.
- g. Tidak menyebabkan perkembangan infeksi sekunder seperti karies gigi
- h. Memiliki keamanan yang luas baik secara lokal maupun sistemik (Singh & Deep, 2013).

2.2.2 Keuntungan Penghantaran Obat Secara *Buccal*

Keuntungan penghantaran obat secara *buccal* adalah sebagai berikut :

- a. Obat mudah diberikan dan terapi dalam keadaan darurat dapat terfasilitasi.
- b. Pelepasan obat untuk jangka waktu yang lama.
- c. Dapat digunakan pada pasien dalam keadaan tidak sadar atau trauma.
- d. Tidak mengalami *first pass metabolism* sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat.
- e. Obat yang tidak stabil dalam lingkungan asam lambung dapat diberikan melalui *buccal* .
- f. Penyerapan obat oleh difusi pasif.
- g. Bentuk fisik dan ukuran yang fleksibel
- h. Tingkat penyerapan dimaksimalkan karena kontak dekat dengan membran penyerap (Rao *et al.*, 2013).

2.2.3 Kerugian dan Keterbatasan Penghantaran Obat Secara *Buccal*

Kerugian dan keterbatasan penghantaran obat secara *buccal* adalah sebagai berikut :

- a. Obat-obatan yang tidak stabil pada pH *buccal* tidak dapat digunakan.
- b. Obat-obatan yang memiliki rasa pahit, rasa dan bau yang tidak enak, dapat mengiritasi mukosa tidak bisa digunakan dengan rute ini.
- c. Hanya obat dengan dosis kecil yang bisa digunakan.
- d. Hanya obat-obatan dengan penyerapan difusi pasif yang dapat digunakan dengan rute ini.
- e. Makan dan minum menjadi terbatas (Rao *et al.*, 2013).

2.2.4 Syarat Obat untuk Sistem Penghantaran Obat secara *Buccal*

Kriteria obat yang ideal dalam sistem penghantaran obat *buccal* adalah sebagai berikut :

- a) Bobot molekul obat antara 200-500 Da.
- b) Obat bersifat lipofilik atau hidrofilik.
- c) Obat stabil pada pH *buccal* (5,6-7).
- d) Obat memiliki rasa enak dan tidak berbau.
- e) Obat diabsorpsi dengan difusi pasif (Sharatchandra, 2011).

2.3 *Mucoadhesive*

2.3.1 Sistem *Bioadhesive*

Bioadhesive didefinisikan sebagai suatu zat yang mampu berinteraksi dengan bahan biologis dan mempertahankan atau dapat menempel dalam waktu yang lama. *Bioadhesive* diklasifikasikan menjadi tiga jenis yaitu;

- a. Bioadhesi antara lapisan biologis tanpa adanya bahan buatan yang terlibat. Contohnya adalah difusi sel dan agregasi sel.
- b. Bioadhesi yang dapat diwakili oleh sel adhesi ke berbagai zat termasuk logam, kayu dan bahan sintesis lainnya.
- c. Adhesi substansi buatan pada substrat biologis seperti adhesi polimer pada kulit atau jaringan lunak lainnya (Rao *et al.*, 2013).

Karakteristik ideal polimer *bioadhesive* untuk penghantaran *buccal* diantaranya (Rao *et al.*, 2013) :

- a. Polimer dan produk degradasinya tidak beracun saat diserap dari lapisan *mucus*.
- b. Harus menempel secara cepat di permukaan yang lembab
- c. Polimer tidak boleh terurai dari bentuk sediaan selama penyimpanan
- d. Polimer harus mudah didapatkan dan ekonomis.
- e. Harus dapat dan mudah bercampur dengan bahan obat.

2.3.2 Mekanisme *Mucoadhesive*

Mekanisme pembentukan ikatan *bioadhesive* tidak sepenuhnya diketahui, namun proses yang menggambarkan pembentukan ikatan *bioadhesive* digambarkan dalam tiga tahapan yaitu (Alexander *et al.*, 2011);

1. Pembasahan dan *swelling*, terjadi ketika polimer menyebar di atas permukaan substrat biologis atau membran mukosa untuk mengembangkan kontak dengan substrat. Hal ini dapat dengan mudah dicapai, misalnya dengan menempatkan formulasi *bioadhesive* seperti tablet atau pasta di dalam rongga mulut atau vagina. *Bioadhesive* dapat melekat atau terikat pada jaringan biologis dengan bantuan tegangan permukaan dan gaya yang ada di tempat adsorpsi atau kontak. *Swelling* pada polimer terjadi karena komponen di dalam polimer memiliki afinitas untuk air.
2. Permukaan membran mukosa terdiri dari polimer dengan berat molekul tinggi yang dikenal sebagai glikoprotein. Dalam langkah ini terjadi interdifusi dan interpenetrasi antara rantai polimer mukoadhesif dan jaringan gel mukosa menciptakan area kontak yang besar. Kekuatan ikatan ini tergantung pada tingkat penetrasi antara dua kelompok polimer.
3. Pada tahap ini, terjadi pembentukan ikatan kimia yang lemah serta ikatan sekunder antara molekul rantai polimer musin. Jenis ikatan yang terbentuk antar rantai yaitu ikatan primer seperti ikatan kovalen dan interaksi sekunder yang lebih lemah seperti ikatan van der Waals dan ikatan hidrogen.

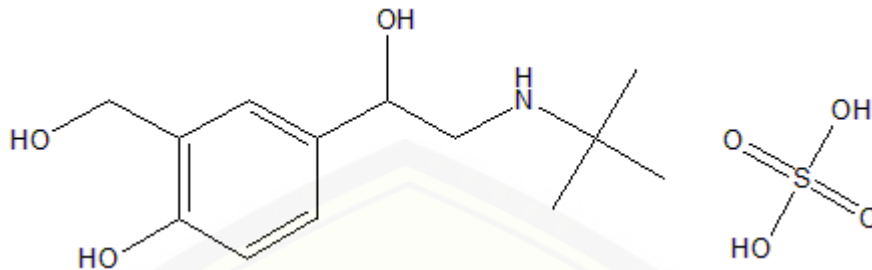
2.4 Metode Pembuatan *Film*

Ada beberapa metode pembuatan *film* yaitu *solvent casting*, *hot melt extrusion*, *solid dispersion extrusion*, dan *rolling method*. Pada penelitian ini metode yang digunakan adalah *solvent casting*. Metode *solvent casting* merupakan metode pembuatan *film* yang paling banyak digunakan karena proses yang mudah dan juga biaya yang rendah. *Solvent casting* sendiri terdiri dari beberapa proses yaitu persiapan larutan, *deareation* (penghilangan gelembung) larutan, memasukkan larutan ke dalam cetakan, pengeringan larutan dan pemotongan sesuai dengan bentuk serta ukuran yang sesuai dengan dosis obat. Selama proses pembuatan *film*, yang harus diperhatikan adalah sifat reologi larutan atau suspensi, gelembung udara, keseragaman kandungan obat, residu pelarut yang mungkin tersisa pada sediaan akhir (Morales & McConville, 2011).

2.5 Tinjauan Bahan Penelitian

2.5.1 Salbutamol Sulfat

Salbutamol sulfat merupakan obat golongan agonis β -2 adrenergik kerja pendek yang digunakan sebagai agen bronkodilator untuk mengobati asma. Salbutamol sulfat memiliki nama kimia USP yaitu garam α' -[(*tert-butylamino*)methyl]-4-hydroxy-m-xylene- α,α' -diol sulfat. Salbutamol sulfat memiliki berat molekul 337,387 g/mol dengan rumus molekul $C_{13}H_{21}NO_3 \cdot H_2SO_4$. Salbutamol sulfat berbentuk serbuk putih, mudah larut dalam air dan sedikit larut dalam etanol (Sweetman, 2009). Struktur kimia salbutamol sulfat dapat dilihat pada Gambar 2.1.



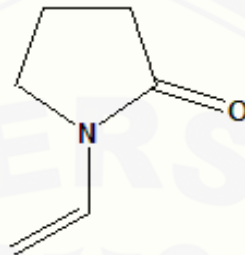
Gambar 2.1 Struktur Kimia Salbutamol Sulfat

Mekanisme kerja dari salbutamol sulfat sama seperti salbutamol yaitu merangsang reseptor β_2 -adrenergik di paru-paru, sehingga mengaktifkan enzim *adenylyl cyclase* yang mengkatalisis konversi ATP ke *siklik-3',5'-adenosin monofosfat* (cAMP). Kemudian konsentrasi cAMP akan meningkat dan dapat mengendurkan otot polos bronkus, meredakan bronkospasme, dan mengurangi pelepasan sel inflamasi, terutama dari sel mast. Efek samping dari obat ini adalah gugup, tremor, sakit kepala, insomnia, kelemahan, pusing, mual muntah, kantuk, gelisah, kardiovaskular, diare, takikardia, palpitasi, kram otot, mual, dan lain-lain (Lacy *et al.*, 2009).

2.5.2 Polivinil Pirolidon (PVP)

Polivinil pirolidon (PVP) memiliki nama lain yaitu povidon dan merupakan polimer sintetis golongan *1-vinyl-2-pyrrolydinone*. PVP berbentuk serbuk berwarna putih hingga putih krem, tidak berbau, tidak berasa, higroskopis, memiliki sifat viskositas seperti larutan air, memiliki densiti (*bulk*) 0,29-0,39 g/cm³, densiti (*tapped*) 0,39-0,54 g/cm³ dan titik leleh 150°C. PVP mudah larut dalam asam, kloroform, etanol (95%), keton, metanol, dan air tetapi praktis tidak larut dalam eter, hidrokarbon, dan minyak mineral. Struktur kimia dari PVP dapat dilihat pada Gambar 2.2.

PVP berfungsi sebagai disintegran, *dissolution enhancer*, *suspending agent* dan pengikat tablet. PVP juga digunakan sebagai pelarut dalam formulasi sediaan oral dan parenteral. PVP juga terbukti dapat meningkatkan pemecahan obat-obat yang sulit larut dalam bentuk sediaan padat (Rowe *et al.*, 2009).

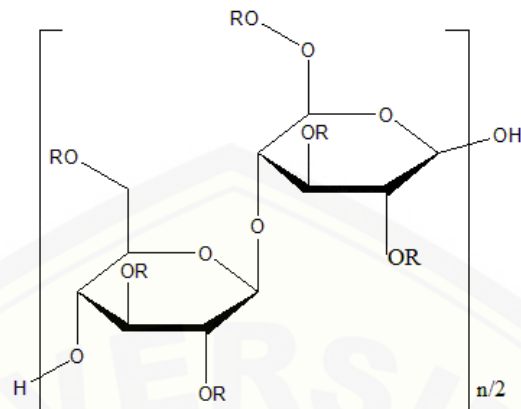


Gambar 2.2 Struktur Kimia PVP

2.5.3 Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC)

Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC) memiliki nama lain yaitu *hypromellose*, *hypromellosem*, *methocel*, dan lain-lain. HPMC memiliki bentuk seperti serbuk *fibrosa*/granula yang tidak berbau dan hambar, putih atau krem dengan nilai pH = 5,0-8,0 untuk larutan berair 2% b/b, densitas (*bulk*) 0,341 g/cm³, densitas (*tapped*) 0,557 g/cm³, titik lebur 190-200°C. HPMC larut dalam air membentuk larutan koloid yang kental, tidak larut dalam air panas, kloroform, etanol (95%), dan eter, namun dapat larut dalam campuran etanol dan diklorometana, campuran metanol dan diklorometana, dan campuran air dan alkohol. Struktur kimia HPMC dapat dilihat pada Gambar 2.3.

HPMC dalam formulasi sediaan farmasi memiliki banyak fungsi diantaranya sebagai; bahan *bioadhesive*, agen pelapis, agen pelepasan terkontrol, agen pendispersi, penambah pelarutan, bahan pengemulsi, *stabilizer* emulsi, agen pelepasan diperpanjang, agen pembentuk *film*, agen pembentuk granulasi, agen pelepasan termodifikasi, *mucoadhesive*, agen penstabil, agen peningkatan viskositas, dan lain-lain (Rowe *et al.*, 2009).



Gambar 2.3 Struktur Kimia HPMC

2.6 Metode Desain Faktorial

Desain faktorial merupakan aplikasi persamaan regresi untuk memberikan model hubungan antara variabel respon dengan satu atau lebih variabel bebas. Model yang diperoleh dari analisis berupa persamaan matematika. Desain faktorial dua *level* berarti ada dua faktor (misal A dan B) yang masing-masing faktor diuji pada dua *level* yang berbeda, yaitu *level* rendah dan *level* tinggi. Desain dari suatu percobaan dapat dilakukan dengan desain faktorial untuk mengetahui faktor yang dominan berpengaruh secara signifikan terhadap suatu respon (Bolton & Bon, 2004).

Desain faktorial dapat digunakan untuk menentukan optimasi dari campuran dua bahan dengan menggunakan rumus :

$$Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_{12}X_1X_2 \dots\dots\dots (1)$$

Dengan :

Y = respon hasil yang diamati

X₁ = *level* bagian A

X₂ = *level* bagian B

b₀, b₁, b₂, b₁₂ = koefisien, dapat dihitung dari hasil percobaan

Respon yang ingin diukur harus dapat dikuantifikasi. Rancangan percobaan desain faktorial dengan dua faktor dan dua *level* dapat dilihat pada Tabel 2.1

Tabel 2.1 Rancangan percobaan desain faktorial dengan dua faktor dan dua *level*

Formula	A (Faktor I)	B (Faktor II)
(1)	- 1	- 1
A	+ 1	- 1
B	- 1	+ 1
AB	+ 1	+ 1

(-) = *level* rendah

(+) = *level* tinggi

Desain faktorial memiliki beberapa keuntungan, diantaranya adalah memiliki efisiensi yang maksimum untuk memperkirakan efek yang dominan dalam menentukan respon, memungkinkan untuk mengidentifikasi efek masing-masing faktor maupun efek interaksi antar faktor, dan dapat mengurangi jumlah penelitian jika dibandingkan dengan meneliti dua efek faktor secara terpisah (Bolton & Bon, 2004).

BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang akan dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratorik. Tahapan penelitian meliputi : (1) perancangan optimasi formula dengan jumlah polimer HPMC dan PVP sebagai variabel bebas; (2) preparasi *buccal film* salbutamol sulfat sesuai dengan rancangan formula; (3) pengamatan sifat fisika kimia (organoleptis, keseragaman bobot, ketebalan, ketahanan lipat, pH permukaan), penentuan kadar salbutamol sulfat, *swelling index*, dan kekuatan *mucoadhesive*; (4) penentuan formula optimum desain faktorial; dan (5) karakterisasi formula optimum.

3.2 Alat dan Bahan

3.2.1 Alat

Spektrofotometer FT-IR *Alpha Bruker*, *TAXT plus Texture Analyzer*, spektrofotometer (*Genesys 10S UV-Vis*, *Thermo Scientific*, USA), pH meter (*Elmetron CP-502*), alat uji disolusi tipe dayung (*Logan*), oven (*Memmert*, Germany), timbangan analitik (*AdventurerTM Ohaus*, USA), hot plate, desikator (*Normax*), mortir, stamper, mikrometer sekrup, alat-alat gelas, *software Design Expert trial versi 10.0.0* dan *software validation methode of analysis*.

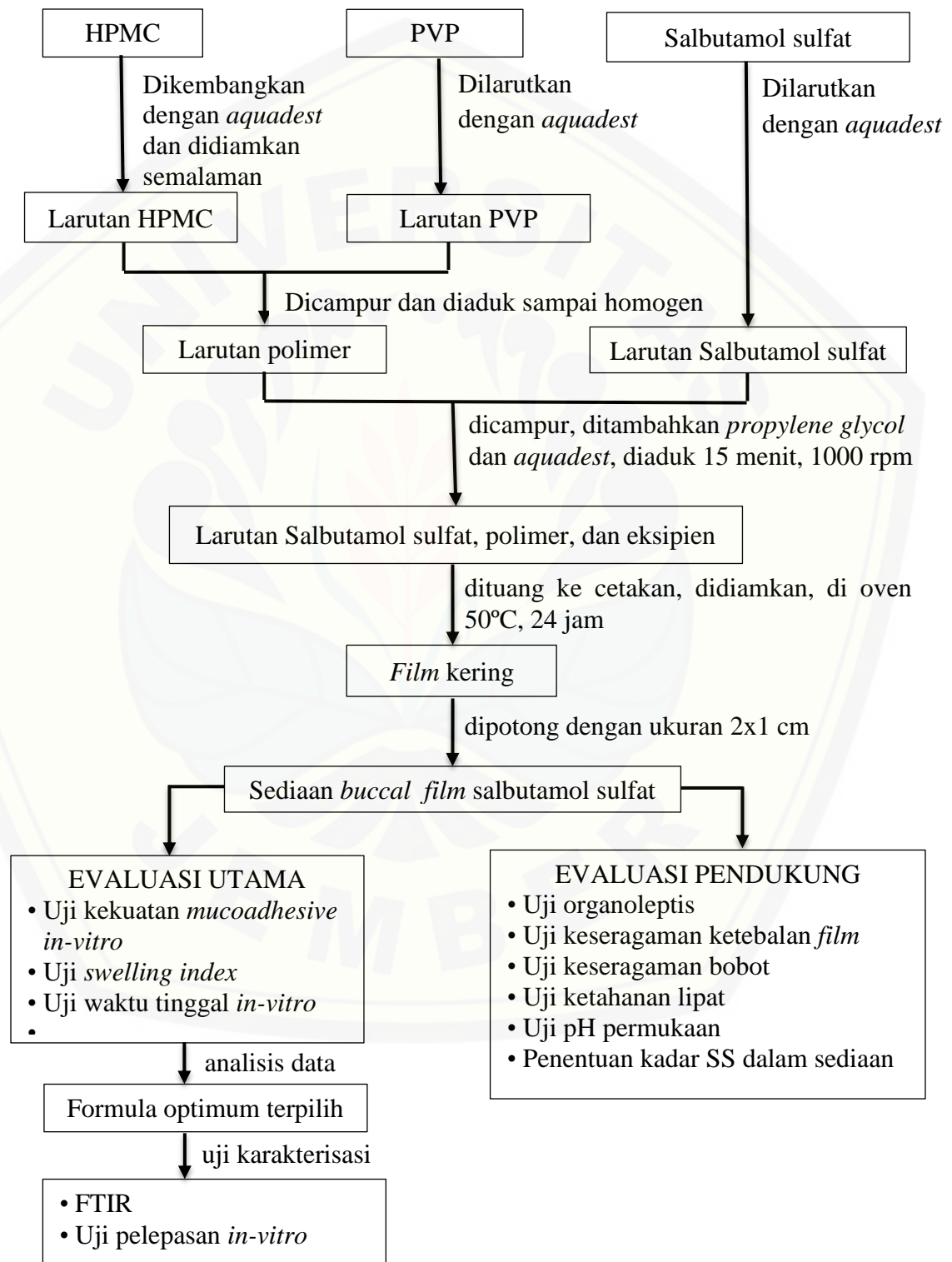
3.2.2 Bahan

Salbutamol sulfat (PT. Phapros, Indonesia), PVP K-30 (PT. BrataChem), HPMC K4M (PT. BrataChem), *Propylene Glycol/PG* (PT. BrataChem), KH_2PO_4 (PT. BrataChem), NaOH (PT. BrataChem), HCl (PT. BrataChem), Sorbitol, *Aquadest*, dan mukosa *buccal* kambing jantan usia (diperoleh dari tempat penjalangan).

3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Teknologi Sediaan Likuid dan Semisolid Bagian Farmasetika, Fakultas Farmasi, Universitas Jember pada bulan

April 2018 - Juni 2018. Rancangan penelitian secara skematis dapat dilihat pada Gambar 3.1.



Gambar 3.1 Skema Langkah Kerja Penelitian

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Formulasi

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode desain faktorial untuk menentukan formula optimum sediaan *mucoadhesive buccal film* salbutamol sulfat. Pada penelitian ini digunakan 4 rancangan formula dengan variabel terikat (respon) Y dan variabel bebas (faktor) X sebagai berikut :

- Variabel terikat, merupakan suatu respon dari penelitian, disimbolkan dengan huruf Y, meliputi Y_1 adalah *swelling index*, Y_2 adalah kekuatan *mucoadhesive*, dan Y_3 adalah waktu tinggal *in-vitro*.
- Variabel bebas, merupakan faktor yang diubah-ubah, disimbolkan dengan huruf X, meliputi X_A adalah jumlah polimer PVP dan X_B adalah jumlah polimer HPMC
- Variabel terkontrol, merupakan komponen yang tidak diubah-ubah, meliputi jumlah bahan aktif salbutamol sulfat, *plasticizer*, suhu, dan waktu pemanasan.

Pada penelitian Patel (2015), kombinasi HPMC 18 mg dan PVP 8 mg dapat memberikan hasil *swelling index* dan sifat *mucoadhesive* yang baik, sehingga dalam penelitian ini digunakan susunan *level* rendah dan *level* tinggi masing masing faktor yang dapat dilihat pada Tabel 3.1. Rancangan formula berdasarkan desain faktorial dapat dilihat pada Tabel 3.2.

Tabel 3.1 Susunan *level* faktor berdasarkan desain faktorial

Faktor	<i>Level</i> rendah (-1)	<i>Level</i> tinggi (+1)
HPMC	20 mg	40 mg
PVP	5 mg	10 mg

Tabel 3.1 Rancangan formula berdasarkan desain faktorial

Formula	Faktor A (HPMC)	Faktor B (PVP)
1	20 mg	5 mg
A	40 mg	5 mg
B	20 mg	10 mg
AB	40 mg	10 mg

Formula yang digunakan untuk membuat sediaan *buccal film* salbutamol sulfat dengan dosis 4 mg untuk 1 *film* dan dalam 1 cetakan dapat menghasilkan 36 *film* dengan ukuran 2x1 cm. Susunan formula untuk 1 kali pembuatan dalam 1 cetakan (36 *film*) dapat dilihat pada Tabel 3.3

Tabel 3.2 Susunan formula *buccal film* salbutamol sulfat

Bahan	Kegunaan	Jumlah Bahan			
		F1	FA	FB	FAB
Salbutamol Sulfat	Bahan aktif	0,144 g	0,144 g	0,144 g	0,144 g
HPMC	Polimer hidrofilik	0,720 g	1,440 g	0,720 g	1,440 g
PVP	Polimer hidrofilik	0,180 g	0,180 g	0,360 g	0,360 g
PG	<i>Plasticizer</i>	1,038 g	1,038 g	1,038 g	1,038 g
Aquades	Pelarut	35 ml	35 ml	35 ml	35 ml

3.4.2 Pembuatan *Buccal film* Salbutamol Sulfat

Sediaan *buccal film* salbutamol sulfat dibuat dengan menggunakan metode *solvent casting*. Pertama membuat larutan polimer yaitu dengan mengembangkan HPMC dengan *aquadest* dan didiamkan semalam. Kemudian melarutkan PVP dengan *aquadest* dan setelah itu masing-masing polimer diaduk perlahan agar tidak menghasilkan banyak gelembung udara. Kedua larutan polimer dicampur menjadi satu kemudian ditambahkan larutan salbutamol sulfat. Setelah itu campuran tersebut ditambahkan *propylene glycol* dan *aquadest* yang tersisa. Kemudian campuran diaduk hingga homogen dan dituang ke dalam *beaker glass* 50 ml dan diaduk menggunakan *magnetic stirer* selama 15 menit dengan kecepatan 1000 rpm. Campuran *film* dituang kedalam cetakan, ditutup dengan aluminium foil, dan didiamkan semalaman pada suhu ruang untuk mendapatkan larutan yang jernih dan bebas gelembung udara. Setelah itu dikeringkan dalam oven pada suhu 50°C selama 24 jam. Setelah terbentuk *film* kering kemudian dilepaskan dari cetakan dan dipotong dengan ukuran 2x1 cm. Sampel dikemas dalam plastik klip dan disimpan dalam desikator.

3.4.3 Evaluasi Sediaan *Buccal film* Salbutamol Sulfat

a. Pengujian Organoleptis

Pengujian organoleptis yang dilakukan meliputi warna, bau, rasa, bentuk, serta tekstur permukaan sediaan.

b. Pengujian Keseragaman Ketebalan *Film*

Keseragaman ketebalan *film* diuji dengan cara mengambil 3 *film* yang dipilih secara acak pada lima titik yang berbeda kemudian dihitung rata-rata ketebalan dari setiap titik yang diukur pada *film* (Rao *et al.*, 2013).

c. Pengujian Keseragaman Bobot

Keseragaman bobot diuji dengan mengambil 3 *film* yang dipilih secara acak dari setiap formula kemudian ditimbang satu per satu dengan timbangan analitik, kemudian dihitung bobot rata-rata dan standar deviasinya (El-Maghraby & Abdelzaher, 2015).

d. Pengujian Ketahanan Lipat

Dilakukan dengan cara melipat *film* berulang kali di tempat yang sama hingga rusak atau 300 kali, dengan dilakukan 3 kali replikasi. *Film* dikatakan baik apabila memiliki ketahanan lipat 300 kali atau lebih (Abha *et al.*, 2011).

e. Pengujian pH Permukaan

Dilakukan dengan cara merendam *film* dalam 5 ml *aquadest* selama satu jam pada suhu kamar, kemudian diukur pH nya menggunakan pH meter (El-Maghraby & Abdelzaher, 2015). pH sediaan dikatakan baik apabila berada dalam rentang pH *buccal* yaitu 5,6-7. Uji ini dilakukan dalam tiga kali replikasi.

f. Pengujian *Swelling Index*

Pengujian *swelling index* dilakukan dengan cara menimbang berat *film* awal (W_0), kemudian memasukkan *film* ke dalam cawan petri berisi dapar fosfat pH 6,8 dan dibiarkan mengembang. Berat akhir *film* (W_t) ditimbang pada interval waktu 5, 10, 15, dan 30 menit (Puratchikody *et al.*, 2011). Sebelum ditimbang, sisa dapar pada *film* diserap menggunakan tissue. *Swelling index* dihitung dengan rumus sebagai berikut :

$$\text{Swelling index} : (W_t - W_0) / W_0 \dots\dots\dots (2)$$

dengan W_t adalah berat akhir *film* setelah *film* mengembang pada waktu t dan W_0 adalah berat awal *film* sebelum dimasukkan ke dalam dapar fosfat.

g. Penentuan Kadar Salbutamol Sulfat dalam Sediaan *Buccal film*

1. Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 6,8

Larutan dapar fosfat pH 6,8 sebanyak 1000 ml dibuat dengan menimbang 27,22 g KH_2PO_4 dan dilarutkan dalam 1000 ml air. Kemudian diambil 250 ml larutan dan dimasukkan ke labu ukur 1000 ml. Tambahkan 82 ml NaOH 0,2 M. Larutan ditambahkan dengan air hingga tanda batas. Kemudian dilakukan uji pH dengan pH meter hingga didapatkan pH 6,8 (Ditjen POM, 1995).

2. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Salbutamol sulfat dalam Larutan Dapar Fosfat pH 6,8

Penentuan panjang gelombang maksimum Salbutamol sulfat dilakukan dengan menimbang Salbutamol sulfat sebanyak 20 mg, kemudian dilarutkan dengan 100 ml larutan dapar fosfat pH 6,8 dalam labu ukur sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 200 ppm. Kemudian dipipet 3 ml larutan, dimasukkan labu ukur 10 ml, dan ditambahkan larutan dapar fosfat pH 6,8 sampai tanda batas hingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 60 ppm. Diamati serapannya pada panjang gelombang 200-400 nm dengan menggunakan spektrofotometer UV, dan ditentukan panjang gelombang maksimumnya.

3. Pembuatan Kurva Baku Salbutamol sulfat dalam Larutan Dapar Fosfat pH 6,8

Kurva baku salbutamol sulfat disiapkan dengan cara menimbang 20 mg dan 40 mg salbutamol sulfat kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 100 ml dan ditambahkan dengan larutan dapar fosfat pH 6,8 hingga tanda batas sehingga diperoleh larutan baku induk dengan konsentrasi 200 ppm dan 400 ppm. Larutan induk diencerkan hingga didapatkan konsentrasi 40 ppm, 48 ppm, 60 ppm, 80 ppm, 100 ppm dan 120 ppm. Masing-masing konsentrasi diamati serapannya dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang

maksimum, kemudian dibuat kurva kadar salbutamol sulfat terhadap absorbansi dan ditentukan persamaan regresinya serta diuji linieritasnya dengan *software validation method of analysis*.

4. Penentuan *Recovery* Salbutamol sulfat dalam Sediaan *Buccal film*

Sediaan Sediaan *buccal film* (2 cm²) yang mengandung 4 mg salbutamol sulfat dimasukkan ke dalam labu ukur 10 ml dan dilarutkan ke dalam dapar fosfat pH 6,8 sehingga didapatkan larutan dengan konsentrasi 400 ppm. Kemudian dilakukan pengenceran dengan memipet 1,5 ml dari larutan 400 ppm, dimasukkan dalam labu ukur 10 ml dan ditambah dengan dapar fosfat pH 6,8 hingga tanda batas sehingga didapatkan larutan dengan konsentrasi 60 ppm. Selanjutnya, diamati serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang maksimum. Blanko yang digunakan adalah dapar fosfat pH 6,8.

Rentang kadar yang dipersyaratkan pada pengujian kadar bahan aktif sediaan dengan konsentrasi analit 60 ppm adalah 90-107% dengan nilai CV kurang dari 5,3% (Huber, 2007). Percobaan dilakukan sebanyak 3 kali replikasi. Kadar Salbutamol sulfat dalam sediaan *mucoadhesive buccal film* dihitung dengan persamaan berikut:

$$\% \text{ recovery} = (\text{hasil percobaan/teoritis}) \times 100\% \dots\dots\dots (3)$$

h. Uji Kekuatan *Mucoadhesive* In Vitro

Uji kekuatan *mucoadhesive buccal film* dilakukan dengan menggunakan modifikasi alat *Texture Analyzer* yang dihubungkan dengan komputer dan dijalankan dengan *XTRA Dimension Software*. Jaringan *buccal* kambing dipisahkan dari jaringan lemak yang melekat. Jaringan *buccal* dicuci hingga bersih dengan menggunakan larutan dapar fosfat pH 6,8. Jaringan *buccal* yang telah bersih dipotong-potong dan dicuci kembali dengan larutan dapar fosfat pH 6,8. Jaringan *buccal* disimpan dalam medium dapar fosfat pH 6,8 sebelum digunakan. Sediaan *buccal film* salbutamol sulfat yang telah dipotong sesuai ukuran probe dilekatkan pada ujung *probe* dengan menggunakan *double tape*. Jaringan *buccal* kambing dilekatkan pada lempeng dengan posisi mukosa menghadap keluar. Lempeng

diletakkan di bawah *probe* dengan posisi jaringan *buccal* tepat dibawah probe. Probe diatur agar memberikan gaya sebesar 500 gF dengan kecepatan 0,5 mm/detik. Alat dinyalakan dan sediaan *film* dibiarkan kontak dengan jaringan *buccal* selama selang 10 detik. *Probe* akan diangkat dengan kecepatan 1 mm/detik. Kurva antara waktu dengan besar gaya yang diperlukan untuk melepaskan sediaan *film* dari jaringan *buccal* akan terekam dan ditampilkan di komputer. Kekuatan *mucoadhesive* akan didapatkan dalam satuan *gram force* (gF). Kriteria respon kekuatan *mucoadhesive buccal film* salbutamol sulfat *in vitro* yang dikehendaki adalah >5 gF (Somepalli *et al.*, 2013; Skulason *et al.*, 2009).

i. Uji Waktu Tinggal *Mucoadhesive In Vitro*

Waktu tinggal *in vitro buccal film* salbutamol sulfat ditentukan dengan melekatkan *film* pada jaringan *buccal* kambing yang sebelumnya telah dibersihkan dan disimpan pada medium dapar fosfat pH 6,8. Jaringan *buccal* kambing kemudian ditempatkan pada bagian tengah *object glass* dengan perekat sianoakrilat dan diletakkan di tepi *beaker* 500 ml. Salah satu sisi dari *buccal film* dibasahi dengan dapar fosfat pH 6,8 dan dilekatkan pada jaringan *buccal* kambing selama 30 detik dengan bantuan ujung jari dan tanpa penekanan. Gelas *beaker* diisi dengan 250 ml dapar fosfat pH 6,8 dan disimpan pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ disertai dengan pengadukan menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 50 rpm. Waktu tinggal *in vitro* diamati selama 6 jam, yang diukur dari waktu pelekatan *buccal film* hingga terlepas dari jaringan *buccal* kambing.

Kriteria respon waktu tinggal *in vitro* sediaan *buccal film* salbutamol sulfat yang dikehendaki adalah 4-6 jam (Patel *et al.*, 2007).

3.5 Analisis Data

Analisis data untuk menentukan formula optimum dilakukan dengan menggunakan desain faktorial. Respon yang digunakan dalam penelitian adalah

kekuatan *mucoadhesive*, *swelling index*, dan waktu tinggal *in vitro* sediaan *buccal film* salbutamol sulfat. Dari nilai tersebut didapatkan persamaan umum antara hubungan faktor dengan respon. Dari persamaan umum $Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_{12}X_1X_2$ dapat dihitung nilai b_0 , b_1 , b_2 , b_{12} . Hasil perhitungan digunakan untuk memperoleh *contour plot* dan *desirability index* antara kekuatan *mucoadhesive*, *swelling index*, dan waktu tinggal *in-vitro* sediaan *buccal film* salbutamol sulfat dengan menggunakan *software Design Expert* 10.0.0 versi *trial*. Dari *contour plot* dan *desirability index* tersebut dapat diketahui komposisi yang optimum dari kombinasi HPMC dan PVP. Kriteria respon yang dikehendaki dapat dilihat pada Tabel 3.4.

Tabel 3.3 Kriteria respon yang dikehendaki

No	Respon	Nilai respon yang dikehendaki
1.	Kekuatan <i>mucoadhesive</i>	> 5 gF
2.	<i>Swelling index</i>	> 3 setelah 30 menit
3.	Waktu tinggal <i>in vitro mucoadhesive</i>	4-6 jam

3.6 Karakterisasi

3.6.1 *Fourier Transform Infra Red* (FTIR)

Pengujian FTIR dilakukan untuk mengetahui ada tidaknya interaksi antara polimer dengan bahan aktif. *Scanning* dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer FTIR pada bilangan gelombang 4000-600 cm^{-1} , masing-masing dilakukan pada salbutamol sulfat murni, HPMC, PVP, dan sampel formula optimum *buccal film* salbutamol sulfat. Kemudian masing-masing spektra dibandingkan untuk melihat ada tidaknya interaksi pada formula tersebut. Apabila hasil pengujian tidak menunjukkan adanya pergeseran pita serapan yang signifikan (fluktuasi) pada panjang gelombang salbutamol sulfat, maka hal tersebut menunjukkan bahwa tidak adanya interaksi gugus fungsi yang dapat mempengaruhi efek terapi salbutamol sulfat (El-Maghraby & Abdelzaher, 2015).

3.6.2 Uji Pelepasan Salbutamol Sulfat *In Vitro*

Uji pelepasan salbutamol sulfat dari sediaan *mucoadhesive buccal film* secara *in vitro* dilakukan dengan menggunakan alat uji disolusi tipe dayung, Media disolusi yang digunakan adalah dapar fosfat pH 6,8 sebanyak 100 ml. Suhu yang digunakan adalah $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan kecepatan pengadukan 50 rpm. *Film* mengandung 4 mg salbutamol sulfat dilekatkan pada *object glass* dengan perekat sianokrilat dari satu sisi agar pelepasan obat searah. Kaca diletakkan di dasar tabung disolusi dengan posisi *film* berada di atas. Sampel diambil 5 ml pada interval waktu 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, dan 300 menit. Pada setiap pengambilan sampel, volume yang diambil digantikan dengan media disolusi dengan volume yang sama. Sampel yang telah diambil kemudian disaring dan dianalisis dengan menggunakan Spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Jumlah obat yang dilepaskan pada interval waktu tersebut dihitung, dan jumlah kumulatif obat yang dilepaskan dihitung sebagai fungsi waktu untuk menentukan kurva profil pelepasan (El-Maghraby & Abdelzاهر, 2015).

BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan Penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan:

1. Faktor polimer HPMC dapat meningkatkan respon *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive*, dan waktu tinggal. Faktor polimer PVP dapat meningkatkan respon kekuatan *mucoadhesive* dan waktu tinggal. Interaksi polimer HPMC dan PVP dapat meningkatkan kekuatan *mucoadhesive* dan menurunkan respon waktu tinggal.
2. Kombinasi HPMC dan PVP untuk memperoleh respon optimum pada *buccal film* salbutamol sulfat yaitu HPMC 40 mg dan PVP 10 mg.
3. Hasil pengujian FTIR untuk sediaan *buccal film* salbutamol sulfat formula optimum FAB menunjukkan bahwa polimer HPMC dan PVP yang digunakan dalam pembuatan *buccal film* salbutamol sulfat tidak mempengaruhi gugus fungsi salbutamol sulfat dan tidak menunjukkan adanya interaksi yang dapat mengubah gugus fungsi salbutamol sulfat. Persen pelepasan *buccal film* salbutamol sulfat pada waktu ke 300 menit yaitu rata-rata sebesar 89,126%.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disarankan:

1. Perlu ditambahkan bahan yang dapat memperbaiki rasa sediaan.
2. Perlu dilakukan uji stabilitas untuk mengetahui stabilitas fisika kimia sediaan *film* salbutamol sulfat.
3. Perlu dilakukan pengujian *in vivo* untuk mengetahui efektifitas sediaan *film*.

DAFTAR PUSTAKA

- Abha, D., K. Sheeja, dan J. Bhagyashri. 2011. Design and Evaluation of Buccal Film of Diclofenac Sodium. *Int. J. PHarm. Biol. Sci.* Vol. 1(1): 17-30.
- Alexander, A., Ajazuddin, D. K. Tripathi, T. Verma, Swarna, J. Maurya, dan S. Patel. 2011. Mechanism Responsible for Mucoadhesion of Mucoadhesive Drug Delivery System. *Int. J. Appl. Biol. Pharm.* Vol. 2(1): 434-445
- Bendas, E. R. dan M. I. Tadros. 2007. Enhanced Transdermal Delivery of Salbutamol Sulfate via Ethosome. *PharmSciTech.* Vol.8(4)
- Bolton, S dan C. Bon . 2004. *Pharmaceutical Statistic Practical and Clinical Application.* 4th Ed. New York: Marcel Dekker Inch. 265.
- Ditjen POM. 1995. *Farmakope Indonesia.* Edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- El-Maghraby, G. M. dan M. M. Abdelzاهر. 2015. Formulation and Evaluation of Simvastatin Buccal film. *J. App. PHarm. Sci.* Vol. 5(04):070-077.
- Huber, L. 2007. *Validation and Qualification in Analytical Laboratories Second Edition.* New York: Informa Healthcare USA
- Kelly, H. W. dan A. S. Christine. 2008. "Asthma". Dalam DiPiro, J. T., Robert L. T., Gary C. Y., Gary R. M. *PHarmacotherapy A PathopHysiologic Approach 7th (Ed).* The McGraw-Hill Companies, Inc. 463-491.
- Kementrian Kesehatan RI. 2015. InfoDATIN "You Can Control Your Asthma".
http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=0ahUKEwjWne_urujaAhXFgI8KHSVVBLcQFgg5MAI&url=http%3A%2F%2Fwww.depkes.go.id%2Fdownload.php%3Ffile%3Ddownload%2Fpusdatin%2Finfodatin%2Finfodatin-asma.pdf&usg=AOvVaw2-Yx25vEEFGQ6i7yOvveEM. [Diakses pada 2 Mei 2018].
- Lacy, C. F., L. L. Amstrong, M. P., Goldman, dan L. L. Lance. 2009. *Drug Information Handbook.* 17th Ed. American PHarmacist Association.

- Morales, J. O. dan J. T. McConville. 2011. Manufacture and Characterization of Mucoadhesive Buccal films. *Eur. J. PHarm. BiopHarm.* Vol. 77: 187–199.
- NACA. 2008. Inhaler technique in adults with asthma or COPD. <https://www.nationalasthma.org.au>. [Diakses pada 1 Mei 2018].
- Patel , N. A., N. J. Patel, dan R. P. Patel. 2009. Design and Evaluation of Transdermal Drug Delivery System for Curcumin as an Anti-Inflammatory Drug. *Drug. Ind. Pharm.* Vol. 35 : 234-242
- Patel, N., P. Prabhu, A. Dubey, dan J. V. Kamath. 2015. Design and Evaluation of Buccal Patch Containing Combination of Hydrochlorothiazide and Lisonopril. *RGUHS J Pharm Sci.* Vol.5 (4)
- Patel, V. F., L. Fang, dan B. B Marc. 2011. Advances In Oral Transmucosal Drug Delivery. *Journal of Control Release.* Vol. 153: 106–116.
- Patel, V. M., Prajapati, B. G., dan Patel, M.M. 2007. Design and Characterization of Chitosan-Containing Mucoadhesive Buccal Patches of Propanolol Hydrochloride. *Acta Pharm.* Vol. 57:61-72
- Puratchikody, A., V. P. Viswanadhan, T. M. Sam, dan A. K. Balaraman. 2011. Development and Characterization of Mucoadhesive Patches of Salbutamol Sulfat for Unidirectional Buccal Drug Delivery. *Acta PHarm Original research paper.* Vol. 61:157–170.
- Rabadiya, B., V. Thakkar, dan Rabadiya. 2013. Drug Excipients Interaction and Solubility Enhancement Study of Simvastatin. *IJPRBS.* Vol.2 (1):(68-185)
- Rao, Shravani, dan Reddy. 2013. Overview on Buccal Drug Delivery Systems. *J. PHarm. Sci. & Res.* Vol. 5(4): 80 - 88.
- Rowe, R. C., P. J. Sheskey, dan M. E. Quinn. 2009. *Handbook of PHarmaceutical Excipients.* 6th Ed. London : PHarmaceutical Press and American Association
- Roy, S. K., dan B. Prabhakar. 2010. Bioadhesive Polymeric Platforms for Transmucosal Drug Delivery System-a Review. *Tropical J.Pharm.Res.* Vol.9(1) : 91-104.

- Salamat-Miller, N., M. Chittchana, dan T. P. Johnston. 2005. The Use of Mucoadhesive Polymer in Buccal Drug Delivery. *Adv. Drug Delivery Rev.* Vol. 57: 1666-1691
- Semalty, M., A. Semalty, G. Kumar, dan V. Juyal. 2008. Development of Mucoadhesive Buccal film of Glipizide. *Res. Paper.* Vol 1: 184-190
- Singh, J., dan P. Deep. 2013. A Review Article On Mucoadhesive Buccal Drug Delivery System. *IJPSR.* Vol. 4(3): 916-927
- Singh, S., S. Rajeev, K. R. Manoj, J. Achint. 2010. In vitro and in Vivo Evaluation of Buccal Bioadhesive Films Containing Salbutamol Sulphate. *Chem. PHarm. Bull.* Vol. 58(3): 307—311.
- Skulason, S., M. S. Asgeirsdottir, J. P. Magnusson, dan T. Kristmundsdottir. 2009. Evaluation of Polymeric Films for Buccal Drug Delivery. *PHarmazie*64. 197-21.
- Sharatchandra. 2011. Buccal drug delivery system. <http://pharmaxchange.info/press/2011/07/buccal-drug-delivery-system/>. [Diakses pada 1 Mei 2018].
- Somepalli, N., S. M. Chandra, B. G. Dinesh, dan K. V. Vamshi. 2013. Formulation And Evaluation Of Buccal films Of Salbutamol Sulphate. *Mintage journal of PHarmaceutical & Medical Sciences.* Vol. 2(3).
- Sweetman, S. C. 2009. *Martindale The Complete Drug Reference.* 36th Ed. New York: Pharmaceutical Press.
- Vasanth, P. V., A. Puratchikody, S. Thomarayil, Mathew, A. K. Balaraman. 2011. Development and characterization of Eudragit based mucoadhesive buccal patches of salbutamol sulfate. *Saudi Pharmaceutical Journal.* Vol. 19: 207–214.

LAMPIRAN

A. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Ketebalan *Film*A.1 Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Ketebalan *Film* Formula 1

	Ketebalan <i>Film</i> (cm)
Titik 1	0,021
Titik 2	0,021
Titik 3	0,021
Titik 4	0,021
Titik 5	0,021
Rata-rata \pm SD	0,021 \pm 0,00

A.2 Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Ketebalan *Film* Formula A

	Ketebalan <i>Film</i> (cm)
Titik 1	0,023
Titik 2	0,023
Titik 3	0,023
Titik 4	0,023
Titik 5	0,023
Rata-rata \pm SD	0,023 \pm 0,00

A.3 Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Ketebalan *Film* Formula B

	Ketebalan <i>Film</i> (cm)
Titik 1	0,025
Titik 2	0,025
Titik 3	0,025
Titik 4	0,025
Titik 5	0,025
Rata-rata \pm SD	0,025 \pm 0,00

A.4 Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Ketebalan *Film* Formula AB

	Ketebalan <i>Film</i> (cm)
Titik 1	0,033
Titik 2	0,033
Titik 3	0,033
Titik 4	0,033
Titik 5	0,033
Rata-rata \pm SD	0,033 \pm 0,00

B. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot *Film*

Replikasi	Bobot Sediaan (mg)			
	Formula 1	Formula A	Formula B	Formula AB
1	39,3	39,0	38,6	58,4
2	37,6	40,5	38,5	59,1
3	37,8	39,8	39,0	59,4
Rata-rata ± SD	38,23 ± 2,46	39,76 ± 1,88	38,70 ± 0,67	58,96 ± 0,86

C. Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan *Film*

Replikasi	pH Permukaan <i>film</i>			
	Formula 1	Formula A	Formula B	Formula AB
1	5,68	5,63	5,65	6,30
2	5,69	5,65	5,67	6,28
3	5,70	5,65	5,69	6,22
Rata-rata ± SD	5,69 ± 0,17	5,64 ± 0,18	5,67 ± 0,35	6,26 ± 0,70

D. Tabulasi Hasil Pengujian *Swelling Index*

$$\text{Swelling Index (SI)} = \frac{W_t - W_0}{W_0}$$

Keterangan :

W_t = Berat *film* pada waktu ke-t

W_0 = Berat *film* awal

D.1 Tabulasi Hasil Perhitungan *Swelling Index* Pada Formula 1

❖ Replikasi 1

$$W_0 = 0,0361$$

- t menit ke-5

$$SI = \frac{0,1026 - 0,0361}{0,0361} = 1,842$$

- t menit ke-10

$$SI = \frac{0,1206 - 0,0361}{0,0361} = 2,341$$

- t menit ke-15

$$SI = \frac{0,1344 - 0,0361}{0,0361} = 2,723$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,1496-0,0361}{0,0361} = 3,144$$

❖ Replikasi 2

$$W0 = 0,0356$$

- t menit ke-5

$$SI = \frac{0,1128-0,0356}{0,0356} = 2,168$$

- t menit ke-10

$$SI = \frac{0,1281-0,0356}{0,0356} = 2,598$$

- t menit ke-15

$$SI = \frac{0,1398-0,0356}{W00,0356} = 2,646$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,1689-0,0356}{W00,0356} = 3,744$$

❖ Replikasi 3

$$W0 = 0,0368$$

- t menit ke-5

$$SI = \frac{0,1115-0,0356}{W00,0356} = 2,029$$

- t menit ke-10

$$SI = \frac{0,1218-0,0356}{0,0356} = 2,309$$

- t menit ke-15

$$SI = \frac{0,1387-0,0356}{0,0356} = 2,769$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,1589-0,0356}{0,0356} = 3,318$$

t ke- (menit)	Swelling Index		
	R1	R2	R3
5	1,842	2,168	2,029
10	2,341	2,598	2,309
15	2,723	2,646	2,769
30	3,144	3,744	3,318

D.2 Tabulasi Hasil Perhitungan *Swelling Index* Pada Formula A

❖ Replikasi 1

$$W_0 = 0,0390$$

- t menit ke-5

$$SI = \frac{0,1142 - 0,0390}{0,0390} = 1,928$$

- t menit ke-10

$$SI = \frac{0,1241 - 0,0390}{0,0390} = 2,180$$

- t menit ke-15

$$SI = \frac{0,1356 - 0,0390}{0,0390} = 2,477$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,1646 - 0,0390}{0,0390} = 3,220$$

❖ Replikasi 2

$$W_0 = 0,0385$$

- t menit ke-5

$$SI = \frac{0,1196 - 0,0385}{0,0385} = 2,1065$$

- t menit ke-10

$$SI = \frac{0,1286 - 0,0385}{0,0385} = 2,340$$

- t menit ke-15

$$SI = \frac{0,1324 - 0,0385}{0,0385} = 2,439$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,1725 - 0,0385}{0,0385} = 3,480$$

❖ Replikasi 3

$$W_0 = 0,0395$$

- t menit ke-5

$$SI = \frac{0,1156 - 0,0395}{0,0395} = 1,926$$

- t menit ke-10

$$SI = \frac{0,1286 - 0,0395}{0,0395} = 2,256$$

- t menit ke-15

$$SI = \frac{0,1357 - 0,0395}{0,0395} = 2,435$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,1685 - 0,0395}{0,0395} = 3,258$$

t ke- (menit)	Swelling Index		
	R1	R2	R3
5	1,928	2,106	1,926
10	2,180	2,340	2,256
15	2,477	2,439	2,435
30	3,220	3,480	3,258

D.3 Tabulasi Hasil Perhitungan *Swelling Index* Pada Formula B

❖ Replikasi 1

$$W_0 = 0,396$$

- t menit ke-5

$$SI = \frac{0,1562 - 0,0396}{0,0396} = 2,977$$

- t menit ke-10

$$SI = \frac{0,1720 - 0,0396}{0,0396} = 3,343$$

- t menit ke-15

$$SI = \frac{0,1967 - 0,0396}{0,0396} = 3,967$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,2128 - 0,0396}{0,0396} = 4,374$$

❖ Replikasi 2

$$W_0 = 0,0407$$

- t menit ke-5

$$SI = \frac{0,1645 - 0,0407}{0,0407} = 3,042$$

- t menit ke-10

$$SI = \frac{0,1688 - 0,0407}{0,0407} = 3,147$$

- t menit ke-15

$$SI = \frac{0,1802 - 0,0407}{0,0407} = 3,427$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,2191 - 0,0407}{0,0407} = 4,334$$

❖ Replikasi 3

$$W_0 = 0,0394$$

- t menit ke-5

$$SI = \frac{0,1481 - 0,0394}{0,0394} = 2,759$$

- t menit ke-10

$$SI = \frac{0,1621 - 0,0394}{0,0394} = 3,114$$

- t menit ke-15

$$SI = \frac{0,1785 - 0,0394}{0,0394} = 3,530$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,1926 - 0,0394}{0,0394} = 3,888$$

t ke- (menit)	Swelling Index		
	R1	R2	R3
5	2,944	3,042	2,759
10	3,343	3,147	3,114
15	3,967	3,427	3,530
30	4,374	4,334	3,888

D.4 Tabulasi Hasil Perhitungan *Swelling Index* Formulasi AB

❖ Replikasi 1

$$W_0 = 0,0546$$

- t menit ke-5

$$SI = \frac{0,1925 - 0,0546}{0,0546} = 2,525$$

- t menit ke-10

$$SI = \frac{0,2232 - 0,0546}{0,0546} = 3,088$$

- t menit ke-15

$$SI = \frac{0,2710 - 0,0546}{0,0546} = 3,963$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,2739 - 0,0546}{0,0546} = 4,016$$

❖ Replikasi 2

$$W_0 = 0,0516$$

- t menit ke-5

$$SI = \frac{0,1980 - 0,0516}{0,0516} = 2,837$$

- t menit ke-10

$$SI = \frac{0,2450 - 0,0516}{0,0516} = 3,748$$

- t menit ke-15

$$SI = \frac{0,2650 - 0,0516}{0,0516} = 4,135$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,2985 - 0,0516}{0,0516} = 4,785$$

❖ Replikasi 3

$$W_0 = 0,0491$$

- t menit ke-5

$$SI = \frac{0,1953 - 0,0491}{0,0491} = 2,977$$

- t menit ke-10

$$SI = \frac{0,2159 - 0,0491}{0,0491} = 3,397$$

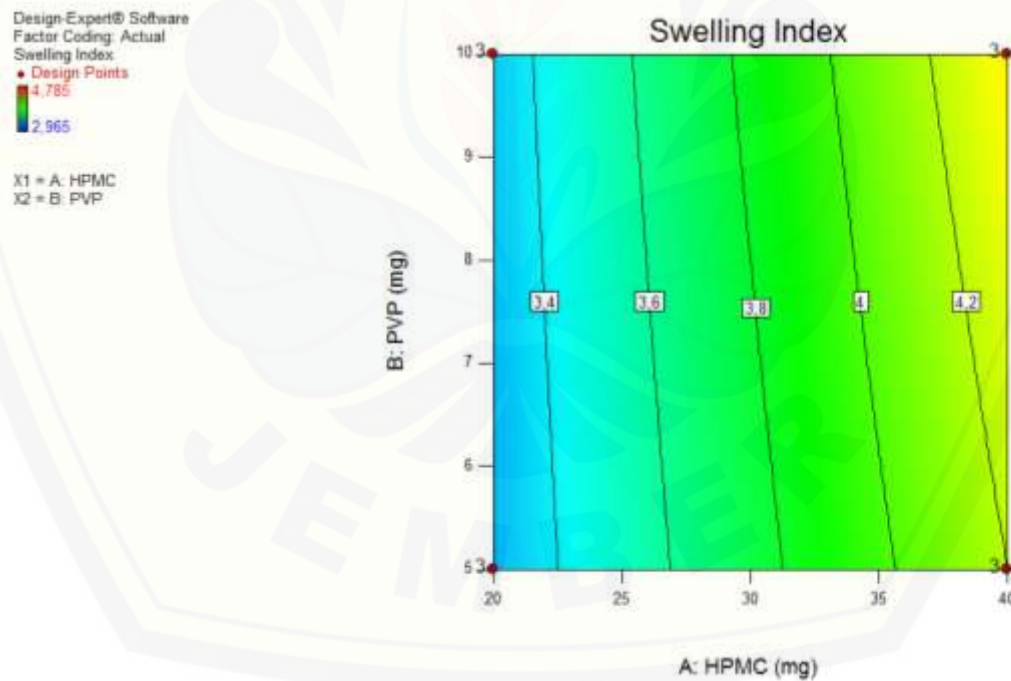
- t menit ke-15

$$SI = \frac{0,2354 - 0,0491}{0,0491} = 3,794$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,2585 - 0,0491}{0,0491} = 4,265$$

t ke- (menit)	Swelling Index		
	R1	R2	R3
5	2,525	2,837	2,977
10	3,088	3,748	3,397
15	3,963	4,135	3,794
30	4,016	4,785	4,265



Design-Expert® Software

Factor Coding: Actual

Swelling Index:

• Design points above predicted value

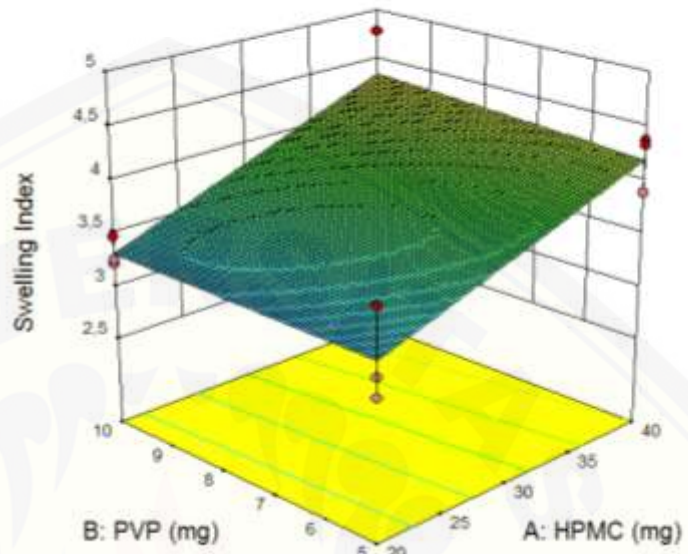
• Design points below predicted value

4.785

2.965

X1 = A: HPMC

X2 = B: PVP



Response 1 Swelling Index**ANOVA for selected factorial model****Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]**

	Sum of	Mean	F	p-value	
Source	Squares	df	Square	Value	Prob > F
Model	2,89	3	0,96	9,31	0,0055 significant
<i>A-HPMC</i>	2,85	1	2,85	27,57	0,0008
<i>B-PVP</i>	0,027	1	0,027	0,26	0,6209
<i>AB</i>	0,011	1	0,011	0,11	0,7529
Pure Error	0,83	8	0,10		
Cor Total	3,72	11			

The Model F-value of 9,31 implies the model is significant. There is only a 0,55% chance that an F-value this large could occur due to noise.

Values of "Prob > F" less than 0,0500 indicate model terms are significant.

In this case A is a significant model term.

Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant.

If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Std. Dev.	0,32	R-Squared	0,7774
Mean	3,79	Adj R-Squared	0,6939
C.V. %	8,49	Pred R-Squared	0,4992
PRESS	1,86	Adeq Precision	5,765
-2 Log Likelihood	1,96	BIC	11,90
		AICc	15,67

The "Pred R-Squared" of 0,4992 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,6939; 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 5,765 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI		VIF
				Low	High	
Intercept	3,79	1	0,093	3,58	4,00	
A-HPMC	0,49	1	0,093	0,27	0,70	1,00
B-PVP	0,048	1	0,093	-0,17	0,26	1,00
AB	0,030	1	0,093	-0,18	0,24	1,00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \text{Swelling Index} &= \\ &+3,79 \\ &+0,49 && * A \\ &+0,048 && * B \\ &+0,030 && * AB \end{aligned}$$

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 of the factors 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:

$$\begin{aligned} \text{Swelling Index} &= \\ &+2,45600 \\ &+0,039667 && * \text{HPMC} \\ &-0,017200 && * \text{PVP} \\ &+1,21000\text{E-}003 && * \text{HPMC} * \text{PVP} \end{aligned}$$

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.

Proceed to Diagnostic Plots (the next icon in progression). Be sure to look at the:

- 1) Normal probability plot of the studentized residuals to check for normality of residuals.

- 2) Studentized residuals versus predicted values to check for constant error.
- 3) Externally Studentized Residuals to look for outliers, i.e., influential values.
- 4) Box-Cox plot for power transformations.

If all the model statistics and diagnostic plots are OK, finish up with the Model Graphs icon.



**E. Tabulasi Hasil Serapan Salbutamol Sulfat dalam Dapar Fosfat pH 6,8
pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum**

λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs
200	1,618	241	0,110	282	0,314	323	0,024	364	0,035
201	1,890	242	0,093	283	0,295	324	0,025	365	0,035
202	2,141	243	0,086	284	0,270	325	0,025	366	0,034
203	2,141	244	0,083	285	0,2345	326	0,026	367	0,034
204	2,296	245	0,079	286	0,203	327	0,026	368	0,033
205	2,294	246	0,078	287	0,172	328	0,026	369	0,033
206	1,867	247	0,079	288	0,142	329	0,027	370	0,032
207	1,637	248	0,082	289	0,110	330	0,029	371	0,032
208	1,464	249	0,085	290	0,086	331	0,028	372	0,030
209	1,381	250	0,089	291	0,070	332	0,030	373	0,030
210	1,328	251	0,093	292	0,058	333	0,031	374	0,030
211	1,297	252	0,096	293	0,046	334	0,031	375	0,029
212	1,297	253	0,101	294	0,040	335	0,031	376	0,028
213	1,306	254	0,105	295	0,035	336	0,032	377	0,027
214	1,320	255	0,113	296	0,031	337	0,032	378	0,027
215	1,337	256	0,121	297	0,030	338	0,032	379	0,027
216	1,359	257	0,129	298	0,028	339	0,034	380	0,025
217	1,384	258	0,137	299	0,027	340	0,034	381	0,024
218	1,409	259	0,146	300	0,026	341	0,035	382	0,023
219	1,430	260	0,156	301	0,025	342	0,035	383	0,023
220	1,453	261	0,166	302	0,023	343	0,035	384	0,022
221	1,474	262	0,179	303	0,023	344	0,036	385	0,022
222	1,497	263	0,193	304	0,022	345	0,037	386	0,021
223	1,512	264	0,206	305	0,021	346	0,037	387	0,019
224	1,520	265	0,220	306	0,021	347	0,038	388	0,019
225	1,514	266	0,236	307	0,021	348	0,039	389	0,018
226	1,490	267	0,253	308	0,020	349	0,037	390	0,018
227	1,441	268	0,266	309	0,021	350	0,039	391	0,017
228	1,379	269	0,282	310	0,020	351	0,038	392	0,017
229	1,311	270	0,298	311	0,020	352	0,037	393	0,016
230	1,230	271	0,313	312	0,020	353	0,038	394	0,015
231	1,096	272	0,325	313	0,021	354	0,038	395	0,015
232	0,956	273	0,337	314	0,020	355	0,037	396	0,014
233	0,797	274	0,345	315	0,021	356	0,038	397	0,013
234	0,651	275	0,349	316	0,021	357	0,037	398	0,014
235	0,513	276	0,352	317	0,021	358	0,038	399	0,014
236	0,400	277	0,352	318	0,022	359	0,037	400	0,013

237	0,309	278	0,350	319	0,022	360	0,036		
238	0,229	279	0,345	320	0,022	361	0,034		
239	0,175	280	0,338	321	0,022	362	0,037		
240	0,135	281	0,328	322	0,021	363	0,035		

F. Hasil Perhitungan Kurva Baku

- Preparasi larutan induk salbutamol sulfat 200 ppm dan 400 ppm
 - Menimbang salbutamol sulfat 20 mg : $\frac{20 \text{ mg}}{100 \text{ ml}} \times 1000 = 200 \text{ ppm}$
 - Menimbang salbutamol sulfat 40 mg : $\frac{40 \text{ mg}}{100 \text{ ml}} \times 1000 = 400 \text{ ppm}$
- Pengenceran larutan kurva baku salbutamol sulfat
 - Konsentrasi 40 ppm : $\frac{5 \text{ ml}}{50 \text{ ml}} \times 200 \text{ ppm} = 40 \text{ ppm}$
 - Konsentrasi 50 ppm : $\frac{3 \text{ ml}}{25 \text{ ml}} \times 400 \text{ ppm} = 48 \text{ ppm}$
 - Konsentrasi 60 ppm : $\frac{3 \text{ ml}}{10 \text{ ml}} \times 200 \text{ ppm} = 60 \text{ ppm}$
 - Konsentrasi 80 ppm : $\frac{5 \text{ ml}}{25 \text{ ml}} \times 400 \text{ ppm} = 80 \text{ ppm}$
 - Konsentrasi 100 ppm : $\frac{5 \text{ ml}}{10 \text{ ml}} \times 200 \text{ ppm} = 100 \text{ ppm}$
 - Konsentrasi 120 ppm : $\frac{3 \text{ ml}}{10 \text{ ml}} \times 400 \text{ ppm} = 120 \text{ ppm}$

G. Tabulasi Hasil Penentuan Kadar Salbutamol Sulfat dalam Sediaan *Buccal film* Salbutamol Sulfat

- Persamaan regresi penetapan kadar salbutamol sulfat dalam sediaan *buccal film* salbutamol sulfat

$$Y = 0,00578x - 0,00147$$
- Kadar salbutamol sulfat secara teoritis
 - $\frac{4 \text{ mg}}{10 \text{ ml}} \times 1000 = 400 \text{ ppm}$
 - Pengenceran : $\frac{1,5 \text{ ml}}{10 \text{ ml}} \times 400 \text{ ppm} = 60 \text{ ppm}$

G.1 Tabulasi Hasil Penentuan % Kadar Salbutamol Sulfat dari *Film* Formula 1

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	Persen Kadar (%)
1	0,365	63,403	105,539%
2	0,370	64,268	106,899%
3	0,360	62,537	104,098%
Rata-rata ± SD			105,512 ± 1,4
CV			1,327

- Perhitungan

- Replikasi 1

$$\% \text{ Kadar} : \frac{63,403 \text{ ppm}}{60,075 \text{ ppm}} \times 100\% = 105,539\%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ Kadar} : \frac{64,268 \text{ ppm}}{60,120 \text{ ppm}} \times 100\% = 106,899\%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ Kadar} : \frac{62,537 \text{ ppm}}{60,075 \text{ ppm}} \times 100\% = 104,098\%$$

$$\text{Rata-rata \% Kadar} : \frac{105,539\% + 106,899\% + 104,098\%}{3} = 105,512\%$$

G.2 Tabulasi Hasil Penentuan % Kadar Salbutamol Sulfat dari *Film* Formula A

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	Persen Kadar (%)
1	0,321	55,791	92,676%
2	0,334	58,009	96,153%
3	0,324	56,310	93,416%
Rata-rata ± SD			94,081 ± 1,831
CV			1,946

- Perhitungan

- Replikasi 1

$$\% \text{ Kadar} : \frac{55,791 \text{ ppm}}{60,210 \text{ ppm}} \times 100\% = 92,676\%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ Kadar} : \frac{58,009 \text{ ppm}}{60,330 \text{ ppm}} \times 100\% = 96,153\%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ Kadar} : \frac{56,310 \text{ ppm}}{60,285 \text{ ppm}} \times 100\% = 93,416\%$$

$$\text{Rata-rata \% Kadar} : \frac{92,676\%+96,153\%+93,416\%}{3} = 94,081\%$$

G.3 Tabulasi Hasil Penentuan % Kadar Salbutamol Sulfat dari *Film* Formula B

Replikasi	Absorbasi	Kadar (ppm)	Persen Kadar (%)
1	0,328	56,310	94,625
2	0,324	57,002	93,476
3	0,320	56,310	92,188
	Rata-rata ± SD		93,429 ± 1,219
	CV		1,305

- Perhitungan

- Replikasi 1

$$\% \text{ Kadar} : \frac{56,310 \text{ ppm}}{60,240 \text{ ppm}} \times 100\% = 94,625 \%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ Kadar} : \frac{57,002 \text{ ppm}}{60,240 \text{ ppm}} \times 100\% = 93,476\%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ Kadar} : \frac{56,310 \text{ ppm}}{60,330 \text{ ppm}} \times 100\% = 92,188\%$$

$$\text{Rata-rata \% Kadar} : \frac{94,625\%+93,476\%+92,188\%}{3} = 93,429\%$$

G.4 Tabulasi Hasil Penentuan % Kadar Salbutamol Sulfat dari *Film* Formula AB

Replikasi	Absorbasi	Kadar (ppm)	Persen Kadar (%)
1	0,319	55,444	91,969
2	0,322	55,964	93,087
3	0,313	53,887	89,811
	Rata-rata ± SD		91,622 ± 2,772
	CV		3,025

- Perhitungan

- Replikasi 1

$$\% \text{ Kadar} : \frac{55,444 \text{ ppm}}{60,285 \text{ ppm}} \times 100\% = 91,969\%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ Kadar} : \frac{55,964 \text{ ppm}}{60,120 \text{ ppm}} \times 100\% = 93,087\%$$

- Replikasi 3

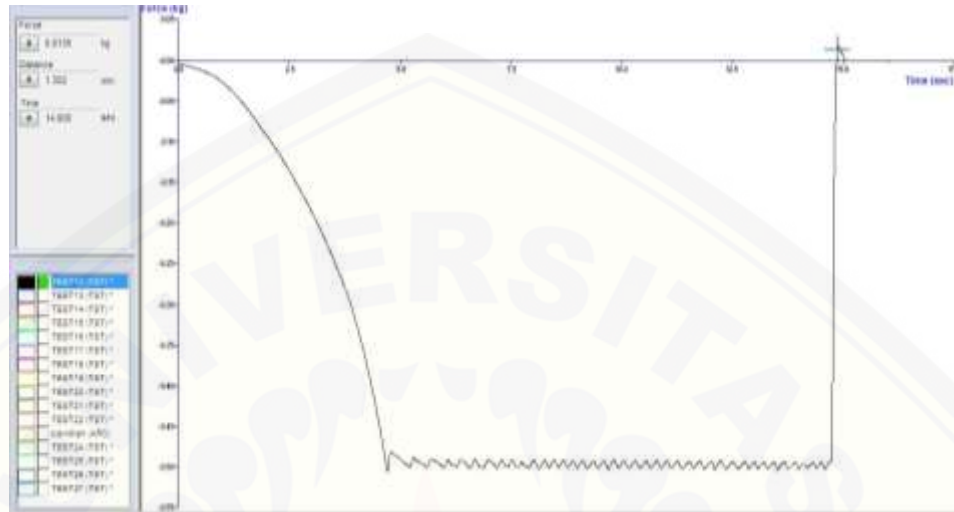
$$\% \text{ Kadar} : \frac{53,887 \text{ ppm}}{60 \text{ ppm}} \times 100\% = 89,811\%$$

$$\text{Rata-rata \% Kadar} : \frac{91,969\% + 93,087\% + 89,811\%}{3} = 91,622\%$$

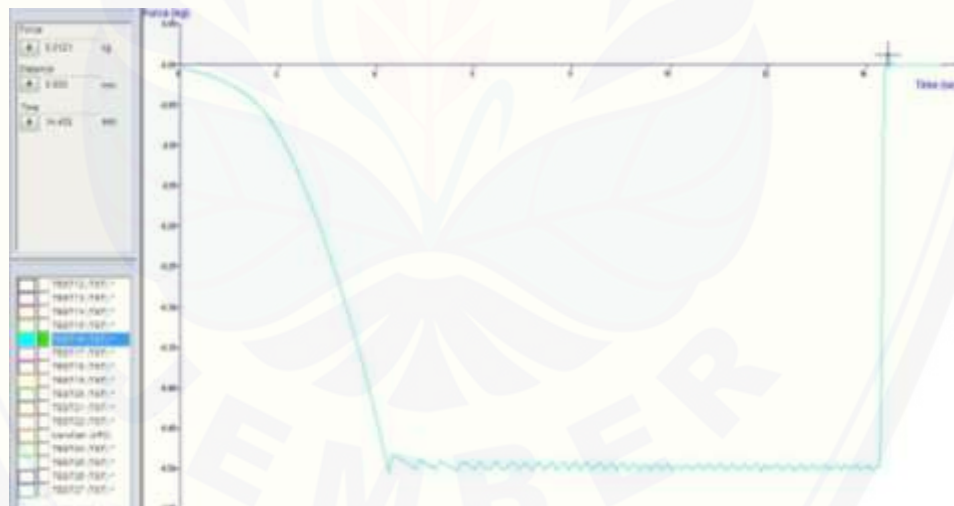


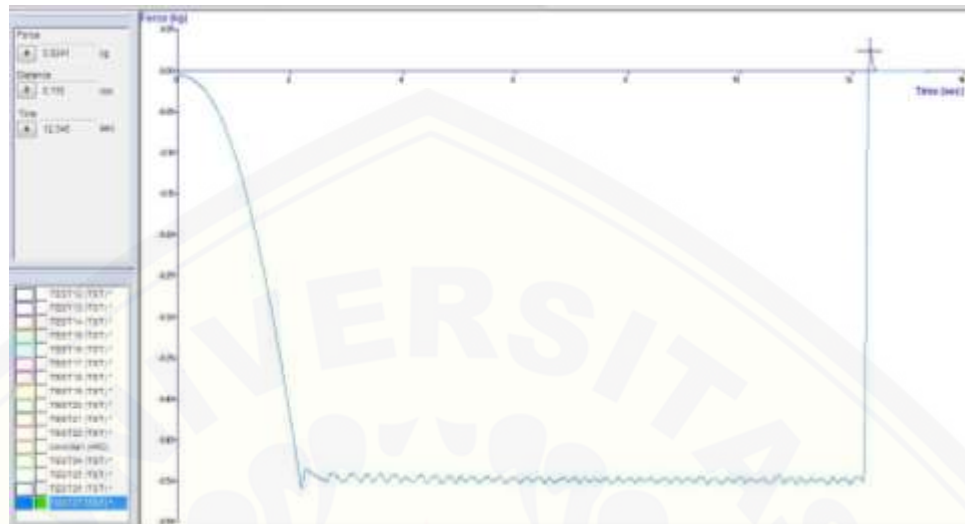
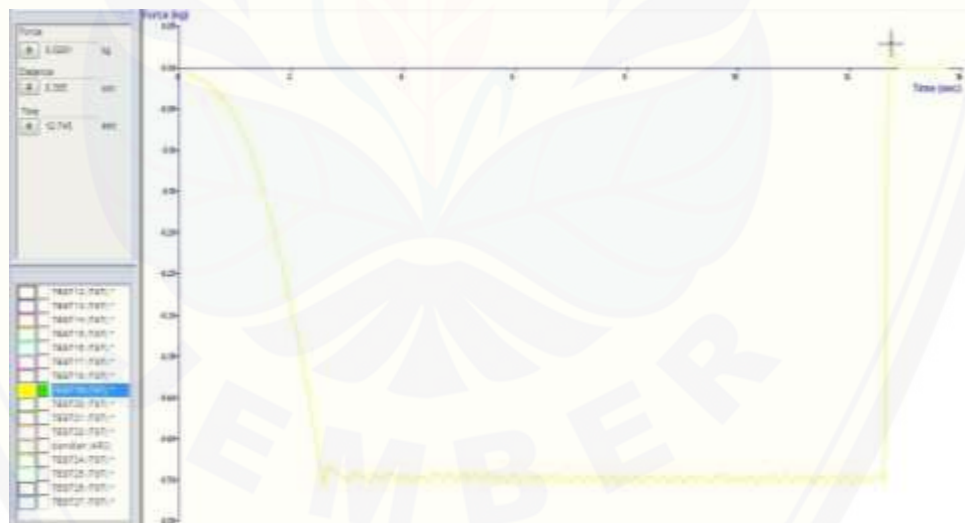
H. Hasil Uji Kekuatan *Mucoadhesive Buccal* Fim Salbutamol Sulfat

H.1 Hasil Uji Kekuatan *Mucoadhesive Buccal film* Salbutamol Sulfat Formula 1

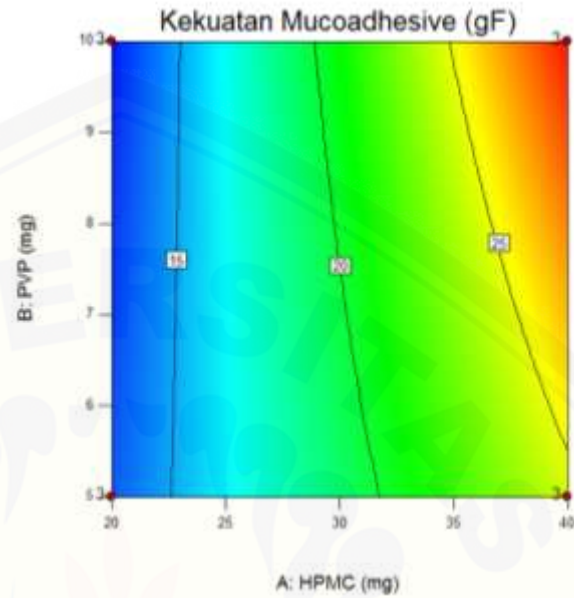


H.2 Hasil Uji Kekuatan *Mucoadhesive Buccal film* Salbutamol Sulfat Formula A

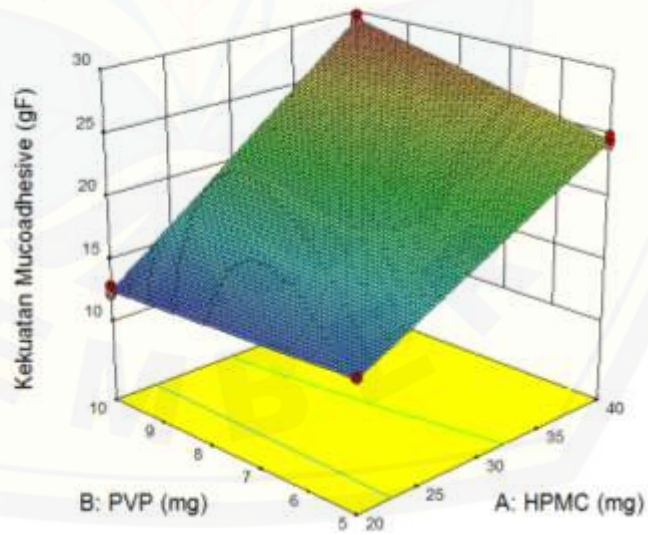


H.3 Hasil Uji Kekuatan *Mucoadhesive Buccal film* Salbutamol Sulfat Formula BH.4 Hasil Uji Kekuatan *Mucoadhesive Buccal film* Salbutamol Sulfat Formula AB

Design-Expert® Software
 Factor Coding: Actual
 Kekuatan Mucoadhesive (gF)
 • Design Points
 29.7
 12.1
 X1 = A: HPMC
 X2 = B: PVP



Design-Expert® Software
 Factor Coding: Actual
 Kekuatan Mucoadhesive (gF)
 • Design points above predicted value
 • Design points below predicted value
 29.7
 12.1
 X1 = A: HPMC
 X2 = B: PVP



Response 2 Kekuatan Mucoadhesive**ANOVA for selected factorial model****Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]**

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F
Model	618,36	3	206,12	1917,40	< 0.0001 Significant
A-HPMC	581,02	1	581,02	5404,84	< 0.0001
B-PVP	10,64	1	10,64	98,98	< 0.0001
AB	26,70	1	26,70	248,38	< 0.0001
Pure Error	0,86	8	0,11		
Cor Total	619,22	11			

The Model F-value of 1917,40 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

Values of "Prob > F" 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.

Std. Dev.	0,33	R-Squared	0,9986
Mean	19,98	Adj R-Squared	0,9981
C.V. %	1,64	Pred R-Squared	0,9969
PRESS	1,93	Adeq Precision	89,278
-2 Log Likelihood	2,43	BIC	12,37
		AICc	16,14

The "Pred R-Squared" of 0,9969 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,9981; 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 89,278 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient		Standard 95% CI		VIF
	Estimate	df Error	Low	High	
Intercept	19,98	1	0,095	19,76 20,19	
A-HPMC	6,96	1	0,095	6,74 7,18	1,00
B-PVP	0,94	1	0,095	0,72 1,16	1,00
AB	1,49	1	0,095	1,27 1,71	1,00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \text{Kekuatan Mucoadhesive} &= \\ &+19,98 \\ &+6,96 && * A \\ &+0,94 && * B \\ &+1,49 && * AB \end{aligned}$$

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 of the factors 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:

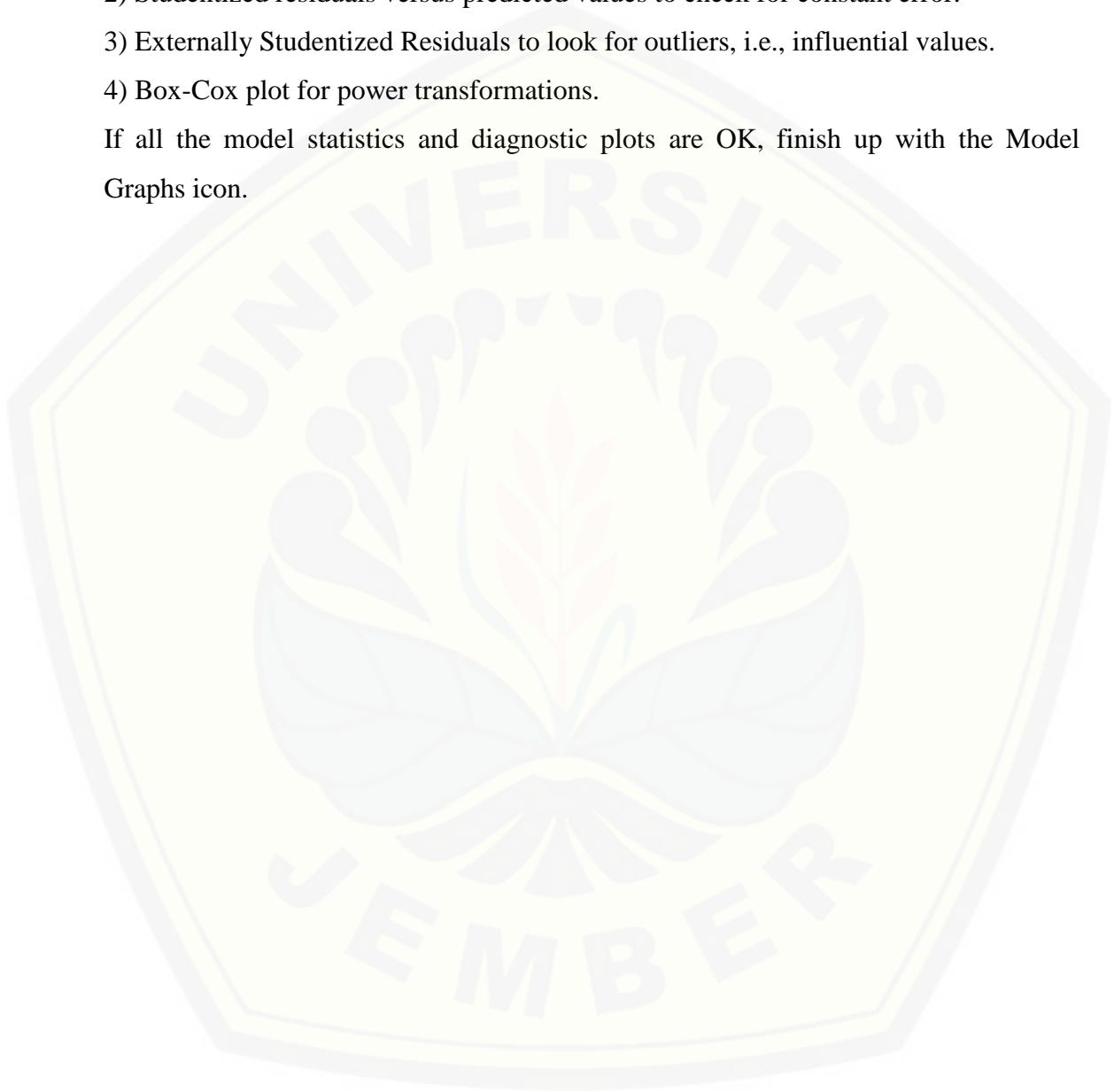
$$\begin{aligned} \text{Kekuatan Mucoadhesive} &= \\ &+9,70000 \\ &+0,24833 && * \text{HPMC} \\ &-1,41333 && * \text{PVP} \\ &+0,059667 && * \text{HPMC} * \text{PVP} \end{aligned}$$

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.

Proceed to Diagnostic Plots (the next icon in progression). Be sure to look at the:

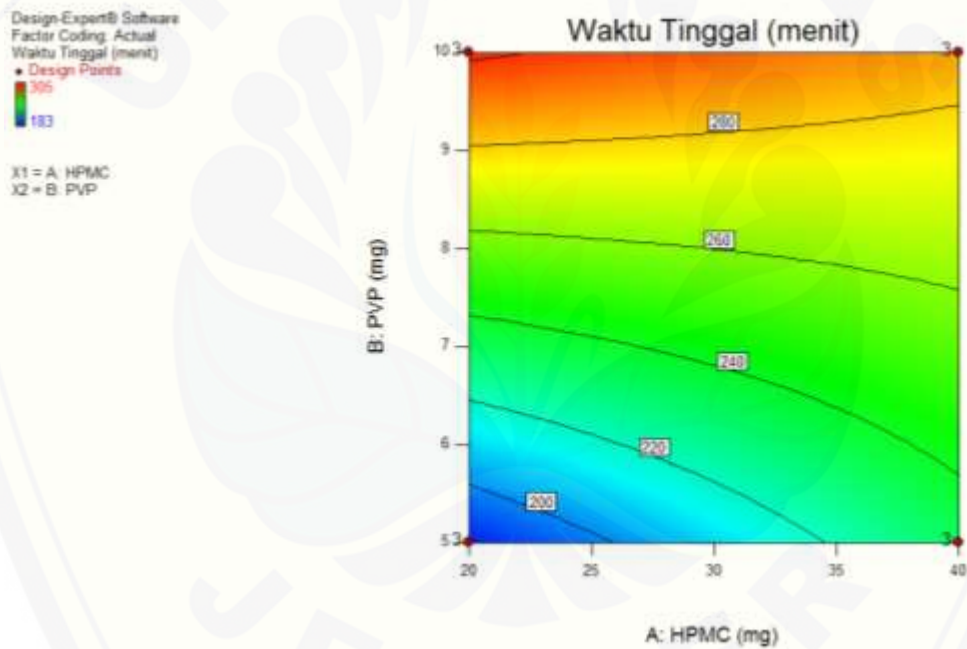
- 1) Normal probability plot of the studentized residuals to check for normality of residuals.
- 2) Studentized residuals versus predicted values to check for constant error.
- 3) Externally Studentized Residuals to look for outliers, i.e., influential values.
- 4) Box-Cox plot for power transformations.

If all the model statistics and diagnostic plots are OK, finish up with the Model Graphs icon.

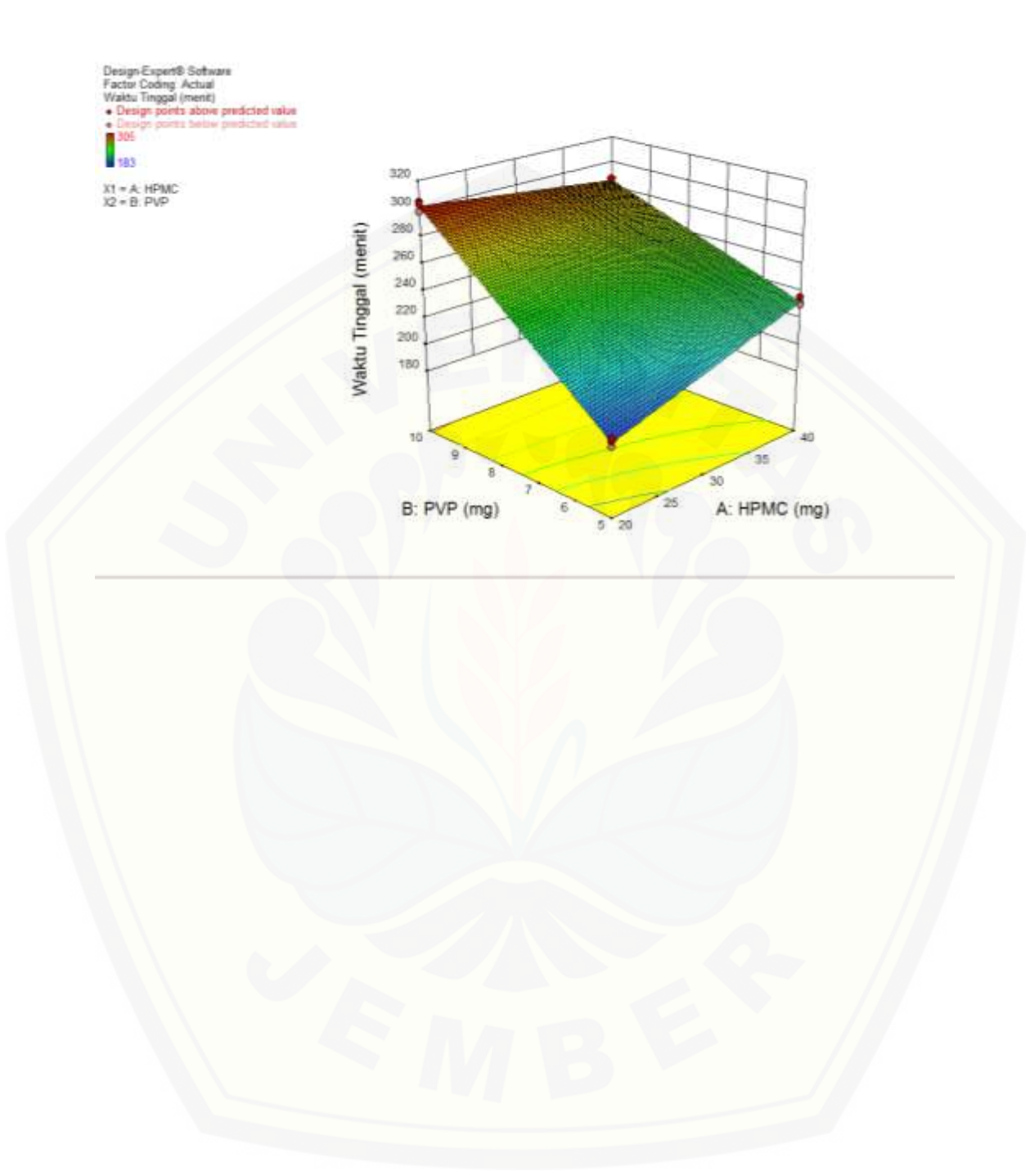
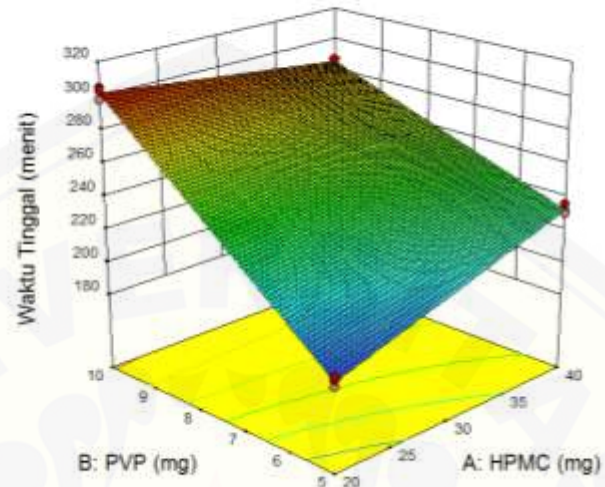


I. Tabulasi Hasil Pengujian Waktu Tinggal *Buccal film* Salbutamol Sulfat

Replikasi	Waktu Tinggal (menit)			
	Formula 1	Formula A	Formula B	Formula AB
1	187	305	232	283
2	183	303	230	287
3	189	298	236	287
Rata-rata ±	186,333±	302 ± 3,605	232,666 ±	285,666 ±
SD	3,055		2,634	2,311



Design Expert® Software
 Factor Coding: Actual
 Waktu Tinggal (menit)
 • Design points above predicted value
 • Design points below predicted value
 305
 183
 X1 = A: HPMC
 X2 = B: PVP



Response 3 Waktu Tinggal**ANOVA for selected factorial model****Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]**

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F
Model	24956,67	3	8318,89	899,34	< 0.0001 significant
A-HPMC	675,00	1	675,00	72,97	< 0.0001
B-PVP	21336,33	1	21336,33	2306,63	< 0.0001
AB	2945,33	1	2945,33	318,41	< 0.0001
Pure Error	74,00	8	9,25		
Cor Total	25030,67	11			

The Model F-value of 899,34 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

Values of "Prob > F" 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.

Std. Dev.	3,04	R-Squared	0,9970
Mean	251,67	Adj R-Squared	0,9959
C.V. %	1,21	Pred R-Squared	0,9933
PRESS	166,50	Adeq Precision	65,872
-2 Log Likelihood	55,88	BIC	65,82
		AICc	69,60

The "Pred R-Squared" of 0,9933 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,9959; 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 65,872 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI		VIF
				Low	High	
Intercept	251,67	1	0,88	249,64	253,69	
A-HPMC	7,50	1	0,88	5,48	9,52	1,00
B-PVP	42,17	1	0,88	40,14	44,19	1,00
AB	-15,67	1	0,88	-17,69	-13,64	1,00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \text{Waktu Tinggal} &= \\ &+251,67 \\ &+7,50 && * A \\ &+42,17 && * B \\ &-15,67 && * AB \end{aligned}$$

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 of the factors 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:

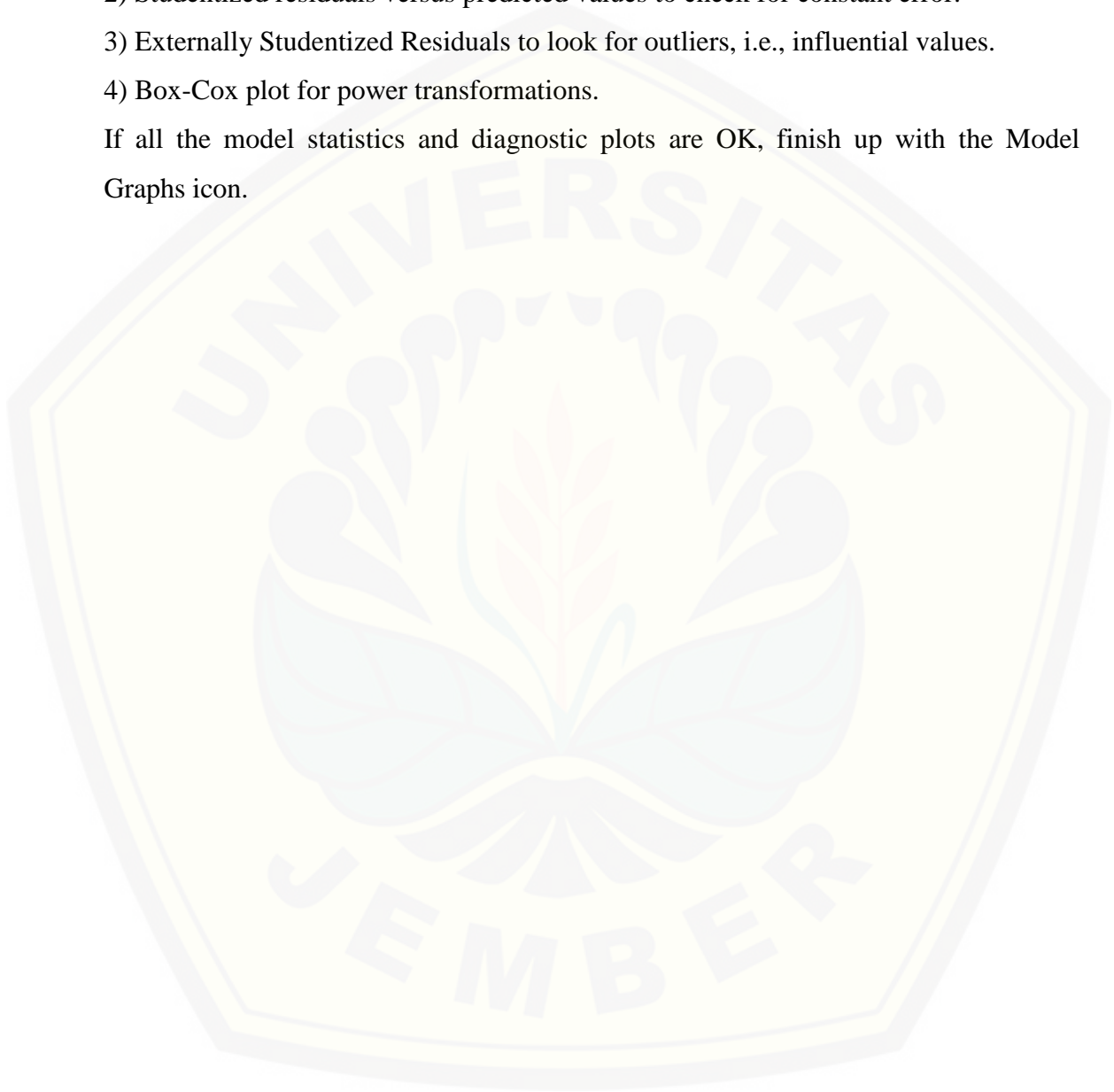
$$\begin{aligned} \text{Waktu Tinggal} &= \\ &-38,33333 \\ &+5,45000 && * \text{HPMC} \\ &+35,66667 && * \text{PVP} \\ &-0,62667 && * \text{HPMC} * \text{PVP} \end{aligned}$$

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.

Proceed to Diagnostic Plots (the next icon in progression). Be sure to look at the:

- 1) Normal probability plot of the studentized residuals to check for normality of residuals.
- 2) Studentized residuals versus predicted values to check for constant error.
- 3) Externally Studentized Residuals to look for outliers, i.e., influential values.
- 4) Box-Cox plot for power transformations.

If all the model statistics and diagnostic plots are OK, finish up with the Model Graphs icon.



J. Analisa Data Menggunakan *Design Expert* Versi 10

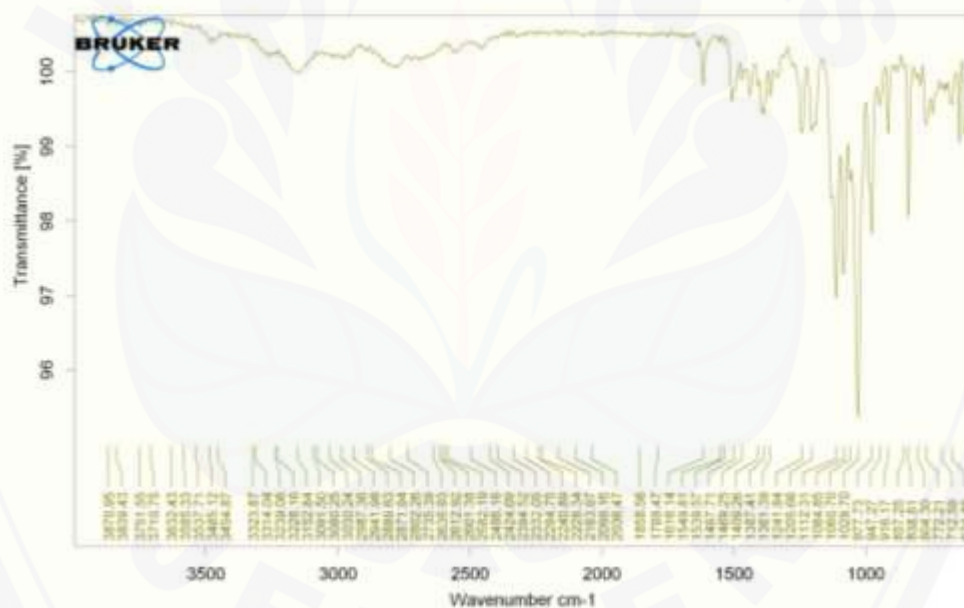
Std Run	Factor 1 A:HPMC	Factor 2 B:PVP	Response 1 Swelling Index	Response 2 Kekuatan Mucoadhesive	Response 3 Waktu Tinggal	
	mg	mg		gF	menit	
1	8	20	5	3,144	13,5	187
2	4	20	5	3,744	13,7	183
3	7	20	5	2,965	13,5	189
4	5	40	5	4,374	24,1	232
5	11	40	5	4,334	24,5	230
6	2	40	5	3,888	24,9	236
7	10	20	10	3,22	12,1	305
8	9	20	10	3,48	12,9	303
9	12	20	10	3,258	12,4	298
10	6	40	10	4,014	29,1	283
11	1	40	10	4,785	29,7	287
12	3	40	10	4,265	29,3	287

Constraints

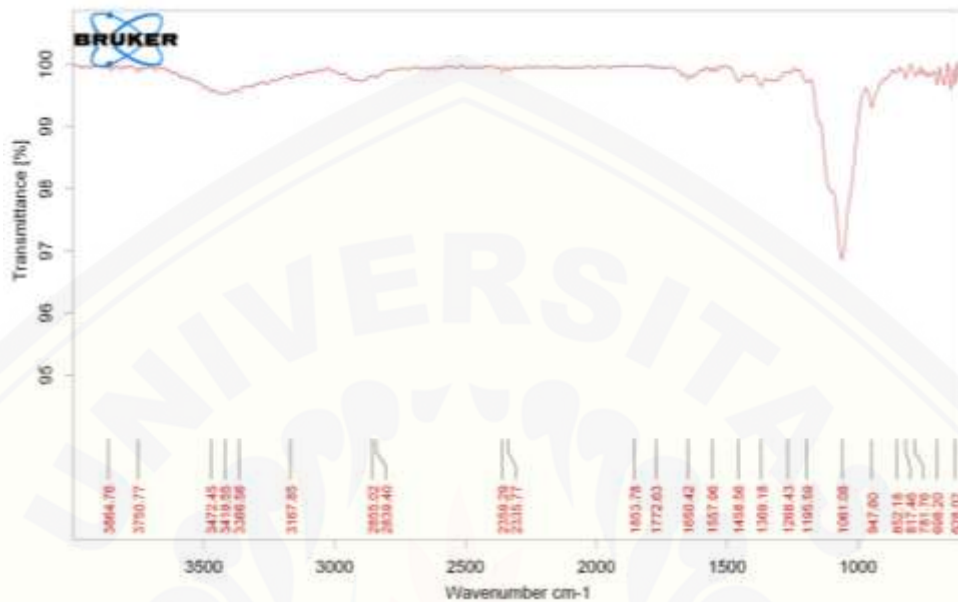
Name	Goal	Lower Limit	Upper Limit	Lower Weight	Upper Weight	Importance
A:HPMC	is in range	20	40	1	1	3
B:PVP	is in range	5	10	1	1	3
Swelling Index	maximize	3	4,5	1	1	3
Kekuatan Mucoadhesive	maximize	5	20	1	1	3
Waktu Tinggal	maximize	240	360	1	1	3

Solutions

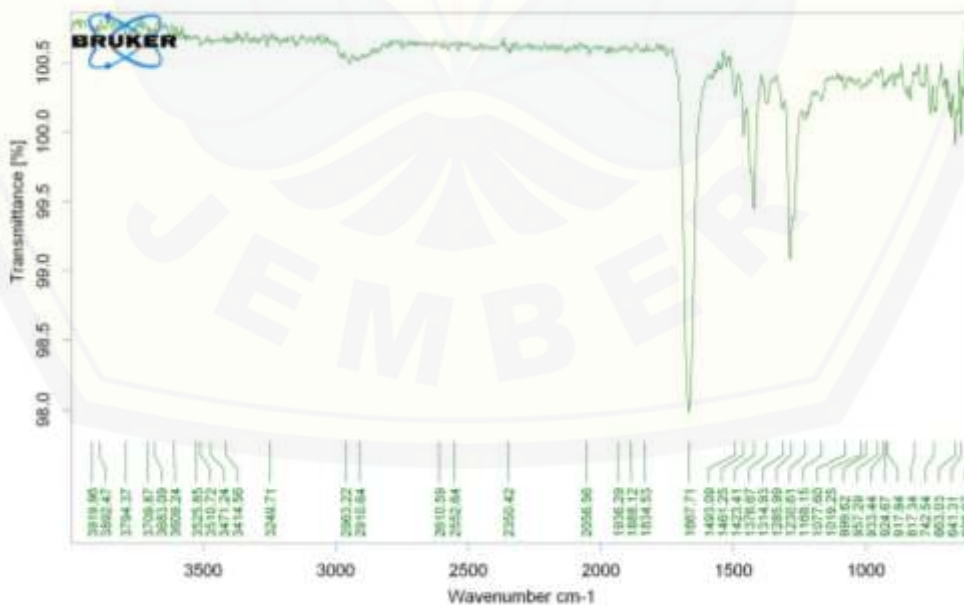
Number	HPMC	PVP	Swelling Index	Kekuatan Mucoadhesive	Waktu Tinggal	Desirability
1	<u>40,000</u>	<u>10,000</u>	<u>4,355</u>	<u>29,367</u>	<u>285,667</u>	<u>0,700</u> Selected
2	39,659	10,000	4,337	29,079	285,945	0,699
3	39,583	10,000	4,333	29,014	286,008	0,698
4	39,292	10,000	4,318	28,768	286,245	0,697
5	40,000	9,938	4,353	29,307	285,014	0,697
6	37,585	10,000	4,230	27,326	287,639	0,688

K. Hasil FTIR Formula Optimum *Buccal film* Salbutamol Sulfat**K.1 Spektra Salbutamol Sulfat**

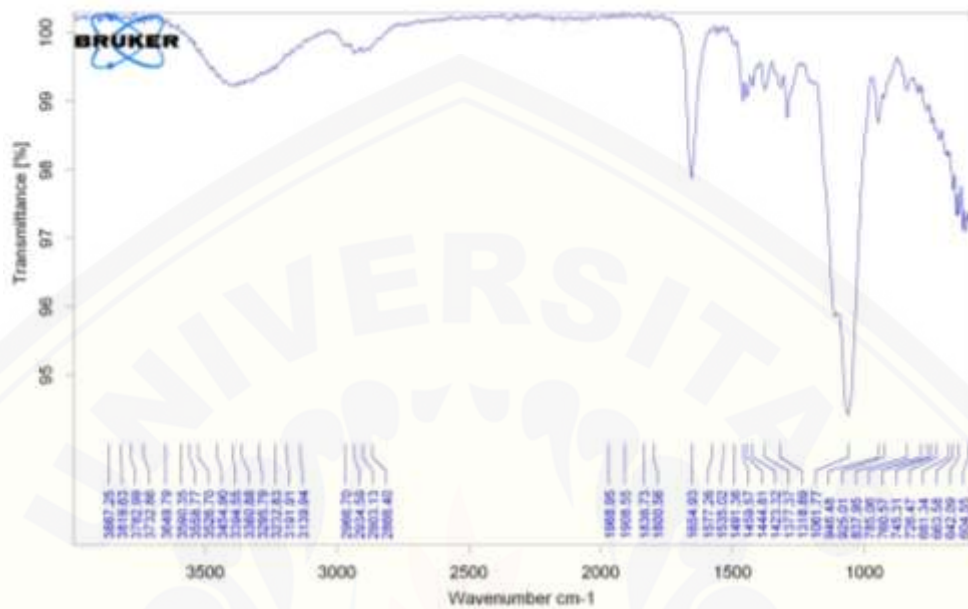
K.2 Spektra HPMC



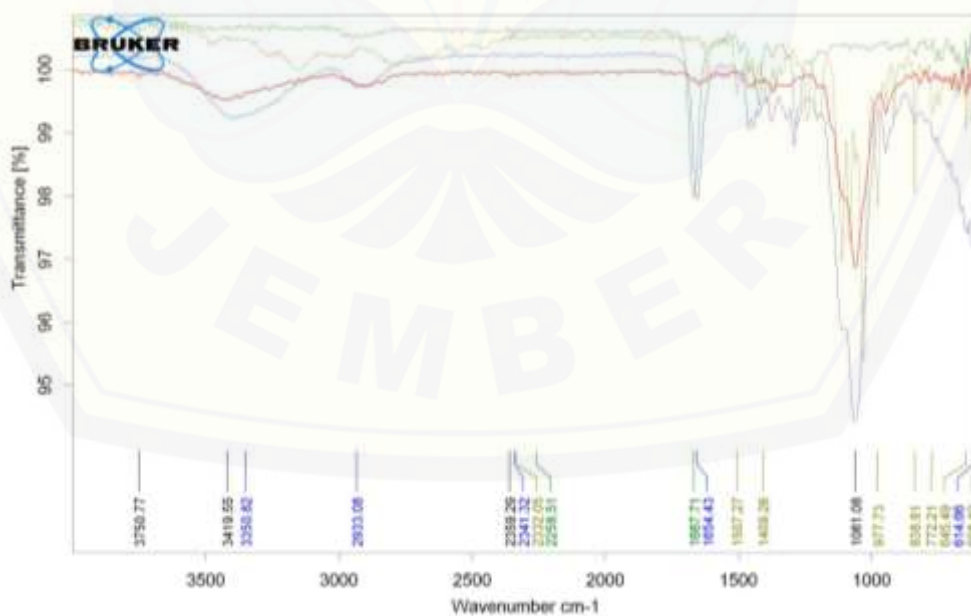
K.3 Spektra PVP



K.4 Spektra *Buccal film* Formula AB



K.5 Spektra Salbutamol Sulfat, HPMC, PVP, dan Formula AB



L. Tabulasi Hasil Uji Pelepasan *Film*

Waktu (menit)	FAB (% Pelepasan Obat)		
	R1	R2	R3
5	3,43	1,50	4,07
10	9,88	7,62	7,72
15	14,24	9,72	10,05
30	21,41	15,39	15,60
45	31,88	21,74	20,20
60	35,53	22,75	23,69
90	41,44	27,62	26,90
120	44,54	36,20	35,36
150	46,41	39,47	38,17
180	50,85	45,47	47,00
210	52,39	52,09	49,76
240	60,85	60,25	56,48
270	78,24	80,00	76,61
300	90,01	88,90	88,47

- Contoh perhitungan % pelepasan pada formula optimum replikasi 1

❖ T = 5 menit

Absorbansi = 0,007

Kandungan SS dalam 1 film = 4,008

$Y = 0,00578x - 0,00147$

$0,007 = 0,00578x - 0,00147$

$x = 1,465 \text{ ppm}$

- Jumlah SS dalam 100 ml dapar fosfat pH 6,8

$Q = 1,465 \mu\text{g/ml} \times 100 \text{ ml}$

$= 146,5 \mu\text{g}$

$= 0,1465 \text{ mg}$

- $F_k = 0$

- Jumlah total SS dalam 100 ml dapar fosfat pH 6,8

$Q_{\text{tot}} = 0,1465 \text{ mg} + 0$

$= 0,1465$

$$- \% \text{ Pelepasan} = \frac{0,1465 \text{ mg}}{4,008 \text{ mg}} \times 100 \% = 3,643 \%$$

$$\diamond t = 10$$

$$\text{Absorbansi} = 0,021$$

$$Y = 0,00578x - 0,00147$$

$$0,021 = 0,00578x - 0,00147$$

$$x = 3,887$$

- Jumlah SS dalam 100 ml dapar fosfat pH 6,8

$$Q = 3,887 \mu\text{g/ml} \times 100 \text{ ml}$$

$$= 388,7 \mu\text{g}$$

$$= 0,3887 \text{ mg}$$

$$- Fk = \frac{5}{100} \times 0,146 = 0,0073$$

- Jumlah total SS dalam 100 ml dapar fosfat pH 6,8

$$Q_{\text{tot}} = 0,3887 \text{ mg} + 0,0073$$

$$= 0,396 \text{ mg}$$

$$- \% \text{ Pelepasan} = \frac{0,396 \text{ mg}}{4,008 \text{ mg}} \times 100 \% = 9,88 \%$$

M. HASIL ANOVA

M.1 Hasil ANOVA dari Keseragaman Bobot

Tests of Normality

FORMULA	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
formula 1	.175	3	.	1.000	3	1.000
formula A	.385	3	.	.750	3	.000
formula B	.175	3	.	1.000	3	1.000
formula AB	.292	3	.	.923	3	.463

ANOVA

BOBOT

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	909.717	3	303.239	689.179	.000
Within Groups	3.520	8	.440		
Total	913.237	11			

Multiple Comparisons

BOBOT

LSD

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
formula 1	formula A	-1.53333 [*]	.54160	.022	-2.7823	-.2844
	formula B	-.46667	.54160	.414	-1.7156	.7823
	formula AB	-20.73333 [*]	.54160	.000	-21.9823	-19.4844
formula A	formula 1	1.53333 [*]	.54160	.022	.2844	2.7823
	formula B	1.06667	.54160	.084	-.1823	2.3156
	formula AB	-19.20000 [*]	.54160	.000	-20.4489	-17.9511
formula B	formula 1	.46667	.54160	.414	-.7823	1.7156
	formula A	-1.06667	.54160	.084	-2.3156	.1823
	formula AB	-20.26667 [*]	.54160	.000	-21.5156	-19.0177
formula AB	formula 1	20.73333 [*]	.54160	.000	19.4844	21.9823
	formula A	19.20000 [*]	.54160	.000	17.9511	20.4489
	formula B	20.26667 [*]	.54160	.000	19.0177	21.5156

M.2 Hasil ANOVA dari pH Permukaan Sediaan

Tests of Normality

FORMULA	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	Df	Sig.	Statistic	df	Sig.
pH formula 1	.175	3	.	1.000	3	1.000
formula A	.385	3	.	.750	3	.000
formula B	.175	3	.	1.000	3	1.000
formula AB	.292	3	.	.923	3	.463

ANOVA

pH

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.810	3	.270	456.502	.000
Within Groups	.005	8	.001		
Total	.815	11			

Multiple Comparisons

pH
LSD

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
formula 1	formula A	.04667*	.01986	.047	.0009	.0925
	formula B	.02000	.01986	.343	-.0258	.0658
	formula AB	-.57667*	.01986	.000	-.6225	-.5309
formula A	formula 1	-.04667*	.01986	.047	-.0925	-.0009
	formula B	-.02667	.01986	.216	-.0725	.0191
	formula AB	-.62333*	.01986	.000	-.6691	-.5775
formula B	formula 1	-.02000	.01986	.343	-.0658	.0258
	formula A	.02667	.01986	.216	-.0191	.0725
	formula AB	-.59667*	.01986	.000	-.6425	-.5509
formula AB	formula 1	.57667*	.01986	.000	.5309	.6225
	formula A	.62333*	.01986	.000	.5775	.6691
	formula B	.59667*	.01986	.000	.5509	.6425

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

M.3 Hasil ANOVA dari *Swelling Index*

Tests of Normality

FORMULA		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	Df	Sig.	Statistic	df	Sig.
SwellingIndex	formula 1	.301	3	.	.911	3	.422
	formula A	.359	3	.	.811	3	.142
	formula B	.336	3	.	.857	3	.259
	formula AB	.257	3	.	.961	3	.620

ANOVA

SwellingIndex

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2.889	3	.963	9.314	.005
Within Groups	.827	8	.103		
Total	3.716	11			

Multiple Comparisons

SwellingIndex
LSD

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
formula 1	formula A	-.914333*	.262560	.008	-1.51980	-.30887
	formula B	-.035000	.262560	.897	-.64047	.57047
	formula AB	-1.070333*	.262560	.004	-1.67580	-.46487
formula A	formula 1	.914333*	.262560	.008	.30887	1.51980
	formula B	.879333*	.262560	.010	.27387	1.48480
	formula AB	-.156000	.262560	.569	-.76147	.44947
formula B	formula 1	.035000	.262560	.897	-.57047	.64047
	formula A	-.879333*	.262560	.010	-1.48480	-.27387
	formula AB	-1.035333*	.262560	.004	-1.64080	-.42987
formula AB	formula 1	1.070333*	.262560	.004	.46487	1.67580
	formula A	.156000	.262560	.569	-.44947	.76147
	formula B	1.035333*	.262560	.004	.42987	1.64080

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

M.4 Hasil ANOVA dari Kekuatan Mucoadhesive

Tests of Normality

FORMULA		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Mucoadhesive	formula 1	.385	3	.	.750	3	.000
	formula A	.175	3	.	1.000	3	1.000
	formula B	.232	3	.	.980	3	.726
	formula AB	.253	3	.	.964	3	.637

ANOVA

Mucoadhesive

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	618.362	3	206.121	1.917E3	.000
Within Groups	.860	8	.107		
Total	619.222	11			

Multiple Comparisons

Mucoadhesive
LSD

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
formula 1	formula A	-10.93333*	.26771	.000	-11.5507	-10.3160
	formula B	1.10000*	.26771	.003	.4827	1.7173
	formula AB	-15.80000*	.26771	.000	-16.4173	-15.1827
formula A	formula 1	10.93333*	.26771	.000	10.3160	11.5507
	formula B	12.03333*	.26771	.000	11.4160	12.6507
	formula AB	-4.86667*	.26771	.000	-5.4840	-4.2493
formula B	formula 1	-1.10000*	.26771	.003	-1.7173	-.4827
	formula A	-12.03333*	.26771	.000	-12.6507	-11.4160
	formula AB	-16.90000*	.26771	.000	-17.5173	-16.2827
formula AB	formula 1	15.80000*	.26771	.000	15.1827	16.4173
	formula A	4.86667*	.26771	.000	4.2493	5.4840
	formula B	16.90000*	.26771	.000	16.2827	17.5173

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

M.5 Hasil ANOVA dari Waktu Tinggal

Tests of Normality

FORMULA		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	Df	Sig.	Statistic	df	Sig.
WaktuTinggal	formula 1	.253	3	.	.964	3	.637
	formula A	.253	3	.	.964	3	.637
	formula B	.276	3	.	.942	3	.537
	formula AB	.385	3	.	.750	3	.000

ANOVA

WaktuTinggal

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	24956.667	3	8318.889	899.339	.000
Within Groups	74.000	8	9.250		
Total	25030.667	11			

Multiple Comparisons

WaktuTinggal
LSD

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
formula 1	formula A	-46.33333*	2.48328	.000	-52.0598	-40.6069
	formula B	-115.66667*	2.48328	.000	-121.3931	-109.9402
	formula AB	-99.33333*	2.48328	.000	-105.0598	-93.6069
formula A	formula 1	46.33333*	2.48328	.000	40.6069	52.0598
	formula B	-69.33333*	2.48328	.000	-75.0598	-63.6069
	formula AB	-53.00000*	2.48328	.000	-58.7264	-47.2736
formula B	formula 1	115.66667*	2.48328	.000	109.9402	121.3931
	formula A	69.33333*	2.48328	.000	63.6069	75.0598
	formula AB	16.33333*	2.48328	.000	10.6069	22.0598
formula AB	formula 1	99.33333*	2.48328	.000	93.6069	105.0598
	formula A	53.00000*	2.48328	.000	47.2736	58.7264
	formula B	-16.33333*	2.48328	.000	-22.0598	-10.6069

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

N. Dokumentasi

N.1 Uji Ketebalan *Film*



N.2 Uji Keseragaman Bobot *Film*



N.3 Uji Ketahanan Lipat *Film*



N.4 Uji *Swelling Index*



N.5 Uji pH permukaan



N.6 Uji Kekuatan *Mucoadhesive*



N.7 Uji Waktu Tinggal *Mucoadhesive*



N.8 Uji Disolusi



O. Sertifikat Analisis Salbtamol Sulfat

Quality Order	QTY	ITEM NUMBER	ITEM LOC	LOCATION	Procedure	Qty Pending	Qty Accepted	Qty Rejected	Order Date	Exp Date	Eff Date	St
00.17/000	50.0	14219128 SALBTAMOL SULFAT	PH	002	Pemeriksaan SS/SC	00.0	45.0	0.0	16/09/11	27/09/11	20/08/11	C
QTY	CHARACTERISTIC	ACTUAL RESULTS	SPECIFICATION	MEASURE	PASS							
01	PENERJAN	SEDIKIT	*		yes							
02	KELARUTAN	SEDIKIT	*		yes							
03	IDENTIFIKASI	SEDIKIT A, B	*		yes							
04	AIR	0	<=0.5	PERSEN	yes							
05	SISA PERLUNAS	0.089	<=0.1	PERSEN	yes							
06	KEMURNIHAN (KUMKATODONT)	SEDIKIT	SEDIKIT		yes							
07	ISOMER SENGKAWAN (SANGKAWAN) MUDA (MUDA) *SERAT (LODA)	SEDIKIT	SEDIKIT		yes							
08	KADAM	100.45	90.5-101.5	PERSEN	yes							
09	PETUNJUK SAMPLING	AM	*		yes							
10	PENERJESAN	KALSIUM	*		yes							
11	CATATAN	-	*		yes							