



**OPTIMASI NATRIUM KARBOKSIMETIL SELULOSA (CMC Na) DAN
POLIVINIL PIROLIDON (PVP) DALAM SEDIAAN
BUCCAL FILM SALBUTAMOL SULFAT**

SKRIPSI

Oleh

Virgina Sekar Ayu

NIM 142210101026

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2018



**OPTIMASI NATRIUM KARBOKSI METIL SELULOSA (CMC Na) DAN
POLIVINIL PIROLIDON (PVP) 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

Virgina Sekar Ayu

NIM 142210101026

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2018

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk :

1. Allah SWT yang senantiasa memberikan rahmat dan anugerah-Nya kepada setiap hamba-Nya yang selalu berjuang di jalan-Nya dalam kebaikan dan menuntut ilmu.
2. Orang tua penulis, Ayahanda Masrur Faisal dan Ibunda Abayu Saiyah tercinta, yang telah membesarkan dan membimbing penulis dengan penuh kasih sayang yang tiada batasnya serta memberi doa, nasehat dan semangat yang tidak pernah putus. Terimakasih atas segala waktu, perhatian dan pengorbanan yang telah diberikan.
3. Adik Karina Zahara Shofa, terimakasih atas kasih sayang, dukungan, semangat dan doa yang senantiasa mengiringi setiap langkah bagi perjuangan dan keberhasilan penulis.
4. Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt dan Ibu Lusia Oktora R.K.S, S.F., 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

Barangsiapa bersungguh-sungguh, sesungguhnya kesungguhannya itu adalah untuk dirinya sendiri.

(Q.S Al-Ankabut [29] : 6)

Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan.

(Q.S Al-Insyirah : 6)

To get a success, your courage must be greater than your fear.

(Hans Stephen Andersen)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Virgina Sekar Ayu

NIM : 142210101026

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Optimasi Natrium Karboksimetil Selulosa (CMC Na) dan Polivinil Pirolidon (PVP) dalam Sediaan *Buccal Film* Salbutamol Sulfat” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

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

Jember, 20 Juli 2018
Yang menyatakan,

Virgina Sekar Ayu
NIM. 142210101026

SKRIPSI

**OPTIMASI NATRIUM KARBOKSIMETIL SELULOSA (CMC Na) DAN
POLIVINIL PIROLIDON (PVP) DALAM SEDIAAN
BUCCAL FILM SALBUTAMOL SULFAT**

Oleh

Virgina Sekar Ayu
NIM 142210101026

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt
Dosen Pembimbing Anggota : Lusia Oktora R.K.S, S.F., M.Sc., Apt

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Optimasi Natrium Karboksimetil Selulosa (CMC Na) dan Polivinil Prolidon (PVP) dalam Sediaan *Buccal Film* Salbutamol Sulfat” telah diuji dan disahkan pada :

Hari, tanggal : 24 Juli 2018

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,



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



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

Tim Penguji

Dosen Penguji I,

Dosen Penguji II,



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



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

Mengesahkan
Dekan,



Lestya W. Handayani, S.Si., Apt., M.Farm.
NIP 197604142002122001

RINGKASAN

Optimasi Natrium Karboksimetil Selulosa (CMC Na) Dan Polivinil Piroolidon (PVP) dalam Sediaan *Buccal Film* Salbutamol Sulfat; Virgina Sekar Ayu, 142210101026; 124 halaman; 2018; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Salbutamol sulfat adalah agonis β 2-adrenergik yang telah banyak digunakan sebagai bronkodilator dalam pengobatan gangguan asma dan penyakit paru obstruktif kronik (Arya *et al.*, 2010 ; Singh *et al.*, 2010). Salbutamol sulfat ketika diberikan secara oral harus melewati *first pass metabolism* di hati, mudah diserap di saluran pencernaan yaitu di lambung dan usus kecil bagian atas juga mengalami degradasi di usus besar yang menyebabkan bioavailabilitas oral Salbutamol Sulfat rendah yaitu 40% (Singh *et al.*, 2010; Vasantha *et al.*, 2011). Bioavailabilitas oral yang rendah ini dapat di atasi dengan memformulasikan salbutamol sulfat dalam bentuk sediaan *buccal film*.

Penghantaran obat dengan rute *buccal* adalah penghantaran obat melalui membran mukosa ke sirkulasi sistemik dengan menempatkan obat di antara pipi bagian dalam dan gusi (Rao *et al.*, 2013). Kelebihan dari penghantaran obat melalui *buccal* secara umum adalah obat dapat diserap secara langsung ke dalam sirkulasi sistemik tanpa mengalami *first pass metabolism* di hati dan degradasi enzim di usus sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat, dapat segera dihentikan jika terjadi toksisitas, dapat diberikan kepada pasien yang tidak bisa menelan obat, dapat digunakan untuk obat yang memiliki waktu paruh dan rentang terapi pendek, dosis yang diberikan lebih akurat, serta mudah dalam formulasinya (Patel *et al.*, 2011 ; Rao *et al.*, 2013).

Faktor yang mempengaruhi efektifitas dari sediaan *film* yaitu waktu tinggal mukoadhesif, *swelling index*, dan kekuatan mukoadhesif. Waktu tinggal mukoadhesif, *swelling index*, dan kekuatan mukoadhesif ini dipengaruhi oleh polimer

yang digunakan dalam sediaan *buccal film* salbutamol sulfat. Pada penelitian ini, polimer yang digunakan untuk membuat sediaan *buccal film* yaitu menggunakan polimer CMC Na yang dikombinasikan dengan PVP. CMC Na memiliki sifat *mucoadhesive* yang tinggi (Morales dan McConville, 2011). PVP dapat meningkatkan kekuatan dan waktu *mucoadhesive*, dapat meningkatkan kecepatan pelepasan, memiliki sifat elastis dan sebagai *moisture barrier* sehingga nyaman digunakan (Rowe *et al.*, 2009).

. Penelitian ini dilakukan optimasi polimer CMC Na dan PVP dalam sediaan *buccal film* salbutamol sulfat yang kemudian dilakukan evaluasi yang meliputi organoleptis, keseragaman bobot, ketebalan *film*, ketahanan lipat, pH permukaan, penetapan kadar, *swelling index*, waktu tinggal mukoadhesif dan uji kekuatan mukoadhesif.

Hasil pengujian waktu tinggal menunjukkan bahwa $F_b < F(1) < F_a < F_{ab}$ dengan nilai waktu tinggal berturut-turut yaitu 244,7 menit; 247,3 menit; 251,7 menit; dan 273,7 menit. Hasil *swelling index* menunjukkan bahwa $F_a < F_{ab} < F_b < F(1)$ dengan nilai *swelling index* berturut-turut yaitu 6,805; 9,002; 9,477 dan 9,911. Dan hasil kekuatan mukoadhesif menunjukkan bahwa $F_a < F_{ab} < F_b < F(1)$ dengan nilai kekuatan mukoadhesif berturut-turut yaitu 17,0 gram; 25,0 gram; 28,0 gram dan 28,3. Hasil dari waktu tinggal mukoadhesif, *swelling index*, dan uji kekuatan mukoadhesif kemudian dianalisis dengan menggunakan *software design expert* versi 10. Hasil yang ditunjukkan dari analisis menggunakan *software design expert* ini yaitu mendapat 5 solusi dengan formula terpilih F_{ab} sebagai formula optimum. Formula optimum F_{ab} ini kemudian diuji FTIR dan uji persen pelepasan. Hasil uji FTIR menunjukkan bahwa tidak ada interaksi secara fisika atau kimia dari polimer dan bahan aktif dalam sediaan *buccal film* salbutamol sulfat. Hasil dari uji persen pelepasan menunjukkan bahwa F_{ab} memiliki persen pelepasan pada menit 300 sebesar 94,037 % dengan nilai CV 1,912%.

PRAKATA

Syukur Alhamdulillah penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi Natrium Karboksimetil Selulosa (CMC Na) dan Polivinil Pirolidon (PVP) dalam Sediaan *Buccal Film* Salbutamol Sulfat”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

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

1. Orangtua tercinta, Ayahanda Masrur Faisal, Ibu Abayu Saiyah, yang selalu berdoa untuk kebaikanku. Terimakasih atas jerih payah, pengorbanan dan kasih sayang yang tidak ada batasnya untukku. Terimakasih atas semangat dan kekuatan yang membuatku berdiri kembali saat aku terjatuh dan kehilangan semangatku. Tanpa beliau aku tidak akan menjadi aku seperti sekarang ini.
2. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm. atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini;
3. Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Ibu Lusia Oktora R.K.S, S.F., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang penuh kesabaran memberi bimbingan, dorongan, meluangkan waktu, pikiran, perhatian dan saran kepada penulis selama penyusunan skripsi ini sehingga bisa terlaksana dengan baik;
4. Bapak Viddy Agustian R., S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji I dan Ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dosen Penguji II, terimakasih atas saran dan kritik yang diberikan demi kesempurnaan skripsi ini;

5. Ibu Ika Norcahyanti, S.Farm., Apt., M.Sc. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing dan memberikan arahan selama penulis menjadi mahasiswa;
6. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu, bimbingan, pengorbanan, saran dan kritik kepada penulis;
7. Ibu Solihatus Sallamah, A.Md dan Ibu Titin Nur Farida, S.Farm., Apt. selaku teknisi Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember, terimakasih atas segala bantuannya selam proses penyelesaian skripsi ini;
8. Adik Karina Zahara Shofa yang tercinta, terima kasih atas kasih sayang, dukungan, nasihat, semangat, dan doa yang senantiasa mengiringi setiap langkah bagi perjuangan dan keberhasilan penyusunan skripsi ini;
9. Keluarga besar di Mojokerto dan Banjarmasin yang telah memberi dukungan, semangat, perhatian, doa, dan kasih sayang kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini;
10. Sahabat dan saudara “CPD” Cahyanti Dyah A.S.D, Catur Nindita Agil Nuari, Desy Wulandari, Devi Ayu Aprillia, Fanitika Imansari, Inasa Hazrina, Luna Ivanka D.E, Ulfatul Munawaroh, terima kasih atas keceriaan, kebersamaan, semangat, tawa, doa, dukungan selama ini, terima kasih juga sudah bersedia memeberikan bantuan dan direpotkan dalam keadaan apapun. Terima kasih karena kalian selalu ada untuk memberikan senyuman terhangat yang tidak akan pernah penulis lupakan;
11. Rekan, sahabat dan saudara seperjuangan skripsi “Buccal Film Squad” Devi Ayu Aprillia, Tya Uwatun Hasanah dan Cahyanti Dyah A.S.D terimakasih atas kerja sama dan kebersamaan menjalani suka duka selama penelitian ini;
12. Sahabat dan saudara “Kost Wisma Kartini”, yang telah menjadi saudara dan sama-sama berjuang untuk keberhasilan, Mala, Mbak Intan, Meta, Dian, Fais, Ardia, Reta, Isa, Yessinta, Nimas, Vera, Yesika, Fitri. terima kasih atas semangat, doa, keceriaan, kebersamaan, terima kasih sudah bersedia memberikan

bantuan dan direpotkan dalam keadaan apapun, semuanya tidak akan pernah terlupakan.

13. Sabahat dan saudara “MJEI” Alfia Septiana, Agus Juniarta, Auda, Cahyanti Dyah, Devi Ayu, Desy, Fadli, Farid, Husni, Rizki Faris, Thomson, Ulfatul, terima kasih atas keceriaan, kebersamaan, semangat yang diberikan, terima kasih juga sudah memberikan bantuan dan direpotkan dalam keadaan apapun, semuanya tidak akan pernah dilupakan.
14. Sahabatku tercinta Adinda Yudhasari, terimakasih atas semangat, doa yang selalu diberikan kepada penulis meskipun kita tidak bisa sering bertemu seperti dulu.
15. Teman-teman skripsi di Laboratorium Farmasetika “Farmasetnya Pharmagen” Devi, Tya, Cahyanti, Disti, Alfita, Vivi, Ratih, Novita, Tiara, Feni, Uul, Indah, Anjar, Desy, Intan, Tara, Ayu, Dani, Joppy, Frisda, Vinsen, Dilla. Yang selalu siap memberi bantuan tenaga dan pikiran, terima kasih teman-temans;
16. Teman-teman seperjuangan angkatan 2014 “PHARMAGEN” yang telah berjuang bersama-sama demi sebuah gelar Sarjana Farmasi yang akan selalu hidup menjadi sebuah keluarga;
17. Teman-teman UKMO Fassenden dan UKM Karisma yang sudah memberi pengalaman yang berharga dalam berorganisasi.
18. Teman-teman KKN 62 Desa Gebang, Bondowoso. Gita, Nindia, Amel, Tiara, Lelly, Tama, Yuchi, Firdaus, Rohman, serta teman-teman sekolah dari TK hingga SMA dan organisasi di kuliah;
19. Guru-guru sejak bersekolah di SDN Watesumpak 1, SMPN 2 Trowulan dan SMAN Mojoagung. Terima kasih atas segala ilmu yang kalian ajarkan pada penulis;
20. PT. Phapros yang telah memberikan bantuan bahan obat kepada penulis;
21. Seluruh civitas akademika dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan pada skripsi ini sehingga penulis juga menerima kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, 20 Juli 2018

Penulis



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN.....	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN.....	vi
HALAMAN PENGESAHAN.....	Error! Bookmark not defined.
RINGKASAN	vii
PRAKATA.....	x
DAFTAR ISI.....	xiv
DAFTAR TABEL	xviii
DAFTAR GAMBAR.....	xix
DAFTAR LAMPIRAN	xx
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Tinjauan Membran Mukosa Mulut dan <i>Buccal</i>	5
2.1.1 Struktur Membran Mukosa Mulut	5
2.1.2 Saliva dan Mukus.....	7
2.2 Sistem Penghantaran Obat <i>Buccal</i>.....	8
2.2.1 Karakteristik Ideal Sistem <i>Buccal Mucoadhesive</i>	8
2.2.2 Keuntungan Penghantaran Obat Secara <i>Buccal</i>	9
2.2.3 Kerugian dan Keterbatasan Penghantaran Obat Secara <i>Buccal</i>	9

2.2.4	Syarat Obat untuk Sistem Pengantaran Obat secara <i>Buccal</i>	10
2.3	Mucoadhesive	10
2.3.1	Sistem Bioadhesive	10
2.3.2	Mekanisme <i>Mucoadhesive</i>	12
2.4	Metode Pembuatan Film	14
2.4.1	<i>Solvent Casting</i>	14
2.4.2	<i>Hot-Melt Extrusion</i>	14
2.4.3	<i>Solid Dispersion Extrusion</i>	15
2.4.4	<i>Semisolid casting</i>	15
2.4.5	<i>Rolling Method</i>	15
2.3	Tinjauan Bahan Penelitian.....	16
2.3.1	Salbutamol Sulfat.....	16
2.3.2	Natrium Karboksi Metil Selulosa (CMC Na)	17
2.3.3	Polivinil pirolidon (PVP).....	18
2.4	Metode Desain Faktorial	19
BAB 3.	METODOLOGI PENELITIAN	21
3.1	Rancangan Penelitian.....	21
3.2	Alat dan Bahan Penelitian	21
3.2.1	Alat.....	21
3.2.2	Bahan	21
3.3	Lokasi dan Waktu Penelitian	22
3.4	Prosedur Penelitian	23
3.4.1	Formula	23
3.4.2	Pembuatan <i>Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat	24
3.4.3	Evaluasi Sediaan <i>Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat.....	25

3.5 Analisa Data	29
3.6 Karakterisasi Sediaan <i>Buccal Film</i>	29
3.6.1 <i>Fourier Transform Infra Red (FTIR)</i>	29
3.6.2 Uji Pelepasan Salbutamol Sulfat <i>In Vitro</i>	30
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	31
4.1 Pembuatan Sediaan <i>Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat	31
4.2 Evaluasi Hasil Sediaan <i>Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat	32
4.2.1 Pengujian Organoleptis <i>Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat	32
4.2.2 Pengujian Keseragaman Ketebalan <i>Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat	33
4.2.3 Pengujian Keseragaman Bobot <i>Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat	34
4.2.4 Pengujian Ketahanan Lipat <i>Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat	35
4.2.5 Pengujian pH Permukaan <i>Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat	36
4.2.6 Penetapan Kadar Salbutamol Sulfat dalam Sediaan <i>Buccal Film</i>	36
4.2.7 Pengujian Waktu Tinggal <i>In-Vitro</i> Mukoadhesif <i>Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat	39
4.2.8 Pengujian <i>Swelling Index Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat	42
4.2.9 Pengujian Kekuatan Mukoadhesif <i>In-Vitro Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat	45
4.2.10 Analisis Data	48
4.3 Uji Karakterisasi Formula Optimum	49
4.3.1 Pengujian FTIR Formula Optimum <i>Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat ...	49
4.3.2 Pengujian Pelepasan <i>In-vitro Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat	51
BAB 5. PENUTUP	53
5.1 Kesimpulan	53
5.2 Saran	53

DAFTAR PUSTAKA 54
LAMPIRAN..... 58



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Rancangan percobaan desain faktorial dengan dua faktor dan dua <i>level</i> ...	19
Tabel 3.1 Susunan <i>level</i> faktor berdasarkan desain faktorial	23
Tabel 3.2 Rancangan formula berdasarkan desain faktorial	23
Tabel 3.3 Susunan formula <i>buccal film</i> salbutamol sulfat	24
Tabel 3.4 Kriteria respon yang dikehendaki	29
Tabel 4.1 Hasil Pengujian Organoleptis Sediaan <i>Buccal Film</i>	32
Tabel 4.2 Hasil Pengujian Ketebalan <i>Buccal Film</i>	33
Tabel 4.3 Hasil Pengujian Keseragaman Bobot <i>Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat	34
Tabel 4.4 Hasil Pengujian Ketahanan Lipat.....	35
Tabel 4.5 Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Film</i>	36
Tabel 4.6 Kadar Salbutamol Sulfat dalam <i>Buccal Film</i>	39
Tabel 4.7 Hasil Pengujian Waktu Tinggal Mukoadhesif <i>Buccal Film</i>	40
Tabel 4.8 hasil Perhitungan Koefisien Masing-masing Faktor dan Interaksinya pada Respon Waktu Tinggal Mukoadhesif	42
Tabel 4.9 Hasil Pengujian <i>Swelling Index Film</i>	42
Tabel 4.10 Hasil Perhitungan Koefisien Masing-masing Faktor dan Interaksinya pada respon <i>Swelling Index</i>	44
Tabel 4.11 Hasil Pengujian In-vitro Kekuatan Mukoadhesif <i>buccal film</i>	45
Tabel 4.12 Hasil Perhitungan Koefisien Masing-masing Faktor dan Interaksinya pada Respon Kekuatan Mukoadhesif	47
Tabel 4.13 Solusi yang ditawarkan desain faktorial	49
Tabel 4.14 hasil pengujian FTIR Salbutamol Sulfat Murni dan Formula Optimum <i>film</i> Salbutamol Sulfat	51
Tabel 4.15 Hasil Pengujian Pelepasan In-vitro <i>Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat dalam Waktu 300 Menit.....	52

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Struktur membran mukosa mulut	5
Gambar 2.2 Struktur Kimia Salbutamol Sulfat.....	16
Gambar 2.3 Struktur CMC Na	17
Gambar 2.4 Struktur PVP	18
Gambar 3.1 Skema Langkah Kerja Penelitian	22
Gambar 4.1 <i>Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat	33
Gambar 4.2 Kurva Penetapan Panjang Gelombang Maksimum Salbutamol Sulfat dalam Larutan Dapar Fosfat pH 6,8.....	37
Gambar 4.3 Kurva baku salbutamol sulfat dalam larutan dapar fosfat pH 6,8.....	38
Gambar 4.4 <i>Contour plot</i> respon waktu tinggal mukoadhesif	41
Gambar 4.5 <i>Contour plot</i> respon <i>swelling index</i>	44
Gambar 4.6 <i>Contour plot</i> respon kekuatan mukoadhesif.....	47
Gambar 4.7 <i>Overlay plot</i> penentuan daerah optimum formula.....	48
Gambar 4.8 Spektra (a) CMC-Na (b) PVP (c) Salbutamol Sulfat Murni (d) Formula Optimum <i>Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat.....	50
Gambar 4.9 Grafik % Pelepasan Salbutamol Sulfat	52

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Tabulasi Hasil Serapan Salbutamol Sulfat dalam Dapar Fosfat pH 6,8 pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	58
B. Hasil Perhitungan Kurva Baku Salbutamol Sulfat dalam Dapar Fosfat pH 6,8	60
C. Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan <i>Buccal Film</i>	61
D. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot <i>Buccal Film</i>	62
E. Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Buccal Film</i>	63
F. Tabulasi Hasil Penetapan Kadar <i>Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat.....	63
G. Tabulasi Hasil Pengujian Waktu Tinggal Mukoadhesif <i>Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat	75
H. Tabulasi Hasil Pengujian <i>Swelling Index Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat.....	76
I. Tabulasi Hasil Pengujian Kekuatan Mukoadhesif <i>Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat	77
J. Tabulasi Hasil Pengujian Disolusi <i>Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat.....	79
K. Analisa Data Menggunakan <i>Design Expert</i> versi 10	82
L. Uji Statistik ANOVA 3 Respon.....	95
M. Hasil FTIR Formula Optimum <i>Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat.....	98
N. Dokumentasi	100
O. Sertifikat Analisis Salbutamol Sulfat	104

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1.Latar Belakang

Salbutamol sulfat adalah agonis β 2-adrenergik yang telah banyak digunakan sebagai bronkodilator dalam pengobatan gangguan asma dan penyakit paru obstruktif kronik (Arya *et al.*, 2010 ; Singh *et al.*, 2010). Salbutamol sulfat ketika diberikan secara oral harus melewati *first pass metabolism* di hati, mudah diserap di saluran pencernaan yaitu di lambung dan usus kecil bagian atas juga mengalami degradasi di usus besar yang menyebabkan bioavailabilitas oral Salbutamol Sulfat rendah yaitu 40% (Singh *et al.*, 2010; Vasantha *et al.*, 2011).

Salbutamol Sulfat biasanya diberikan melalui rute inhalasi untuk efek langsung pada otot polos bronkus. Salbutamol Sulfat digunakan melalui inhaler dosis terukur (MDIs) atau *nebulizer*. Salbutamol sulfat secara inhalasi memiliki durasi 3-4 jam dengan waktu paruh eliminasi salbutamol sulfat adalah 3,8 jam sehingga frekuensi penggunaannya akan berulang yang menyebabkan toleransi terhadap efek bronkodilator. Oleh karena itu, untuk mengatasi hal tersebut frekuensi pemberian obat perlu dikurangi dengan cara memilih rute pemberian yang bisa mempertahankan kadar obat dalam plasma seperti rute *buccal* (Lacy *et al.*, 2009 ; Puratchikody *et al.*, 2011 ; Singh *et al.*, 2010).

Penghantaran obat dengan rute *buccal* adalah penghantaran obat melalui membran mukosa ke sirkulasi sistemik dengan menempatkan obat di antara pipi bagian dalam dan gusi (Rao *et al.*, 2013). Kelebihan dari penghantaran obat melalui *buccal* secara umum adalah obat dapat diserap secara langsung ke dalam sirkulasi sistemik tanpa mengalami *first pass metabolism* di hati dan degradasi enzim di usus sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat, dapat segera dihentikan jika terjadi toksisitas, dapat diberikan kepada pasien yang tidak bisa menelan obat, dapat digunakan untuk obat yang memiliki waktu paruh dan rentang terapi pendek, dosis

yang diberikan lebih akurat, serta mudah dalam formulasinya (Patel *et al.*, 2011 ; Rao *et al.*, 2013).

Bentuk sediaan *buccal mucoadhesive* seperti tablet dan gel masih memiliki kekurangan yaitu jika sediaan tablet *buccal* memiliki ukuran dan bentuk yang lebih besar jika dibandingkan dengan *buccal film* sehingga pasien akan merasa kurang nyaman menggunakannya, sedangkan bentuk sediaan gel dapat hilang karena adanya saliva sehingga menyebabkan absorpsi obat tidak maksimum. Salbutamol sulfat dapat diformulasikan dalam bentuk sediaan *mucoadhesive buccal film* yang dapat mengatasi permasalahan tersebut karena *buccal film* bentuknya lebih tipis, lebih ringan, dan fleksibel jika dibandingkan dengan tablet. Sifat *mucoadhesive* membuat sediaan akan tetap kontak dengan mukosa *buccal* dalam jangka waktu yang lama. Sistem *mucoadhesive* berpotensi sebagai penghantaran obat dengan pelepasan terkontrol karena ada perpanjangan waktu tinggal di tempat absorpsi, yang menyebabkan adanya kontak intensif antara sediaan dengan *barrier* epitel sehingga dapat mempertahankan konsentrasi obat secara efektif (Carvalho *et al.*, 2010 ; Mohamed *et al.*, 2011).

Sifat *mucoadhesive* yang baik diperlukan polimer yang bersifat *mucoadhesive*. Salah satu tujuan digunakannya polimer yaitu untuk mengontrol kecepatan pelepasan obat dari sediaan (Ansel *et al.*, 1999). Polimer yang banyak digunakan sebagai *mucoadhesive* yaitu polimer hidrofilik yang mudah mengembang sehingga terjadi interaksi rantai polimer dengan mukosa *buccal*. Contoh-contoh polimer yang sering digunakan dan mudah mengembang meliputi Hidroksipropil selulosa (HPC), Hidroksipropil metilselulosa (HPMC), Hidroksietil selulosa (HEC), Natrium Karboksi Metil Selulosa (CMC Na), Polivinil pirolidon (PVP), kitosan, dan *carbopol* (Morales dan McConville, 2011).

Pada penelitian ini, polimer yang digunakan untuk membuat sediaan *buccal film* yaitu menggunakan polimer CMC Na yang dikombinasikan dengan PVP. CMC Na memiliki sifat *mucoadhesive* yang tinggi (Morales dan McConville, 2011). CMC Na juga memiliki peran sebagai bahan tambahan yang berfungsi melindungi produk dari

kerusakan jaringan mukosa (Rowe *et al.*, 2009). PVP dapat meningkatkan kekuatan dan waktu *mucoadhesive*, dapat meningkatkan kecepatan pelepasan, memiliki sifat elastis dan sebagai *moisture barrier* sehingga nyaman digunakan (Rowe *et al.*, 2009). Efek ini dapat dikaitkan dengan kemampuan PVP dalam meningkatkan pembasahan dan penetrasi air ke dalam *film*. Kombinasi kedua polimer tersebut dapat menghasilkan *film* dengan karakteristik yang lebih baik. (El-Maghraby dan Abdelzاهر, 2015).

Pembuatan sediaan *buccal film* salbutamol sulfat dilakukan dengan metode *solvent casting* yaitu bahan aktif obat dan polimer dicampurkan dengan pelarut yang sesuai. Pemilihan metode *solvent casting* karena memiliki efisiensi kerja yang mudah dan sederhana dibandingkan dengan metode lain, serta menghasilkan karakteristik fisik *film* yang baik (El-Maghraby dan Abdelzاهر, 2015).

Penelitian ini dilakukan optimasi polimer CMC Na dan PVP dengan menggunakan metode desain faktorial. Metode ini dapat melihat efek konsentrasi setiap polimer dan interaksi antara faktor. Kemudian dilakukan evaluasi sediaan dengan uji organoleptis, ketahanan lipat, keseragaman bobot, keseragaman ketebalan, penetapan kadar bahan aktif salbutamol sulfat, pH permukaan *film*, *swelling index*, kekuatan dan waktu tinggal *mucoadhesive in vitro*. Kemudian formula optimum yang diperoleh dilakukan uji karakterisasi yaitu uji FTIR dan uji pelepasan *in vitro*. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menghasilkan formula *buccal film* yang memiliki karakteristik yang memenuhi persyaratan.

1.2.Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh polimer Natrium Karboksi Metil Selulosa dan Polivinil pirolidon dan interaksinya terhadap kekuatan *mucoadhesive*, *swelling index*, dan waktu tinggal *mucoadhesive in vitro* pada sediaan *buccal film* salbutamol sulfat?
2. Berapakah komposisi optimum kombinasi polimer Natrium Karboksi Metil Selulosa dan Polivinil pirolidon pada sediaan *buccal film* salbutamol sulfat dengan rancangan formula desain faktorial?

3. Bagaimanakah karakteristik formula optimum *buccal film* yang dihasilkan berdasarkan uji FTIR dan uji pelepasan salbutamol sulfat?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh polimer Natrium Karboksi Metil Selulosa dan Polivinil pirolidon dan interaksinya terhadap kekuatan *mucoadhesive*, *swelling index*, dan waktu tinggal *mucoadhesive in vitro* pada sediaan *buccal film* salbutamol sulfat.
2. Mengetahui komposisi optimum kombinasi polimer Natrium Karboksi Metil Selulosa dan Polivinil pirolidon pada sediaan *buccal film* salbutamol sulfat dengan rancangan formula Desain Faktorial.
3. Mengetahui karakteristik formula optimum *buccal film* yang dihasilkan berdasarkan uji FTIR dan uji pelepasan salbutamol sulfat.

1.4. Manfaat Penelitian

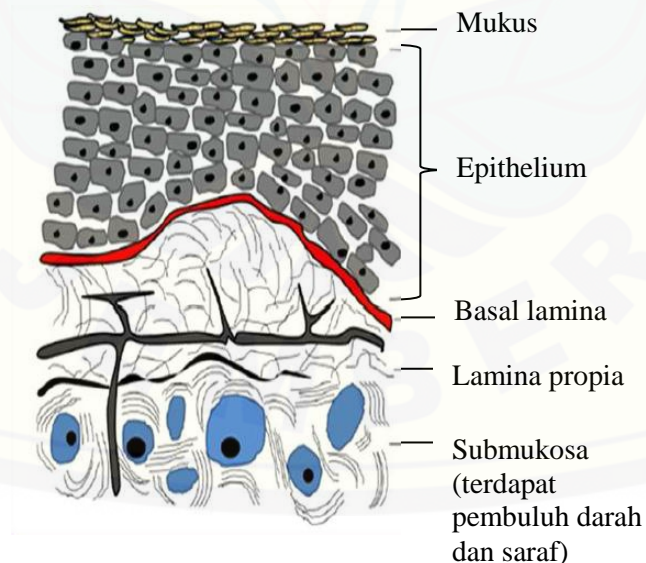
Dari hasil penelitian ini diharapkan data ilmiah yang diperoleh mengenai komposisi optimum Natrium Karboksi Metil Selulosa dan Polivinil pirolidon pada sediaan *buccal film* salbutamol sulfat dapat digunakan sebagai dasar pengembangan formulasi *buccal film* salbutamol sulfat selanjutnya.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Membran Mukosa Mulut dan *Buccal*

2.1.1 Struktur Membran Mukosa Mulut

Membran mukosa merupakan permukaan yang lembab berfungsi untuk melapisi dinding pada berbagai rongga tubuh seperti saluran pernafasan dan saluran pencernaan (Verma *et al.*, 2011). Membran mukosa memiliki banyak jaringan lendir dan serosa. Sekitar 60% dari luas permukaan membran mukosa mulut terdiri dari jaringan *buccal*, *sublingual*, dan mukosa yang berada pada permukaan ventral lidah. Pada membran mukosa mulut sepertiganya terdiri dari sel epitel yang padat dan di bawahnya terdapat *basal lamina*, *lamina propia*, dan submukosa (Sravanthi *et al.*, 2014). *Epithelium* oral berfungsi untuk melindungi jaringan, melawan agen berbahaya di lingkungan sekitar mulut, dan mencegah kehilangan cairan (Patel *et al.*, 2011). Struktur lapisan mukosa pada mulut bisa dilihat pada Gambar 2.1



Gambar 2.1 Struktur membran mukosa mulut (Rao *et al.*, 2013)

Mukosa oral berbeda-beda tergantung pada daerah rongga mulut. Pembagian mukosa pada rongga mulut ada tiga bagian yaitu mukosa *masticatory*, mukosa *specialized*, dan mukosa *lining*. Daerah *masticatory* mirip seperti struktur epidermis yaitu memiliki lapisan keratin pada permukaannya, dan mencakup 25% dari rongga mulut. Mukosa *masticatory* berada di daerah yang sangat rentan terhadap gesekan dan gerakan akibat aktivitas mengunyah atau berbicara, meliputi *gingival* dan *hard plate*. Mukosa *specialized* mencakup 15% dari rongga mulut yang berhubungan dengan dorsum lidah dan merupakan jaringan bertingkat dengan domain keratin dan non keratin. Mukosa *lining* mencakup 60% dari sisa rongga mulut yang terdiri dari, bagian dasar mulut, bagian dalam pipi dan sisi samping bagian bawah lidah. Lapisan epitel ini bertingkat dan tidak memiliki keratin pada permukaannya (Morales dan McConville, 2011).

Mukosa *buccal* dikelompokkan sebagai bagian lapisan mukosa yang memiliki ketebalan sekitar 40-50 lapisan sel yang menghasilkan lapisan epitel dengan tebal 500-600 μm . Mukosa pada daerah *lamina propia* membantu proses mekanik dan tidak menjadi penghalang utama dalam penetrasi zat aktif. Epitel berada pada struktur dasar jaringan ikat atau *lamina propia* dan dipisahkan oleh *lamina basal*. *Lamina propia* mengandung pembuluh darah yang mengalir ke vena *lingual*, *facial*, dan *retro mandibular* yang kemudian terbuka ke vena *jugularis* internal. Hal tersebut merupakan salah satu keuntungan utama dari penghantaran sediaan melalui *buccal* dibandingkan dengan penghantaran secara oral biasa, karena obat akan diabsorpsi melalui sel epitel *buccal* sehingga dapat menghindari kondisi di saluran pencernaan seperti kondisi pH lambung, enzim, dan metabolisme lintas pertama karena absorpsi langsung melalui vena portal (Morales dan McConville, 2011). Mukosa rongga mulut merupakan permukaan yang ideal untuk sistem penghantaran retentif seperti *buccal film* karena mengandung jaringan halus yang luas (Patel *et al.*, 2011).

2.1.2 Saliva dan Mukus

Sekresi air liur atau saliva mempengaruhi lingkungan fisiologis dalam rongga mulut seperti pH, komposisi cairan dan volume cairan. Ketebalan lapisan saliva yaitu 70 μm mayor dan kelenjar saliva minor. Ada tiga bagian kelenjar saliva *mayor* yaitu terdiri dari kelenjar parotid, submandibular dan sublingual. Sedangkan kelenjar *minor* terdiri dari kelenjar *buccal*. Kelenjar parotid dan submaksilaris menghasilkan sekresi saliva yang encer, dan kelenjar sublingual menghasilkan saliva yang kental yang memiliki aktivitas enzim yang terbatas. Penyusun utama saliva yaitu air sekitar 99% dan zat organik serta anorganik 1%. Laju alir serta faktor lain seperti jenis, waktu, dan tingkat rangsangan mempengaruhi komposisi saliva. Laju aliran air liur dapat mempengaruhi hidrasi pada sediaan *buccal* yang menjadi penentu rentang waktu obat dilepaskan. pH saliva sekitar 5,5 – 7 tergantung pada laju alirnya (Behra *et al.*, 2012).

Mukus merupakan sekresi tembus cahaya yang memiliki bentuk selaput tipis dan melekat pada permukaan epitel mukosa. Mukus mempunyai tebal sekitar 50-450 μm . Komposisi dari lapisan mukus bervariasi tergantung pada spesies, letak anatomis, serta kondisi patologis (Alexander *et al.*, 2011). Mukus terdiri dari sekitar 95% air dan komponen organik utama yaitu glikoprotein yang juga dikenal sebagai *mucin*. Struktur *mucin* yaitu viskoelastis dan berminyak. Penggabungan interfisial antara polimer dan *mucin* memberikan ikatan dan retensi sediaan pada tempat penghantarannya (Behra *et al.*, 2012). Sekitar 70% *mucin* yang ditemukan pada saliva disekresikan oleh kelenjar saliva *minor*. Mukus memiliki fungsi yaitu sebagai pelindung dan pelumas membran mukosa (Alexander *et al.*, 2011).

Saliva dan mukus memiliki peran yang penting untuk membantu absorpsi obat dengan beberapa alasan yaitu permeasi obat melalui membran bermukus terjadi lebih mudah dibandingkan dengan membran tanpa mukus dan penghantaran obat lewat *buccal* pada umumnya merupakan sediaan padat sehingga obat perlu didisolusikan oleh saliva terlebih dahulu sebelum diabsorpsi melewati mukosa mulut (McElnay & Huges., 2007).

2.2 Sistem Penghantaran Obat *Buccal*

Penghantaran obat melalui *buccal* adalah penghantaran obat melalui membran mukosa ke sirkulasi sistemik dengan menempatkan obat di antara pipi bagian dalam dan gusi (Rao *et al.*, 2013). Jika dibandingkan dengan penghantaran obat secara oral yang dapat menyebabkan hidrolisis asam dan *first pass metabolism*, pada lapisan mukosa jaringan *buccal* memberikan suasana yang lebih nyaman untuk proses absorpsi obat (Salamat-Miller *et al.*, 2005).

Mekanisme obat melintasi membran lipid biologis diantaranya adalah difusi pasif, transport aktif, difusi terfasilitasi, dan pinositosis. Pada penghantaran obat melalui mukosa *buccal*, mekanisme yang terjadi adalah difusi pasif yang melibatkan perpindahan zat terlarut dari konsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah di jaringan *buccal*. Proses absorpsi obat dari rongga mulut tidak sama dengan masuknya obat secara langsung ke sirkulasi sistemik karena obat seperti disimpan dalam membran *buccal* atau lebih dikenal dengan efek reservoir *buccal* (Mc. Elnay & Huges., 2007).

Penghantaran obat melalui mukosa *buccal* melibatkan dua jalur utama yaitu jalur transeluler (jalan masuk obat melintasi sel mukosa *buccal*) dan paraseluler (jalan masuk obat melewati interselular mukosa) (Reddy *et al.*, 2011).

2.2.1 Karakteristik Ideal Sistem *Buccal Mucoadhesive*

Karakteristik sistem *buccal mucoadhesive* ideal sistem yaitu harus memiliki pelekatan yang baik terhadap mukosa *buccal* yang menempel pada mukosa selama beberapa jam, tidak mengganggu fungsi normal seperti berbicara dan minum, dapat diterima dan meningkatkan kepatuhan pasien, dapat melepaskan obat ke arah mukosa, dapat melepaskan obat secara terkontrol, dapat memfasilitasi tingkat dan luas dari penyerapan obat, aman secara lokal maupun sistemik, tidak menyebabkan perkembangan infeksi sekunder seperti karies gigi, memiliki ketahanan tinggi terhadap kerja saliva, tidak menimbulkan iritasi atau ketidaknyamanan saat digunakan (Verma *et al.*, 2011).

2.2.2 Keuntungan Penghantaran Obat Secara *Buccal*

Keuntungan penghantaran obat secara *buccal* adalah sebagai berikut :

1. Terhindar dari metabolisme lintas pertama di portal hati dan degradasi enzim pada saluran pencernaan sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat.
2. Meningkatkan kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat.
3. Dapat diberikan pada pasien yang tidak mampu menelan obat.
4. Meningkatkan kenyamanan pemberian obat dibandingkan dengan sediaan injeksi, inhalasi, dan obat oral konvensional.
5. Dapat diformulasikan untuk obat dengan sistem terkontrol/berkelanjutan.
6. Penggunaan obat dapat segera dihentikan jika terjadi sesuatu yang tidak diinginkan dengan cara melepas sediaan dari rongga mulut.
7. Meningkatkan kemudahan dalam pemberian obat.
8. Absorpsi obat dengan difusi pasif
9. Obat dapat diserap dengan cepat karena memiliki vaskularisasi yang baik.
10. Permukaan kontak yang besar dari rongga mulut berkontribusi terhadap penyerapan obat yang cepat dan luas (Patel *et al.*, 2011 ; Rao *et al.*, 2013)

2.2.3 Kerugian dan Keterbatasan Penghantaran Obat Secara *Buccal*

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

1. Luas permukaan yang lebih kecil. Luas permukaan total membran rongga mulut yang tersedia untuk penyerapan obat adalah 170 cm² dan 50 cm² mewakili jaringan non keratin, termasuk membran *buccal*.
2. Sekresi air liur yang terus menerus (0,5-2 L/hari) menyebabkan pengenceran obat yang ditargetkan dengan pelepasan terkontrol.
3. Menelan air liur (saat makan dan minum) berpotensi menyebabkan obat terlarut atau tersuspensi dan akhirnya terjadi penghilangan bentuk sediaan secara tidak disengaja.
4. Obat yang tidak stabil pada pH *buccal* tidak dapat diberikan melalui rute ini.

5. Selama hidrasi dapat menyebabkan permukaan licin sehingga kenyamanan dalam penggunaan akan terganggu beberapa saat.
6. Obat yang mengiritasi mukosa, memiliki rasa pahit, dan bau tidak sedap, tidak dapat diberikan dengan rute ini.
7. Hanya obat dengan dosis kecil dan diserap melalui difusi pasif yang dapat diberikan dengan rute ini (Patel *et al.*, 2011 ; Rao *et al.*, 2013).

2.2.4 Syarat Obat untuk Sistem Penghantaran Obat secara *Buccal*

Syarat obat yang ideal untuk sistem penghantaran obat *buccal* adalah sebagai berikut :

1. Dosis tunggal obat konvensional harus kecil
2. Obat yang memiliki waktu paruh biologis antara 2-8 jam adalah kandidat yang baik untuk pengiriman obat terkontrol.
3. T_{max} obat menunjukkan fluktuasi yang lebih luas atau nilai yang lebih tinggi ketika diberikan secara peroral.
4. Obat mengalami *first pass metabolism* atau eliminasi presistemik ketika diberikan melalui rute oral.
5. Obat diabsorpsi secara difusi pasif (Rao *et al.*, 2013)

Sistem penghantaran obat *buccalmucoadhesive* yang baik sifatnya nyaman digunakan dan tidak menonjol pada tempat penggunaan sediaan, sediaan *buccal* lebih baik diformulasikan untuk obat dengan pelepasan berkepanjangan dan menggunakan eksipien yang tidak menimbulkan iritasi pada mukosa oral (Swarbrick, 2007).

2.3 Mucoadhesive

2.3.1 Sistem Bioadhesive

Bioadhesive dapat diartikan sebagai kondisi dua material, salah satunya adalah jaringan biologi, yang saling menempel antara satu sama lainnya untuk beberapa waktu yang disebabkan adanya gaya antar muka. Jika material tersebut berikatan dengan mukosa atau lapisan mukus, maka fenomena ini disebut sebagai

mucoadhesive (Carvalho *et al.*, 2010). Formulasi *bioadhesive* menggunakan polimer sebagai komponen perekat (adhesif). Formulasi ini biasanya dapat larut air dan dalam bentuk kering dapat menarik air dari permukaan biologi, dan perpindahan air ini menyebabkan terjadinya interaksi yang kuat antara jaringan biologi dengan polimer. Polimer akan membentuk cairan yang kental ketika terhidrasi oleh air yang dapat meningkatkan waktu retensinya pada permukaan mukosa. Polimer *bioadhesive* harus mempunyai sifat fisikokimia tertentu seperti *hidrofilisitas*, gugus pembentuk ikatan hidrogen, fleksibilitas untuk interpenetrasi dengan mukus dan jaringan *epitelium*, dan mempunyai sifat *viskoelastik* (Punita & Girish, 2010).

Karakteristik ideal polimer *bioadhesive* untuk penghantaran *buccal* antara lain sebagai berikut (Punita & Girish, 2010) :

1. Polimer dan hasil degradasinya tidak toksik, tidak mengiritasi dan bebas dari pengotor yang dapat larut.
2. Mampu menyebar, terbasahi, mengembang, terlarut dan memiliki sifat biodegradasi.
3. Dapat melekat pada mukosa *buccal*.
4. Memiliki sifat biokompatibel dan *viskoelastik*.
5. Polimer yang digunakan mudah didapat dan harganya terjangkau.
6. Mempunyai sifat *bioadhesive* dalam bentuk kering ataupun cair.

Rongga mulut merupakan lingkungan yang kompleks untuk penghantaran obat, karena ada beberapa faktor yang dapat mengurangi konsentrasi obat yang diserap di tempat penyerapan. Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi absorpsi melalui *buccal* yaitu sebagai berikut (Behra *et al.*, 2012) :

1. Ukuran, molekul yang kecil (75-100 Da) dapat menyebabkan penghantaran obat menjadi cepat di mukosa, karena obat dapat dengan mudah melewati mukosa *buccal*.
2. Koefisien partisi, ketika koefisien partisi meningkat maka permeabilitas dari obat melalui membran juga meningkat.

3. pH, pH pada tempat absorpsi obat dapat mempengaruhi koefisien partisi. Yaitu dengan peningkatan pH, koefisien partisi obat yang asam akan menurun sementara itu obat yang basa akan meningkat.
4. Ionisasi, pH dan pKa pada permukaan mukosa menyebabkan obat terionisasi. Permeasi obat maksimal terjadi pada pH obat yang terionisasi paling sedikit misalkan pada pH obat terbentuk tidak terion.

2.3.2 Mekanisme *Mucoadhesive*

Secara umum mekanisme *mucoadhesive* terbagi dalam dua tahap yaitu tahap kontak dan tahap konsolidasi. Tahap pertama terjadi kontak antara polimer *mucoadhesive* dan membran mukosa, dengan penyebaran dan mengembangnya sediaan maka akan terjadi kontak yang lebih kuat terhadap lapisan mukus. Pada tahap kedua yaitu terjadi konsolidasi, polimer *mucoadhesive* diaktifkan dengan adanya kelembapan. Kelembapan melenturkan sistem sehingga memudahkan molekul terbebas dan dapat berikatan Van der Waals dan ikatan hidrogen (Carvalho *et al.*, 2010).

Secara keseluruhan mekanisme kerja *mucoadhesive* dapat dijelaskan sebagai berikut (Rao *et al.*, 2013):

1. Teori Elektronik

Teori elektronik didasari oleh anggapan bahwa bahan *mucoadhesive* dan mukus mempunyai struktur elektronik yang berlawanan. Ketika terjadi kontak antara keduanya maka akan terjadi perpindahan elektron yang menyebabkan terbentuknya lapisan ganda dari elektronik bermuatan pada antar muka keduanya.

2. Teori Adsorpsi

Pada teori adsorpsi, polimer *mucoadhesive* melekat pada *mucus* melalui interaksi kimia sekunder, misalnya ikatan Van der Waals, ikatan hidrogen, gaya tarik elektrostatis dan interaksi hidrofobik.

3. Teori Pembasahan

Terjadi kontak antara polimer dengan permukaan mukosa yang disebabkan karena adanya pembasahan yang menyebabkan polimer menjadi *swelling*. Polimer mampu menempel dan terikat pada jaringan biologi dengan bantuan tegangan permukaan yang ada di tempat adsorpsi. Pembengkakan polimer terjadi karena komponen dalam polimer memiliki afinitas pada air. Afinitas ini dapat dilihat dengan teknik pengukuran, misalkan melalui sudut kontak, dimana sudut kontak yang lebih kecil mengidentifikasi afinitas yang lebih besar.

4. Teori Difusi

Setelah terjadi kontak kemudian terjadi penetrasi rantai polimer ke dalam permukaan jaringan atau interpenetrasi rantai polimer dan mukosa. Laju penetrasi ini tergantung pada koefisien difusi, fleksibilitas dan sifat dasar rantai polimer *mucoadhesive*, mobilitas dan waktu kontak.

5. Teori Fraktur

Teori fraktur menganalisis gaya yang diperlukan untuk memisahkan dua permukaan yang melekat. Teori ini menjelaskan tentang tekanan pada polimer untuk terlepas dari mukus untuk mendapatkan kekuatan ikatan adhesif. Teori ini berlaku pada bahan *bioadhesive* yang bersifat kaku atau semi kaku yang tidak dapat melakukan penetrasi rantai polimer ke lapisan mukus.

6. Teori Mekanik

Teori mekanik berdasarkan pada adhesi dengan tujuan untuk mengisi permukaan yang tidak rata dengan cairan polimer *mucoadhesive*. Di samping itu, ketidakrataan meningkatkan daerah antar muka yang dapat berinteraksi.

Pada penelitian ini teori yang digunakan dalam mekanisme pelekatan polimer *mucoadhesive* adalah teori difusi. Teori difusi menggambarkan bahwa penetrasi rantai polimer dan mukus menghasilkan adhesif semi permanen sehingga gaya adhesi akan meningkat dengan adanya peningkatan derajat penetrasi rantai polimer. Tingkat penetrasi tergantung pada koefisien difusi dari kedua polimer yang berinteraksi,

fleksibilitas dan sifat dasar rantai polimer *mucoadhesive*, mobilitas dan waktu kontak. (Carvalho *et al.*, 2010; Punita & Girish, 2010).

2.4 Metode Pembuatan Film

Metode pembuatan *film* dapat dilakukan dengan satu metode atau dengan kombinasi dari beberapa metode berikut *solvent casting*, *hot-melt extrusion*, *solid dispersion extrusion*, *semisolid casting*, *rolling method* (Amin *et al.*, 2015).

2.4.1 Solvent Casting

Pembuatan *film* lebih banyak dibuat dengan metode *solvent casting* dikarenakan prosesnya yang mudah dan biaya yang relatif murah. Ada enam tahapan pembuatan *film* dengan metode ini yaitu preparasi larutan, *deareation* (penghilangan gelembung) larutan, pengeringan (penguapan) larutan, pemotongan bentuk akhir sediaan, dan pengemasan. Bahan yang larut air dilarutkan untuk menghasilkan larutan viskos yang jernih. Bahan aktif dan bahan lainnya dilarutkan dalam sejumlah kecil pelarutnya dan dikombinasikan menjadi larutan *bulk*. Campuran ini ditambahkan ke dalam larutan viskos. Udara yang terperangkap dipindahkan dengan vakum. Larutan yang dihasilkan dicetak menjadi *film* dan dibiarkan mengering, kemudian dipotong-potong menjadi lembaran dengan ukuran yang diinginkan (Amin *et al.*, 2015 ; Morales dan McConville, 2011).

2.4.2 Hot-Melt Extrusion

Hot-Melt Extrusion umumnya digunakan untuk preparasi granul, tablet *sustained release*, dan sistem pengiriman obat transdermal serta transmukosa. Pada metode *hot-melt extrusion*, campuran bahan dilelehkan hingga cair kemudian diberi tekanan melalui *die* untuk menghasilkan campuran yang lebih homogen dalam bentuk yang berbeda seperti granul, tablet, atau *film*. Metode ini biasanya digunakan dalam pembuatan matriks tablet, pelet, granul dengan pelepasan terkontrol, serta *film* dengan disintegrasi oral. Namun hanya beberapa penelitian saja yang menyebutkan

penggunaan metode *hot-melt extrusion* dalam pembuatan mukoadhesif *buccal film* (Morales dan McConville, 2011; Amin *et al*, 2015).

2.4.3 *Solid Dispersion Extrusion*

Dispersi padat mengacu pada dispersi satu atau lebih bahan aktif dalam pembawa inert dalam keadaan dengan adanya polimer hidrofilik amorf menggunakan metode seperti *Hot-Melt Extrusion*. Dalam metode ini komponen yang tidak dapat dicampurkan diekstrusi dengan obat dan kemudian di dispersi padat. Dispersi padat dapat dibentuk menjadi *film* (Amin *et al*, 2015).

2.4.4 *Semisolid casting*

Dalam metode *semisolid casting*, menyiapkan larutan pertama dari polimer pembentuk film yang larut dalam air. Larutan yang dihasilkan ditambahkan ke larutan polimer tak larut asam (misalnya *cellulose acetate phthalate*, *cellulose acetate butyrate*), yang dibuat dalam amonium atau natrium hidroksida. Kemudian menambahkan plasticizer sehingga diperoleh massa gel. Massa gel tersebut dibuat *film* dengan panas yang terkontrol. Ketebalan film adalah sekitar 0,015-0,05 inci. Rasio polimer tak larut asam untuk polimer pembentuk *film* harus 1: 4 (Amin *et al*, 2015).

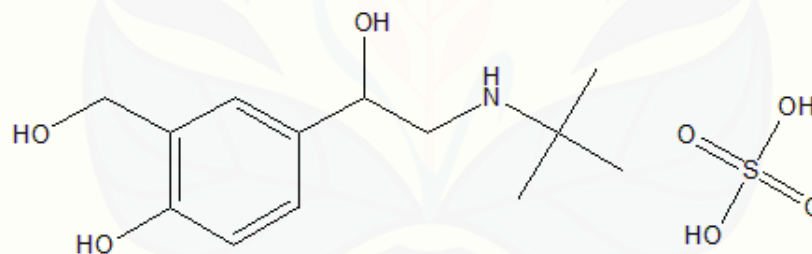
2.4.5 *Rolling Method*

Dalam metode *Rolling Method* film disiapkan dengan preparasi *premix*, lalu ditambahkan zat aktif. *Premix* atau *master batch* meliputi polimer pembentuk *film*, pelarut polar, dan zat tambahan lain kecuali zat aktif dimasukkan ke dalam tangki *master batch feed*. Sejumlah obat yang diperlukan ditambahkan ke dalam *mixer* melalui bukaan pada tiap *mixer*. Setelah obat diaduk homogen bersama *premix* selama beberapa waktu, sejumlah tertentu matriks campuran disalurkan ke pan melalui pompa metering kedua. *Roller metering* menentukan ketebalan *film*. *Film* terbentuk dan dibawa dengan *support roller*. *Film* basah kemudian dikeringkan dengan *bottom drying* (Amin *et al*, 2015).

2.3 Tinjauan Bahan Penelitian

2.3.1 Salbutamol Sulfat

Salbutamol sulfat adalah agonis adrenergik β -2 kerja pendek yang digunakan sebagai agen bronkodilator untuk mengobati asma. Salbutamol sulfat adalah garam sulfat dari agen simpatomimetik (adrenergik) kerja pendek salbutamol dengan campuran rasemat 1:1 (R)-salbutamol dan (S)-salbutamol yang mempunyai aktivitas bronkodilator. 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 dan rumus molekulnya adalah $C_{13}H_{21}NO_3 \cdot H_2SO_4$. Salbutamol sulfat obat hidrofilik dengan konstanta disosiasi (pKa) 9,2 dan log P 0,11 (Somepalli *et al.*, 2013). Salbutamol sulfat berbentuk serbuk putih, mudah larut dalam air dan sedikit larut dalam etanol (Sweetman, 2009). Salbutamol sulfat merupakan bronkodilator β 2-adrenergik yang relatif selektif dengan struktur kimia yang dapat dilihat pada Gambar 2.2.



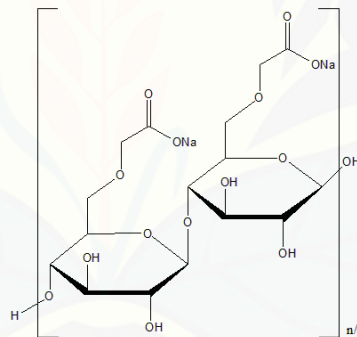
Gambar 2.2 Struktur Kimia Salbutamol Sulfat

Mekanisme kerja dari salbutamol sulfat sama seperti salbutamol yaitu merangsang reseptor β 2-adrenergik di paru-paru, sehingga mengaktifkan enzim *adenilat siklase* yang mengkatalisis konversi ATP ke *siklik-3',5'-adenosin monofosfat* (cAMP). Konsentrasi cAMP yang meningkat dapat mengendurkan otot polos bronkus, meredakan bronkospasme, dan mengurangi pelepasan sel inflamasi, terutama dari sel mast. Pada tingkat yang lebih rendah, salbutamol merangsang reseptor β 1-adrenergik, sehingga meningkatkan laju kontraksi *miokard*. Untuk pemberian oral mengandung 2 atau 4 mg salbutamol masing-masing 2,4 atau 4,8 mg

salbutamol sulfat. Efek Samping dari obat ini adalah gugup, tremor, sakit kepala, insomnia, kelemahan, pusing, kantuk, kegelisahan, kardiovaskular, takikardia, palpitasi, kram otot, mual, dan lain-lain. Efek teratogenik pada ibu hamil adalah pada kategori C (Lacy *et al.*, 2009).

2.3.2 Natrium Karboksi Metil Selulosa (CMC Na)

Natrium Karboksi Metil Selulosa (CMC Na) merupakan serbuk granul berwarna bubuk putih hingga hampir putih, tidak berbau dan tidak berasa. CMC Na bersifat higroskopis setelah pengeringan. Kelarutannya secara praktis tidak larut dalam aseton, etanol (95%), eter, dan toluena. Mudah tersebar di air membentuk larutan koloid yang jernih. CMC Na stabil pada pH 4-10, pH optimumnya yaitu pada pH netral (Rowe *et al.*, 2009). Struktur kimia dari CMC Na dapat dilihat pada gambar 2.3.

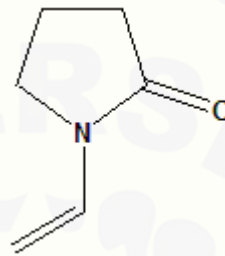


Gambar 2.3 Struktur CMC Na (Rowe *et al.*, 2009)

Dalam formulasi sediaan farmasi, CMC Na digunakan dalam sediaan oral dan topikal untuk meningkatkan viskositas, Selain itu, CMC Na dapat digunakan sebagai *coating agent*, *stabilizing agent*, *suspending agent*, disintegran tablet dan kapsul, pengikat tablet, meningkatkan viskositas dan agen penyerap air (Rowe *et al.*, 2009). Pada pembuatan *buccal film*, CMC Na digunakan sebagai agen pembentuk film yang memiliki sifat *mucoadhesive* tinggi serta memiliki kemampuan mengembang yang tinggi (Morales dan McConville, 2011).

2.3.3 Polivinil pirolidon (PVP)

PVP memiliki rumus molekul C_6H_9NO dan nama lain polividon, povidonum, polivinilpirrolidon, PVP, *povipharm*, *kollidon* dan *plasdone*, sedangkan nama kimianya yaitu *1-Ethenyl-2-pyrrolidone homopolymer* (Rowe et al., 2009). Struktur PVP dapat dilihat pada Gambar 2.4.



Gambar 2.4 Struktur PVP (Rowe et al., 2009)

PVP merupakan serbuk halus, berwarna putih sampai putih kekuningan, tidak berbau atau hampir tidak berbau dan bersifat higroskopis. Kelarutan PVP yaitu larut dalam asam, kloroform, etanol (95%), keton, metanol dan air. Praktis tidak larut dalam eter, hidrokarbon dan minyak mineral. Viskositas PVP dipengaruhi oleh konsentrasi dan berat molekul dalam medium air, semakin besar berat molekul dan konsentrasinya maka semakin rendah kelarutan PVP dalam medium air (Rowe et al., 2009).

Dalam sediaan farmasi PVP memiliki fungsi yaitu digunakan sebagai polimer hidrofilik, agen pembentuk film, disintegran, *dissolution enhancer*, *suspending agent*, tablet binder dan bahan pendispersi. PVP secara kimia merupakan zat tambahan yang inert, tidak toksik dan tidak bersifat antigenic. Pada pembuatan *buccal film*, PVP digunakan sebagai bahan pembentuk film yang memberikan sifat elastis, adhesive, kekerasan yang baik dan sebagai *moisture barrier* (Rowe et al., 2009).

2.4 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 (Bhavsar *et al.*, 2006 ; 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

(-1) = *level* rendah

(+1) = *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. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan menggunakan desain faktorial yaitu mencari kombinasi optimum polimer natrium karboksimetil selulosa (CMC-Na) dan polivinil pirolidon (PVP) dalam sediaan *mucoadhesive buccal film* dengan bahan aktif salbutamol sulfat. Tahapan penelitian meliputi : 1) Membuat rancangan formula Desain Faktorial; 2) Membuat sediaan *mucoadhesive buccal film* salbutamol sulfat; 3) Melakukan uji evaluasi sediaan *mucoadhesive buccal film* salbutamol sulfat; 4) Menentukan formula optimum menggunakan metode desain faktorial; 5) Uji karakterisasi formula optimum. Rancangan penelitian secara skematis dapat dilihat pada Gambar 3.1.

3.2 Alat dan Bahan Penelitian

3.2.1 Alat

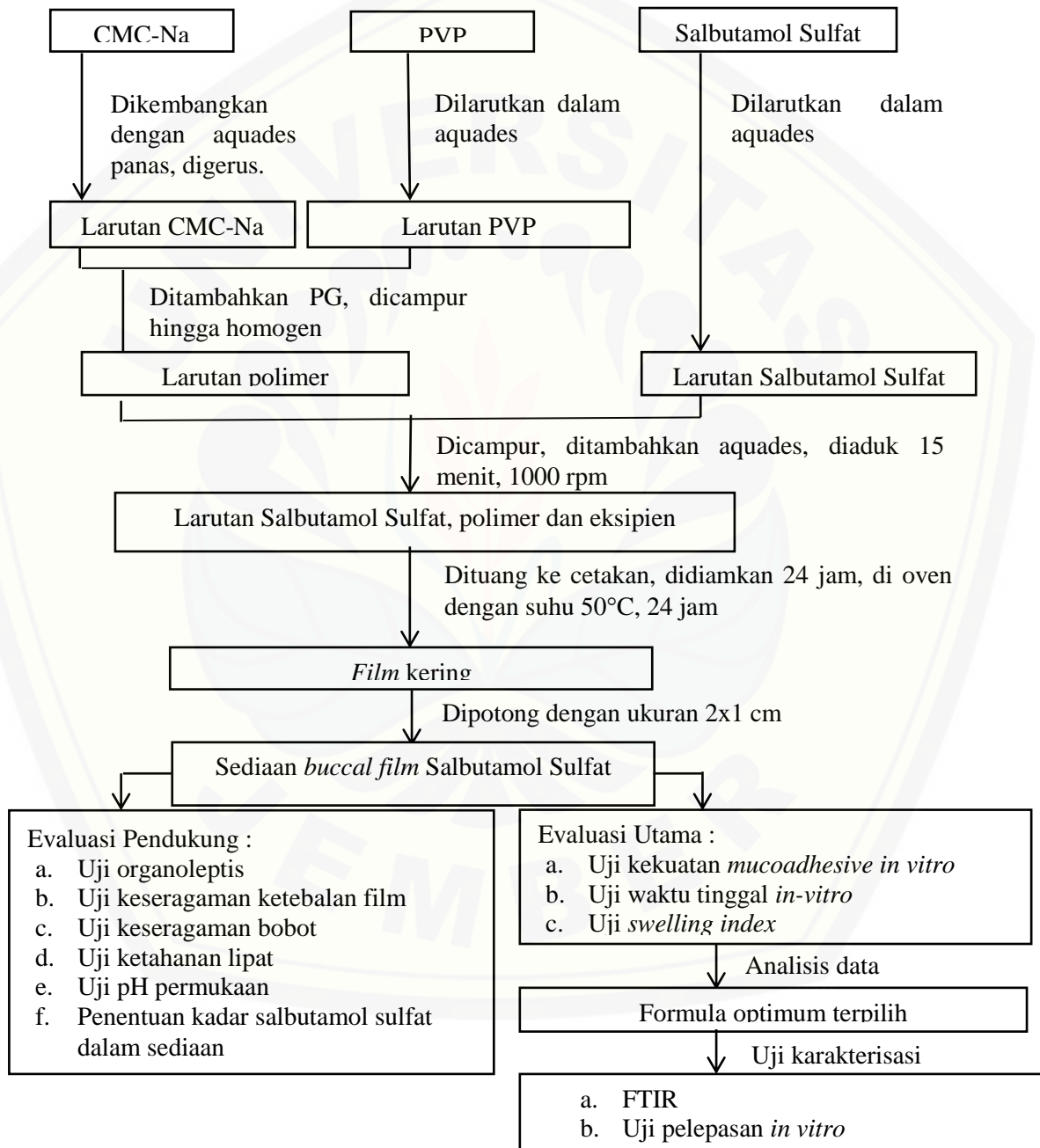
TA.XT Plus Texture Analyzer, Spektrofotometer FT-IR Alpha Bruker, Spektrofotometer (*Genesys 10s UV-Vis, Thermo Scientific, USA*), alat uji disolusi tipe dayung (*Logan*), pH meter (*Elmetron CP-502*), timbangan analitik (*Adventurer™ Ohaus, USA*), oven (*Memmert, Germany*), desikator (*Normax*), hot plate, mortir, stamper, mikrometer sekrup, alat-alat gelas, *software Design Expert trial versi 10.0.1* dan *software validation methode of analysis*.

3.2.2 Bahan

Salbutamol Sulfat (PT. Phapros, Indonesia), CMC-Na (PT. BrataChem), PVP K-30 (PT. BrataChem), *Propylene Glycol/PG* (PT. BrataChem), NaOH (PT. BrataChem), HCl (PT. BrataChem), KH_2PO_4 (PT. BrataChem) dan *buccal* mukosa kambing (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 Maret-Juni 2018.



Gambar 3.1 Skema Langkah Kerja Penelitian

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Formula

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

- Variabel bebas, yaitu faktor yang dapat diubah-ubah, dilambangkan dengan huruf X, ada dua faktor yaitu X_A adalah jumlah polimer CMC-Na dan X_B adalah jumlah polimer PVP.
- Variabel terikat, yaitu suatu respon dari penelitian, dilambangkan dengan huruf Y, dalam penelitian ini ada tiga respon yaitu Y_1 adalah kekuatan *mucoadhesive*, Y_2 adalah *swelling index*, dan Y_3 adalah waktu tinggal *in-vitro*.
- Variabel terkontrol, yaitu komponen yang tidak dapat diubah-ubah, antara lain jumlah bahan aktif salbutamol sulfat, *plasticizer*, pemanis, suhu oven dan waktu pemanasan.

Susunan *level* rendah (-) dan *level* tinggi (+1) masing-masing faktor untuk satu *film* diperoleh pada saat orientasi laboratorium dapat dilihat pada tabel 3.1 dan 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 (-)	<i>Level</i> tinggi (+1)
CMC-Na	20 mg	30 mg
PVP	5 mg	10 mg

Tabel 3.2 Rancangan formula berdasarkan desain faktorial

Formula	Faktor A (CMC-Na)	Faktor B (PVP)
1	20	5
a	30	5
b	20	10
ab	30	10

Formula yang digunakan untuk membuat sediaan *buccal film* salbutamol sulfat dengan dosis 4 mg tiap *film* 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 3.3 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
CMC-Na	Polimer hidrofilik	0,720 g	1,080 g	0,720 g	1,080 g
PVP	Polimer hidrofilik	0,180 g	0,180 g	0,360 g	0,360 g
Propilen Glikol	<i>Plasticizer</i>	1,038 g	1,038 g	1,038 g	1,038 g
Aquades	Pelarut	30 ml	30 ml	30 ml	30 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 CMC-Na dalam aquades panas kemudian digerus perlahan agar tidak menghasilkan banyak gelembung udara, polimer kedua yaitu PVP dilarutkan dalam aquades. Kedua larutan polimer dicampur menjadi satu dan ditambahkan PG kemudian diaduk hingga homogen. Salbutamol sulfat dilarutkan dalam aquades, dan dituang ke dalam larutan polimer, kemudian ditambahkan aquades yang tersisa. Semua campuran larutan digerus dalam mortir hingga homogen dan dituang ke dalam beaker glass 50 ml dan diaduk menggunakan magnetik stirer selama 15 menit dengan kecepatan 1000 rpm. Campuran *film* dituang ke dalam 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 *Buccal Film*

Pengujian organoleptis dilakukan dengan pengamatan secara visual meliputi warna, bau, rasa, bentuk, dan kondisi atau tekstur permukaan sediaan *buccal film* salbutamol sulfat yang dihasilkan.

b. Pengujian Keseragaman Ketebalan *Buccal Film*

Keseragaman ketebalan *film* diuji dengan mengambil *film* dari setiap formula kemudian diukur ketebalannya menggunakan mikrometer pada lima titik yang berbeda yaitu satu titik tengah dan empat titik sudut dan kemudian dihitung rata-ratanya (Rao *et al.*, 2013).

c. Pengujian Keseragaman Bobot *Buccal Film*

Keseragaman bobot diuji dengan mengambil *film* dari setiap formula kemudian ditimbang dengan timbangan analitik (Semalty *et al.*, 2008). Hasil yang diperoleh dihitung bobot rata-rata dan standar deviasinya (El-Maghraby dan Abdelzاهر, 2015).

d. Pengujian Ketahanan Lipat *Buccal Film*

Pengujian ketahanan lipat dilakukan dengan tujuan untuk membandingkan efisiensi *plasticizer* dan kekuatan *film* dengan adanya perbedaan jumlah polimer (Mundada dan Avari, 2009). Ketahanan lipat *film* diuji dengan cara melipat *film* berulang kali di tempat yang sama hingga 300 kali atau hingga *film* rusak dan dilakukan replikasi sebanyak 3 kali. *Film* dikatakan baik apabila memiliki ketahanan lipat 300 kali atau lebih (Abha *et al.*, 2011).

e. Pengujian pH Permukaan *Buccal Film*

Pengujian pH permukaan dari sampel *buccal film* salbutamol sulfat dilakukan dengan tujuan untuk mengevaluasi kemungkinan adanya efek iritasi pada mukosa. *Film* direndam dengan 5 ml air suling sampai mengembang, kemudian diukur pH nya dengan menggunakan pH meter (El-Maghraby dan Abdelzاهر, 2015). Pengujian dilanjutkan sebanyak replikasi tiga kali jika hasilnya sesuai dengan rentang pH *buccal* yaitu 5,5-7 (Behra *et al.*, 2012).

f. Pembuatan 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 dilarutkan dalam 1000 mL air, larutan diambil 250 mL dan dimasukkan ke dalam labu ukur 1000 mL. Kemudian larutan tersebut ditambahkan 112 mL NaOH 0,2 M. Larutan ditambah dengan air hingga tanda batas 1000 mL. 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 10 mg, kemudian dilarutkan dengan 100 ml larutan dapar fosfat pH 6,8 dalam labu ukur sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 100 ppm. Kemudian dipipet 4 ml larutan, dimasukkan labu ukur 25 ml, dan ditambahkan larutan dapar fosfat pH 6,8 sampai tanda batas hingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 16 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 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 dilakukan uji linieritas.

4. Penentuan Kadar Salbutamol Sulfat dalam Sediaan *Buccal Film*

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 di dapatkan larutan dengan konsentrasi 400 ppm. Kemudian dilakukan pengenceran dengan memipet 1,5 ml dari larutan 400 ppm, dimasukkan ke dalam labu ukur 10 ml dan ditambah dengan dapar fosfat pH 6,8 hingga tanda batas sehingga di dapatkan larutan dengan konsentrasi 60 ppm. Selanjutnya, diamati serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Blanko yang digunakan yaitu 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 replikasi sebanyak 3 kali. Kadar salbutamol sulfat dalam sediaan *mucoadhesive buccal film* dihitung dengan persamaan berikut:

$$\% \text{ Kandungan Bahan Aktif} = \frac{\text{kadar percobaan}}{\text{kadar teoritis}} \times 100\% \dots\dots\dots (2)$$

g. Uji Waktu Tinggal *Mucoadhesive In Vitro Buccal Film*

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 200 ml dapar fosfat pH 6,8 dan disimpan pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ disertai dengan pengadukan menggunakan *magnetic stirer* 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).

h. Pengujian *Swelling Index Buccal Film*

Pengujian *swelling index* dilakukan dengan menimbang berat *film* awal (W_0), kemudian memasukkan *film* ke dalam cawan petri berisi 5 mL larutan dapar fosfat pH 6,8 dan dibiarkan mengembang. Selanjutnya *film* yang mengembang ditimbang dengan berat akhir *film* (W_t) pada interval waktu 5, 10, 15, dan 30 menit (Somepalli *et al.*, 2013 ; El-Maghraby dan Abdelzaher, 2015). Sebelum ditimbang, sisa dapar pada *film* diserap menggunakan kertas tissue. *Swelling index* dihitung dengan rumus sebagai berikut :

$$\text{Swelling index} : (W_t - W_0) / W_0 \dots\dots\dots (3)$$

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

i. Uji Kekuatan *Mucoadhesive In Vitro Buccal Film*

Uji kekuatan *mucoadhesive in-vitro buccal film* dilakukan dengan menggunakan alat *Texture Analyzer* yang dihubungkan dengan komputer dan dijalankan dengan *XTRA Dimension Software*. Jaringan *buccal* kambing yang diperoleh dari rumah penjalagan dicuci hingga bersih dengan air suling kemudian 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 (Padsala *et al.*, 2014) dan jaringan *buccal* disimpan dalam 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* (Skulason *et al.*, 2009). 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 ke jarak 10 mm. Alat menghasilkan 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). Pengujian dilakukan dengan replikasi 3 kali (Peh dan Wong, 1999).

3.5 Analisa Data

Analisis data untuk menentukan formula optimum dilakukan dengan menggunakan desain faktorial. Respon yang digunakan dalam penelitian adalah pelepasan salbutamol sulfat dan kekuatan *mucoadhesive* 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* antara kekuatan *mucoadhesive*, *swelling index* dan waktu tinggal *in-vitro* sediaan *buccal film* salbutamol sulfat dengan menggunakan *software Design Expert 10.0.1* versi *trial*. Dari *contour plot* tersebut dapat diketahui komposisi yang optimum dari kombinasi CMC-Na dan PVP. Kriteria respon yang dikehendaki dapat dilihat pada Tabel 3.4.

Tabel 3.4 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 Sediaan *Buccal Film*

3.6.1 *Fourier Transform Infra Red* (FTIR)

Pengujian FTIR dilakukan untuk mengetahui ada atau tidaknya interaksi antara polimer *film* dengan bahan aktif salbutamol sulfat. *Scanning* dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer FTIR pada panjang gelombang 4000-600 cm^{-1} , masing-masing dilakukan pada salbutamol sulfat murni 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 dan Abdelzاهر, 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. Medium disolusi yang digunakan yaitu dapar fosfat pH 6,8. Suhu yang digunakan yaitu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan kecepatan pengadukan 50 rpm. *Film* mengandung 4 mg salbutamol sulfat diletakkan 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 dan Abdelzاهر, 2015).

BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan :

1. Penambahan polimer CMC-Na dapat menurunkan respon *swelling index* dan respon kekuatan mukoadhesif namun dapat meningkatkan repon waktu tinggal, begitu pula penambahan polimer PVP dapat meningkatkan respon *swelling index*, kekuatan mukoadhesif dan waktu tinggal, tetapi kombinasi polimer CMC-Na dan PVP dapat meningkatkan respon *swelling index*, kekuatan mukoadhesif dan waktu tinggal.
2. Komposisi optimum untuk *buccal film* salbutamol sulfat yaitu CMC-Na sebesar 30 mg dan PVP sebesar 10 mg.
3. Berdasarkan uji FTIR menunjukkan bahwa *buccal film* yang dihasilkan tidak menunjukkan adanya interaksi antar bahan, dan persen pelepasan formula optimum pada menit ke 300 yaitu 94,037 % dengan nilai CV 1,912%.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disarankan :

1. Perlu dilakukan pengujian in vivo terhadap hewan coba untuk mengetahui laju pelepasan *film* salbutamol sulfat.
2. Perlu dilakukan uji stabilitas untuk mengetahui pengaruh lama penyimpanan dan kondisi penyimpanan terhadap stabilitas fisika kimia sediaan *film* salbutamol sulfat.
3. Perlu ditambahkan bahan pemanis untuk memperbaiki rasa sediaan *buccal film* salbutamol sulfat.

DAFTAR PUSTAKA

- Abha, D., K. Sheeja, dan J. Bhagyashri. 2011. Design and Evaluation of Buccal Film of Diclofenac Sodium. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences*. 1(1):17–30.
- Alexander, A., D. K. Tripathi, T. Verma, J. Maurya, dan S. Patel. 2011. Review Article Mechanism Responsible for Mucoadhesion of Mucoadhesive Drug Delivery System : a review. (1):434–445.
- Amin, Prakruti M., Prof. A. B. Gangurde, Pranali V. Alai. 2015. Oral Film Technology: Challenges and Future Scope for Pharmaceutical Industry. *International Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Research*. 3(3):183–203.
- Ansel, H.C., N.G. Popovich dan L.V. Allen. 1999. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Seventh Edition, London : Williams and Wilkins.
- Arya, R. K., A. Garud, N. K. Jain, dan G. Navneet. 2010. Development and Evaluation of Mucoadhesive Buccal Tablets of Salbutamol Sulphate. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2 (SUPPL. 2):40–42.
- Behra, A., T. K. Giri, Tripathi, D. K., Ajazuddin, dan Alexander, A. 2012. *An Exhaustive Review on Recent Advancement Dalam Pharmaceutical Bioadhesive Used or Systemic Drug Delivery Through Oral Mucosa for Achieving Maximum Pharmacological Response an Effect*. Int. J. Pharmacol.
- Bhavsar, M. D., S. B. Tiwari, dan M. M. Amiji. 2006. Formulation Optimization for the Nanoparticles-in-Microsphere Hybrid Oral Delivery System Using Factorial Design. *Journal of Controlled Release*. 110(2):422–430.
- Bolton, S dan Bon C. 2004. *Pharmaceutical Statistic Practical and Clinical Application*. 4thEd. New York: Marcel Dekker Inch. 265.
- Carvalho, Bruschi, Evangelista, Gremião. 2010. Mucoadhesive Drug Delivery Systems. *Brazilian Journal of PHarmaceutical Sciences*. Vol. 46(1): 1-17.
- Ditjen POM. 1995. *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- El-Maghraby, G. M. dan M. M. Abdelzaher. 2015. Formulation and Evaluation of Simvastatin Buccal Film. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 5(4):70–77.

- Hooda, R., Mohit T., dan Prof. Kiran K. 2012. A Review on Oral Mucosal Drug Delivery System. *The PHarma Innovation Original Article*. Vol. 1(1):14-21.
- Huber, L. 2007. *Validation and Qualification in Analytical Laboratories Second Edition*. New York: Informa Healthcare USA.
- Jhawat, Saini, Kamboj, dan Maggon.2013. Transdermal Drug Delivery System : Approaches and Advancements in Drug Absorption Through Skin. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* ISSN : 0976-044X. Vol. 20 (1); 47-56.
- Lacy, C. F., Amstrong, L. L., Goldman, M. P., dan Lance, L. L. 2009. *Drug Information Handbook, 17th Edition*. American PHarmacist Association.
- McElnay, J. C., dan Huges, C. M. 2007. "Drug Delivery: *Buccal Route*". Dalam Swarbrick, J. (Ed). *Encyclopedia of PHarmaceutical Technology*. New York and London: Informa Healthcare. 1071-1081.
- Mohamed, M.I., Haider, M., dan Ali, M.A.M. 2011. Buccal Mukoadhesif Films Containing Antihypertensive Drug: In-Vitro/In-Vivo Evaluation. *J. Chem. Pharm. Res.* Vol 3 (6) : 665-686.
- Morales, J. O. dan J. T. McConville. 2011. Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 77(2):187–199.
- Mundada, A. S. dan J. G. Avari. 2009. Damar Batu as a Novel Matrix Former for the Transdermal Drug Delivery: in Vitro Evaluation. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 35(9):1147–1154.
- Padsala, K. R., Desai, K., dan Swamy, S. M. V. 2014. Formulation, Evaluation, and Optimization of Mucoadhesive *Buccal* Tablet of Simvastatin. *Pharm. Sci. Monitor*. Vol 5(2).
- Patel, V. M., B. G. Prajapati, dan M. M. Patel. 2007. Design and Characterization of Chitosan-Containing Mucoadhesive Buccal Patches of Propranolol Hydrochloride. 57:61–72.
- Patel, N.A., Patel, N.J., dan Patel, R.P. 2009. Design and Evaluation of Transdermal Drug Delivery System for Curcumin as an Anti-Inflammatory Drug. *Drug Dev. Ind. Pharm.* Vol. 35 : 234-242.
- Patel, V. F., F. Liu, dan M. B. Brown. 2011. Advances in Oral Transmucosal Drug Delivery. *Journal of Controlled Release*. 153(2):106–116.

- Peh, K. K. dan C. F. Wong. 1999. Polymeric Films as Vehicle for Buccal Delivery: Swelling, Mechanical, and Bioadhesive Properties. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences*. 2 (2): 53-61.
- Punita, S. dan Girish, Y. 2010. *Polymers in Mucoadhesive Buccal Drug Delivery System-A Review*. Int. J. Res. PHarm. Sci. Vol 1(2): 170-186.
- Puratchikody, A., V. V. Prasanth, S. T. Mathew, dan B. A. Kumar. 2011. Development and Characterization of Mucoadhesive Patches of Salbutamol Sulfate for Unidirectional Buccal Drug Delivery. *Acta Pharmaceutica*. 61(2):157-170.
- Rao, Shravani, Reddy. 2013. Overview on Buccal Drug Delivery Systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 5(4):80-88.
- Reddy, C. P., Chaitanya, K. S. C., Madhusudan, R. Y. 2011. A Review on *Bioadhesive buccal* Drug Delivery Systems: Current Status of Formulation and Evaluation Methods. *DARU Journal of PHarmaceutical Sciences*. Vol. 19 (6): 385-403.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., dan Quinn, M. E. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth Edition*. London: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association.
- Salamat-Miller, N., Chittchang, M., dan Johnston, T. P. 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 Films of Glipizide. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*. 1(2):184-190.
- Singh, S., R. Soni, M. K. Rawat, A. Jain, S. B. Deshpande, S. K. Singh, dan M. S. Muthu. 2010. In Vitro and In Vivo Evaluation of Buccal Bioadhesive Films Containing Salbutamol Sulphate. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. 58(3):307-311.
- Skulason, S., M. S. Asgeirsdottir, J. P. Magnusson, dan T. Kristmundsdottir. 2009. Evaluation of Polymeric Films for Buccal Drug Delivery. *Pharmazie*. 64(3):197-201.
- Somepalli, N., Chandra, S. M., Dinesh, B. G., dan Vamshi, K. V. 2013. Formulation and Evaluation of Buccal Films of Salbutamol Sulphate. *Mintage Journal of Pharmaceutical & Medical Sciences*. 2(3):37-40.

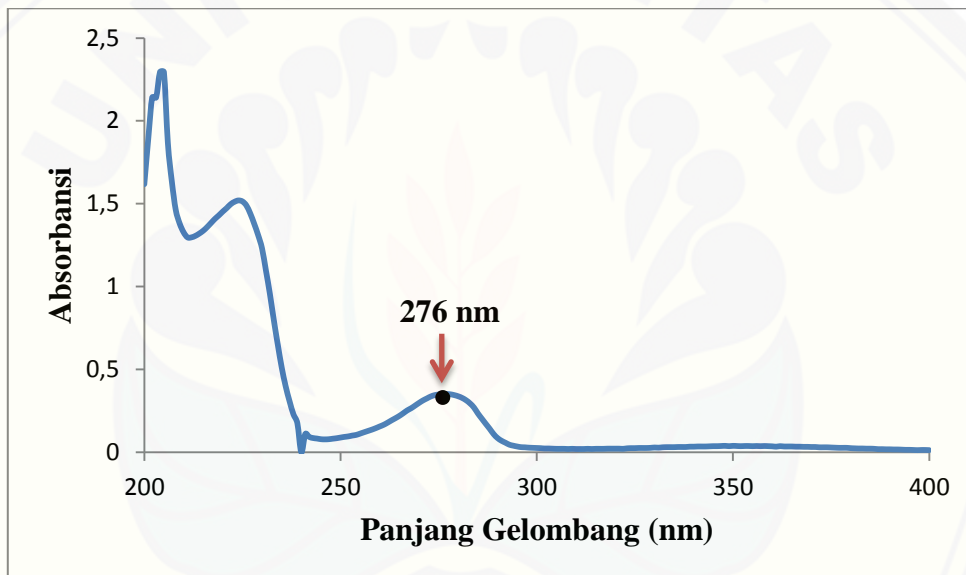
- Sravanthi, R. R., R. Rajalakshmi, K. M. S. B, V. Rupangada, dan R. S. E. 2014. Mucoadhesive Buccal Films : an Innovative Drug Delivery System. 6(5):1665–1678.
- Swarbrick, J. 2007. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Third Edition. New York : Informa Healthcare USA, Inc.
- Sweetman, S. C. 2009. *Martindale The Complete Drug Reference*. 36th Ed. New York: Pharmaceutical Press.
- Vasantha, P. V., A. Puratchikody, S, T. Mathew, dan A. K. Balaraman. 2011. Development and Characterization of Cudragit based Mucoadhesive Buccal Patches of Salbutamol Sulfat. *Sausi Pharmaceutical Journal*. 19 (4) : 207-214.
- Verma, S., Kaul, M., Rawat, A., dan Saini, S. 2011. An Overview on *Buccal Drug Delivery System*. *Int. J. PHarm. Sci. Res.* Vol. 2(6):1303–1321.

LAMPIRAN

A. 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		



Kurva Penetapan Panjang Gelombang Maksimum Salbutamol Sulfat dalam Larutan Dapar Fosfat pH 6,8

B. Hasil Perhitungan Kurva Baku Salbutamol Sulfat dalam Dapar Fosfat pH 6,8

- Serapan Larutan Baku Salbutamol Sulfat dalam Larutan Dapar Fosfat pH 6,8

Larutan Standar	Konsentrasi (ppm)	Absorbansi pada 276 nm
1	40	0,233
2	48	0,275
3	60	0,346
4	80	0,461
5	100	0,562
6	120	0,702

```

Method          : Linearity
Probability     : 95%
Number of data  : 6
Line equation   : Y = -0.00146923 + 0.00577637X
Correlation coefficient : 0.99901300
Sy value       : 0.00894601
Vx0 value     : 2.07418400%
Xp value      : 9.71895900

The Correlation coefficient is fulfilled the requirement ( > 0.99 )
The Vx0 value is fulfilled the requirement ( 0% to 5% )
The Xp value is OK ( < 40.00000000 )

```

- 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 : $\frac{3 \text{ ml}}{10 \text{ ml}} \times 400 \text{ ppm} = 120 \text{ ppm}$

C. Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan *Buccal Film*

C.1 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan *Buccal Film* Formmula 1

	Formula 1 (cm)
Titik 1	0,014
Titik 2	0,014
Titik 3	0,014
Titik 4	0,014
Titik 5	0,014
Rata-rata	0,014
Rata-rata \pm SD	0,014 \pm 0

C.2 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan *Buccal Film* Formula A

	Formula A (cm)
Titik 1	0,022
Titik 2	0,022
Titik 3	0,022
Titik 4	0,023
Titik 5	0,022
Rata-rata	0,0222
Rata-rata \pm SD	0,0222 \pm 0,0004

C.3 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan *Buccal Film* Formula B

	Formula A (cm)
Titik 1	0,015
Titik 2	0,015
Titik 3	0,015
Titik 4	0,016
Titik 5	0,015
Rata-rata	0,0152
Rata-rata \pm SD	0,0152 \pm 0,0004

C.4 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan *Buccal Film* Formula AB

	Formula A (cm)
Titik 1	0,024
Titik 2	0,024
Titik 3	0,026
Titik 4	0,024
Titik 5	0,024
Rata-rata	0,0244
Rata-rata \pm SD	0,0244 \pm 0,0008

D. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot *Buccal Film*D.1 Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot *Buccal Film* Formula 1

No.	Formula 1 (mg)
1	32,00
2	33,60
3	30,30
Rata-rata	31,97
Rata-rata \pm SD	31,97 \pm 0,002

D.2 Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot *Buccal Film* Formula A

No.	Formula 1 (mg)
1	50,30
2	52,00
3	52,20
Rata-rata	51,50
Rata-rata \pm SD	51,50 \pm 0,001

D.3 Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot *Buccal Film* Formula B

No.	Formula 1 (mg)
1	44,20
2	43,00
3	43,60
Rata-rata	43,60
Rata-rata \pm SD	43,60 \pm 0,001

D.4 Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot *Buccal Film* Formula AB

No.	Formula 1 (mg)
1	63,20
2	63,10
3	61,40
Rata-rata	62,57
Rata-rata ± SD	62,57 ± 0,001

E. Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan *Buccal Film*

pH Permukaan	F(1)	Fa	Fb	Fab
R1	6,33	6,40	6,20	6,20
R2	6,32	6,35	6,10	6,32
R3	6,36	6,41	6,07	6,30
Rata-rata±SD	6,34±0,0212	6,39±0,0324	6,12±0,0682	6,27±0,0644

F. Tabulasi Hasil Penetapan Kadar *Buccal Film* Salbutamol Sulfat

Penetapan Kadar Formula 1	
R1	91,35%
R2	98,00%
R3	98,83%
Rata-rata	96,06%
SD	4,114
Cv	4,283%

Perhitungan Kadar Formula 1

a. Replikasi 1

$$\text{Berat SS dalam 1 cetakan} = 0,1442 \text{ gram} = 144,2 \text{ mg}$$

$$\text{Absorbansi Formula 1 Replikasi 1} = 0,316$$

$$Y = bx + a$$

$$0,316 = 0,00578x - 0,00147$$

$$x = 54,9 \text{ ppm}$$

- Kadar SS dalam 1 cetakan

$$\frac{144,2 \text{ mg}}{30 \text{ ml}} \times 1000 = 4806,7 \text{ ppm}$$

- Kadar SS dalam 1 *film*

$$\frac{4806,7}{36} = 133,5 \text{ ppm}$$

$$133,5 \text{ ppm} = \frac{x \mu\text{g}}{30 \text{ ml}}$$

$$x = 4005,6 \mu\text{g} = 4,0056 \text{ mg}$$

- Kadar dalam 60 ppm

$$= \frac{4,0056 \text{ ppm}}{10 \text{ ml}} \times 1000 = 400,56 \text{ ppm}$$

$$= \frac{1,5 \text{ ml}}{10 \text{ ml}} \times 400,56 \text{ ppm} = 60,1 \text{ ppm}$$

- Recovery = $\frac{54,9 \text{ ppm}}{60,1 \text{ ppm}} \times 100\%$
= 91,35 %

b. Replikasi 2

$$\text{Berat SS dalam 1 cetakan} = 0,1442 \text{ gram} = 144,2 \text{ mg}$$

$$\text{Absorbansi Formula 1 Replikasi 2} = 0,339$$

$$Y = bx + a$$

$$0,339 = 0,00578x - 0,00147$$

$$x = 58,9 \text{ ppm}$$

- Kadar SS dalam 1 cetakan

$$\frac{144,2 \text{ mg}}{30 \text{ ml}} \times 1000 = 4806,7 \text{ ppm}$$

- Kadar SS dalam 1 *film*

$$\frac{4806,7}{36} = 133,5 \text{ ppm}$$

$$133,5 \text{ ppm} = \frac{x \mu\text{g}}{30 \text{ ml}}$$

$$x = 4005,6 \mu\text{g} = 4,0056 \text{ mg}$$

- Kadar dalam 60 ppm

$$= \frac{4,0056 \text{ ppm}}{10 \text{ ml}} \times 1000 = 400,56 \text{ ppm}$$

$$= \frac{1,5 \text{ ml}}{10 \text{ ml}} \times 400,56 \text{ ppm} = 60,1 \text{ ppm}$$

- Recovery = $\frac{58,9 \text{ ppm}}{60,1 \text{ ppm}} \times 100\%$
= 98,00 %

c. Replikasi 3

Berat SS dalam 1 cetakan = 0,1443 gram = 144,3 mg

Absorbansi Formula 1 Replikasi 3 = 0,342

$$Y = bx + a$$

$$0,342 = 0,00578x - 0,00147$$

$$x = 59,4 \text{ ppm}$$

- Kadar SS dalam 1 cetakan

$$\frac{144,3 \text{ mg}}{30 \text{ ml}} \times 1000 = 4810,0 \text{ ppm}$$

- Kadar SS dalam 1 *film*

$$\frac{4810,0}{36} = 133,6 \text{ ppm}$$

$$133,6 \text{ ppm} = \frac{x \text{ } \mu\text{g}}{30 \text{ ml}}$$

$$x = 4008,3 \text{ } \mu\text{g} = 4,0083 \text{ mg}$$

- Kadar dalam 60 ppm

$$= \frac{4,0083 \text{ ppm}}{10 \text{ ml}} \times 1000 = 400,83 \text{ ppm}$$

$$= \frac{1,5 \text{ ml}}{10 \text{ ml}} \times 400,83 \text{ ppm} = 60,1 \text{ ppm}$$

- Recovery = $\frac{59,4 \text{ ppm}}{60,1 \text{ ppm}} \times 100\%$
= 98,83 %

Perhitungan SD dan CV Formula 1

$$\text{Rata-rata} = \frac{91,35\% + 98,0\% + 98,83\%}{3} = 96,06\%$$

$$\text{SD} = \sqrt{\frac{(91,35 - 96,06)^2 + (98,0 - 96,06)^2 + (98,83 - 96,06)^2}{3 - 1}}$$

$$= \sqrt{\frac{22,18 + 4,0 + 7,872}{2}}$$

$$= \sqrt{16,9265}$$

$$\begin{aligned}
 &= 4,114 \\
 \text{CV} &= \frac{SD}{\text{Rata-rata}} \times 100\% \\
 &= \frac{4,114}{96,06} \times 100\% \\
 &= 4,283\%
 \end{aligned}$$

Penetapan Kadar Formula A

R1	92,67%
R2	99,83%
R3	93,33%
Rata-rata	95,28%
SD	3,957
Cv	4,153

Perhitungan Kadar Formula A

a. Replikasi 1

Berat SS dalam 1 cetakan = 0,1441 gram = 144,1 mg

Absorbansi Formula 1 Replikasi 1 = 0,320

$$Y = bx + a$$

$$0,320 = 0,00578x - 0,00147$$

$$x = 55,6 \text{ ppm}$$

- Kadar SS dalam 1 cetakan

$$\frac{144,1 \text{ mg}}{30 \text{ ml}} \times 1000 = 4803,3 \text{ ppm}$$

- Kadar SS dalam 1 *film*

$$\frac{4803,3}{36} = 133,4 \text{ ppm}$$

$$133,4 \text{ ppm} = \frac{x \text{ } \mu\text{g}}{30 \text{ ml}}$$

$$x = 4002,8 \text{ } \mu\text{g} = 4,0028 \text{ mg}$$

- Kadar dalam 60 ppm

$$= \frac{4,0028 \text{ ppm}}{10 \text{ ml}} \times 1000 = 400,28 \text{ ppm}$$

$$= \frac{1,5 \text{ ml}}{10 \text{ ml}} \times 400,28 \text{ ppm} = 60,0 \text{ ppm}$$

- Recovery = $\frac{55,6 \text{ ppm}}{60,1 \text{ ppm}} \times 100\%$
= 92,67 %

b. Replikasi 2

Berat SS dalam 1 cetakan = 0,1441 gram = 144,1 mg

Absorbansi Formula 1 Replikasi 1 = 0,345

$$Y = bx + a$$

$$0,345 = 0,00578x - 0,00147$$

$$x = 59,9 \text{ ppm}$$

- Kadar SS dalam 1 cetakan

$$\frac{144,1 \text{ mg}}{30 \text{ ml}} \times 1000 = 4803,3 \text{ ppm}$$

- Kadar SS dalam 1 *film*

$$\frac{4803,3}{36} = 133,4 \text{ ppm}$$

$$133,4 \text{ ppm} = \frac{x \text{ } \mu\text{g}}{30 \text{ ml}}$$

$$x = 4002,8 \text{ } \mu\text{g} = 4,0028 \text{ mg}$$

- Kadar dalam 60 ppm

$$= \frac{4,0028 \text{ ppm}}{10 \text{ ml}} \times 1000 = 400,28 \text{ ppm}$$

$$= \frac{1,5 \text{ ml}}{10 \text{ ml}} \times 400,28 \text{ ppm} = 60,0 \text{ ppm}$$

- Recovery = $\frac{59,9 \text{ ppm}}{60,1 \text{ ppm}} \times 100\%$
= 99,83 %

c. Replikasi 3

Berat SS dalam 1 cetakan = 0,1441 gram = 144,1 mg

Absorbansi Formula 1 Replikasi 1 = 0,322

$$Y = bx + a$$

$$0,322 = 0,00578x - 0,00147$$

$$x = 56,0 \text{ ppm}$$

- Kadar SS dalam 1 cetakan

$$\frac{144,1 \text{ mg}}{30 \text{ ml}} \times 1000 = 4803,3 \text{ ppm}$$

- Kadar SS dalam 1 *film*

$$\frac{4803,3}{36} = 133,4 \text{ ppm}$$

$$133,4 \text{ ppm} = \frac{x \text{ } \mu\text{g}}{30 \text{ ml}}$$

$$x = 4002,8 \text{ } \mu\text{g} = 4,0028 \text{ mg}$$

- Kadar dalam 60 ppm

$$= \frac{4,0028 \text{ ppm}}{10 \text{ ml}} \times 1000 = 400,28 \text{ ppm}$$

$$= \frac{1,5 \text{ ml}}{10 \text{ ml}} \times 400,28 \text{ ppm} = 60,0 \text{ ppm}$$

- Recovery = $\frac{56,0 \text{ ppm}}{60,1 \text{ ppm}} \times 100\%$
= 93,33 %

Perhitungan SD dan CV Formula A

$$\text{Rata-rata} = \frac{92,67\% + 99,43\% + 93,33\%}{3} = 95,28\%$$

$$\text{SD} = \sqrt{\frac{(92,67 - 95,28)^2 + (99,43 - 95,28)^2 + (93,33 - 95,28)^2}{3 - 1}}$$

$$= \sqrt{\frac{6,8121 + 20,7025 + 3,8025}{2}}$$

$$= \sqrt{15,66}$$

$$= 3,957$$

$$\text{CV} = \frac{\text{SD}}{\text{Rata-rata}} \times 100\%$$

$$= \frac{3,957}{95,28} \times 100\%$$

$$= 4,153\%$$

Penetapan Kadar Formula B	
R1	96,28%
R2	97,59%
R3	98,46%
Rata-rata	97,44%
SD	1,097
Cv	1,126

Perhitungan Kadar Formula B

a. Replikasi 1

Berat SS dalam 1 cetakan = 0,1442 gram = 144,2 mg

Absorbansi Formula 1 Replikasi 1 = 0,333

$$Y = bx + a$$

$$0,333 = 0,00578x - 0,00147$$

$$x = 57,9 \text{ ppm}$$

- Kadar SS dalam 1 cetakan

$$\frac{144,2 \text{ mg}}{30 \text{ ml}} \times 1000 = 4806,7 \text{ ppm}$$

- Kadar SS dalam 1 *film*

$$\frac{4806,7}{36} = 133,5 \text{ ppm}$$

$$133,5 \text{ ppm} = \frac{x \text{ } \mu\text{g}}{30 \text{ ml}}$$

$$x = 4005,6 \text{ } \mu\text{g} = 4,0056 \text{ mg}$$

- Kadar dalam 60 ppm

$$= \frac{4,0056 \text{ ppm}}{10 \text{ ml}} \times 1000 = 400,56 \text{ ppm}$$

$$= \frac{1,5 \text{ ml}}{10 \text{ ml}} \times 400,56 \text{ ppm} = 60,1 \text{ ppm}$$

- Recovery = $\frac{57,9 \text{ ppm}}{60,1 \text{ ppm}} \times 100\%$

$$= 96,28 \%$$

b. Replikasi 2

Berat SS dalam 1 cetakan = 0,1441 gram = 144,1 mg

$$\text{Absorbansi Formula 1 Replikasi 1} = 0,337$$

$$Y = bx + a$$

$$0,337 = 0,00578x - 0,00147$$

$$x = 58,6 \text{ ppm}$$

- Kadar SS dalam 1 cetakan

$$\frac{144,1 \text{ mg}}{30 \text{ ml}} \times 1000 = 4803,3 \text{ ppm}$$

- Kadar SS dalam 1 *film*

$$\frac{4803,3}{36} = 133,4 \text{ ppm}$$

$$133,4 \text{ ppm} = \frac{x \text{ } \mu\text{g}}{30 \text{ ml}}$$

$$x = 4002,8 \text{ } \mu\text{g} = 4,0028 \text{ mg}$$

- Kadar dalam 60 ppm

$$= \frac{4,0028 \text{ ppm}}{10 \text{ ml}} \times 1000 = 400,28 \text{ ppm}$$

$$= \frac{1,5 \text{ ml}}{10 \text{ ml}} \times 400,28 \text{ ppm} = 60,0 \text{ ppm}$$

- Recovery = $\frac{58,6 \text{ ppm}}{60,1 \text{ ppm}} \times 100\%$

$$= 97,59 \%$$

c. Replikasi 3

$$\text{Berat SS dalam 1 cetakan} = 0,1441 \text{ gram} = 144,1 \text{ mg}$$

$$\text{Absorbansi Formula 1 Replikasi 1} = 0,340$$

$$Y = bx + a$$

$$0,340 = 0,00578x - 0,00147$$

$$x = 59,1 \text{ ppm}$$

- Kadar SS dalam 1 cetakan

$$\frac{144,1 \text{ mg}}{30 \text{ ml}} \times 1000 = 4803,3 \text{ ppm}$$

- Kadar SS dalam 1 *film*

$$\frac{4803,3}{36} = 133,4 \text{ ppm}$$

$$133,4 \text{ ppm} = \frac{x \mu\text{g}}{30 \text{ ml}}$$

$$x = 4002,8 \mu\text{g} = 4,0028 \text{ mg}$$

- Kadar dalam 60 ppm

$$= \frac{4,0028 \text{ ppm}}{10 \text{ ml}} \times 1000 = 400,28 \text{ ppm}$$

$$= \frac{1,5 \text{ ml}}{10 \text{ ml}} \times 400,28 \text{ ppm} = 60,0 \text{ ppm}$$
- Recovery

$$= \frac{59,1 \text{ ppm}}{60,1 \text{ ppm}} \times 100\%$$

$$= 98,46 \%$$

Perhitungan SD dan CV Formula B

$$\text{Rata-rata} = \frac{96,28\% + 97,59\% + 98,46\%}{3} = 97,44\%$$

$$\text{SD} = \sqrt{\frac{(96,28 - 97,44)^2 + (97,59 - 97,44)^2 + (98,46 - 97,44)^2}{3 - 1}}$$

$$= \sqrt{\frac{1,3456 + 0,0225 + 1,0404}{2}}$$

$$= \sqrt{1,20425}$$

$$= 1,097$$

$$\text{CV} = \frac{\text{SD}}{\text{Rata-rata}} \times 100\%$$

$$= \frac{1,097}{97,44} \times 100\%$$

$$= 1,126\%$$

Penetapan Kadar Formula AB

R1	91,33%
R2	91,50%
R3	92,67%
Rata-rata	91,83%
SD	0,7295
Cv	0,7944

Perhitungan Kadar Formula AB

a. Replikasi 1

$$\text{Berat SS dalam 1 cetakan} = 0,1441 \text{ gram} = 144,1 \text{ mg}$$

$$\text{Absorbansi Formula 1 Replikasi 1} = 0,315$$

$$Y = bx + a$$

$$0,315 = 0,00578x - 0,00147$$

$$x = 54,8 \text{ ppm}$$

- Kadar SS dalam 1 cetakan

$$\frac{144,1 \text{ mg}}{30 \text{ ml}} \times 1000 = 4803,3 \text{ ppm}$$

- Kadar SS dalam 1 *film*

$$\frac{4803,3}{36} = 133,4 \text{ ppm}$$

$$133,4 \text{ ppm} = \frac{x \text{ } \mu\text{g}}{30 \text{ ml}}$$

$$x = 4002,8 \text{ } \mu\text{g} = 4,0028 \text{ mg}$$

- Kadar dalam 60 ppm

$$= \frac{4,0028 \text{ ppm}}{10 \text{ ml}} \times 1000 = 400,28 \text{ ppm}$$

$$= \frac{1,5 \text{ ml}}{10 \text{ ml}} \times 400,28 \text{ ppm} = 60,0 \text{ ppm}$$

- Recovery = $\frac{54,8 \text{ ppm}}{60,1 \text{ ppm}} \times 100\%$

$$= 91,33 \%$$

b. Replikasi 2

$$\text{Berat SS dalam 1 cetakan} = 0,1441 \text{ gram} = 144,1 \text{ mg}$$

$$\text{Absorbansi Formula 1 Replikasi 1} = 0,316$$

$$Y = bx + a$$

$$0,316 = 0,00578x - 0,00147$$

$$x = 54,9 \text{ ppm}$$

- Kadar SS dalam 1 cetakan

$$\frac{144,1 \text{ mg}}{30 \text{ ml}} \times 1000 = 4803,3 \text{ ppm}$$

- Kadar SS dalam 1 *film*

$$\frac{4803,3}{36} = 133,4 \text{ ppm}$$

$$133,4 \text{ ppm} = \frac{x \mu\text{g}}{30 \text{ ml}}$$

$$x = 4002,8 \mu\text{g} = 4,0028 \text{ mg}$$

- Kadar dalam 60 ppm

$$= \frac{4,0028 \text{ ppm}}{10 \text{ ml}} \times 1000 = 400,28 \text{ ppm}$$

$$= \frac{1,5 \text{ ml}}{10 \text{ ml}} \times 400,28 \text{ ppm} = 60,0 \text{ ppm}$$

- Recovery = $\frac{54,9 \text{ ppm}}{60,1 \text{ ppm}} \times 100\%$
= 91,50 %

c. Replikasi 3

Berat SS dalam 1 cetakan = 0,1441 gram = 144,1 mg

Absorbansi Formula 1 Replikasi 1 = 0,320

$$Y = bx + a$$

$$0,320 = 0,00578x - 0,00147$$

$$x = 55,6 \text{ ppm}$$

- Kadar SS dalam 1 cetakan

$$\frac{144,1 \text{ mg}}{30 \text{ ml}} \times 1000 = 4803,3 \text{ ppm}$$

- Kadar SS dalam 1 *film*

$$\frac{4803,3}{36} = 133,4 \text{ ppm}$$

$$133,4 \text{ ppm} = \frac{x \mu\text{g}}{30 \text{ ml}}$$

$$x = 4002,8 \mu\text{g} = 4,0028 \text{ mg}$$

- Kadar dalam 60 ppm

$$= \frac{4,0028 \text{ ppm}}{10 \text{ ml}} \times 1000 = 400,28 \text{ ppm}$$

$$= \frac{1,5 \text{ ml}}{10 \text{ ml}} \times 400,28 \text{ ppm} = 60,0 \text{ ppm}$$

- Recovery = $\frac{55,6 \text{ ppm}}{60,1 \text{ ppm}} \times 100\%$
= 92,67 %

Perhitungan SD dan CV Formula AB

$$\text{Rata-rata} = \frac{91,33\% + 91,50\% + 92,67\%}{3} = 91,83\%$$

$$\begin{aligned} \text{SD} &= \sqrt{\frac{(91,33 - 91,83)^2 + (91,50 - 91,83)^2 + (92,67 - 91,83)^2}{3 - 1}} \\ &= \sqrt{\frac{0,25 + 0,1089 + 0,7086}{2}} \\ &= \sqrt{0,53225} \\ &= 0,7295 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{CV} &= \frac{\text{SD}}{\text{Rata-rata}} \times 100\% \\ &= \frac{0,7295}{91,83} \times 100\% \\ &= 0,7944\% \end{aligned}$$

G. Tabulasi Hasil Pengujian Waktu Tinggal Mukoadhesif *Buccal Film* Salbutamol Sulfat

Uji Waktu Tinggal Formula 1	
R1	248
R2	248
R3	246
Rata-rata	247,3
SD	247,3 ± 1,155

Uji Waktu Tinggal Formula A	
R1	262
R2	261
R3	262
Rata-rata	261,7
SD	261,7 ± 0,5788

Uji Waktu Tinggal Formula B	
R1	246
R2	243
R3	245
Rata-rata	244,7
SD	244,7 ± 2,436

Uji Waktu Tinggal Formula AB	
R1	273
R2	275
R3	275
Rata-rata	273,7
SD	273,7 ± 1,155

H. Tabulasi Hasil Pengujian *Swelling Index Buccal Film* Salbutamol SulfatH.1 Hasil Pengujian *Swelling Index Buccal Film* Salbutamol Sulfat Formula 1

Replikasi	<i>Swelling Index</i> (menit 30)
1	9,910
2	9,906
3	9,918
Rata-rata	9,911
Rata-rata \pm SD	9,911 \pm 0,0061

H.2 Hasil Pengujian *Swelling Index Buccal Film* Salbutamol Sulfat Formula A

Replikasi	<i>Swelling Index</i> (menit 30)
1	6,956
2	6,695
3	6,764
Rata-rata	6,805
Rata-rata \pm SD	6,805 \pm 0,135

H.3 Hasil Pengujian *Swelling Index Buccal Film* Salbutamol Sulfat Formula B

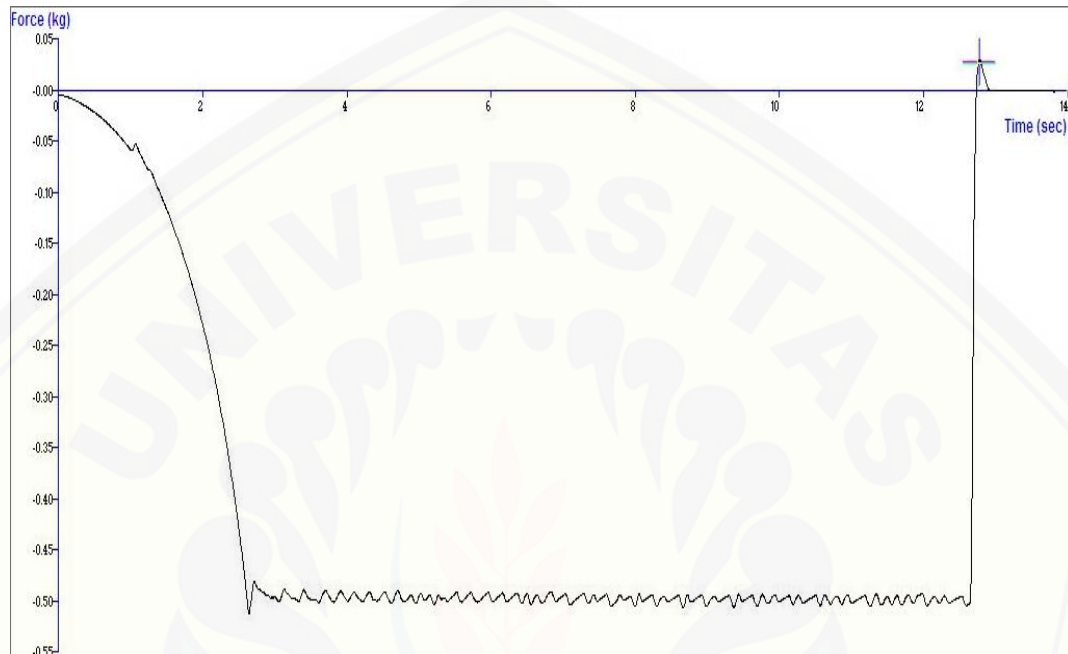
Replikasi	<i>Swelling Index</i> (menit 30)
1	9,503
2	9,459
3	9,469
Rata-rata	9,477
Rata-rata \pm SD	9,477 \pm 0,0230

H.4 Hasil Pengujian *Swelling Index Buccal Film* Salbutamol Sulfat Formula AB

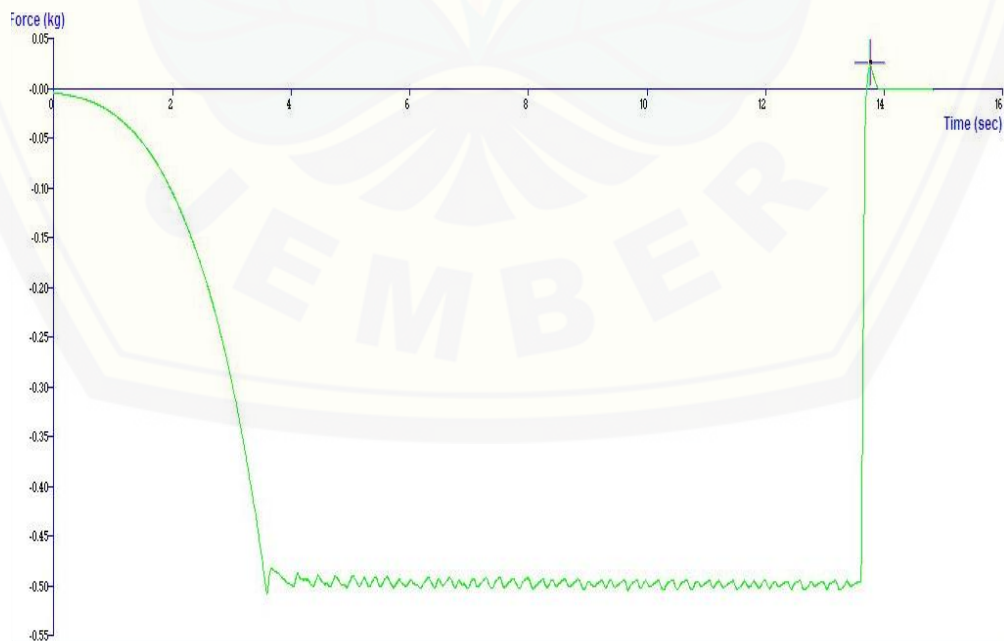
Replikasi	<i>Swelling Index</i> (menit 30)
1	8,998
2	9,010
3	8,997
Rata-rata	9,002
Rata-rata \pm SD	9,002 \pm 0,0072

I. Tabulasi Hasil Pengujian Kekuatan Mukoadhesif *Buccal Film* Salbutamol Sulfat

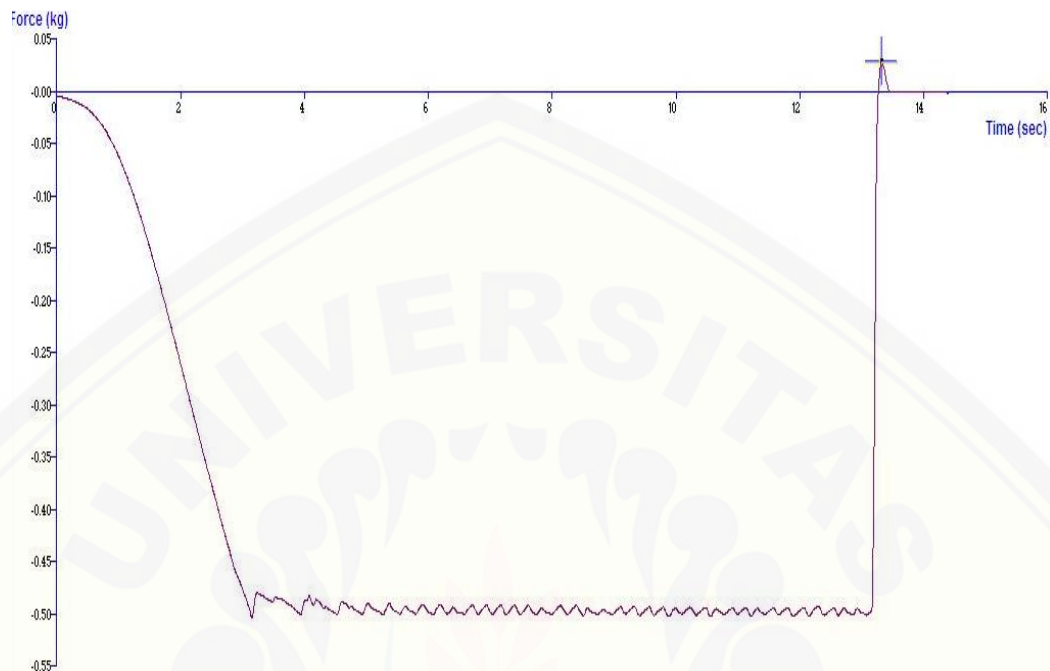
I.1 Hasil Uji Kekuatan Mukoadhesif *Buccal Film* Salbutamol Sulfat Formula 1



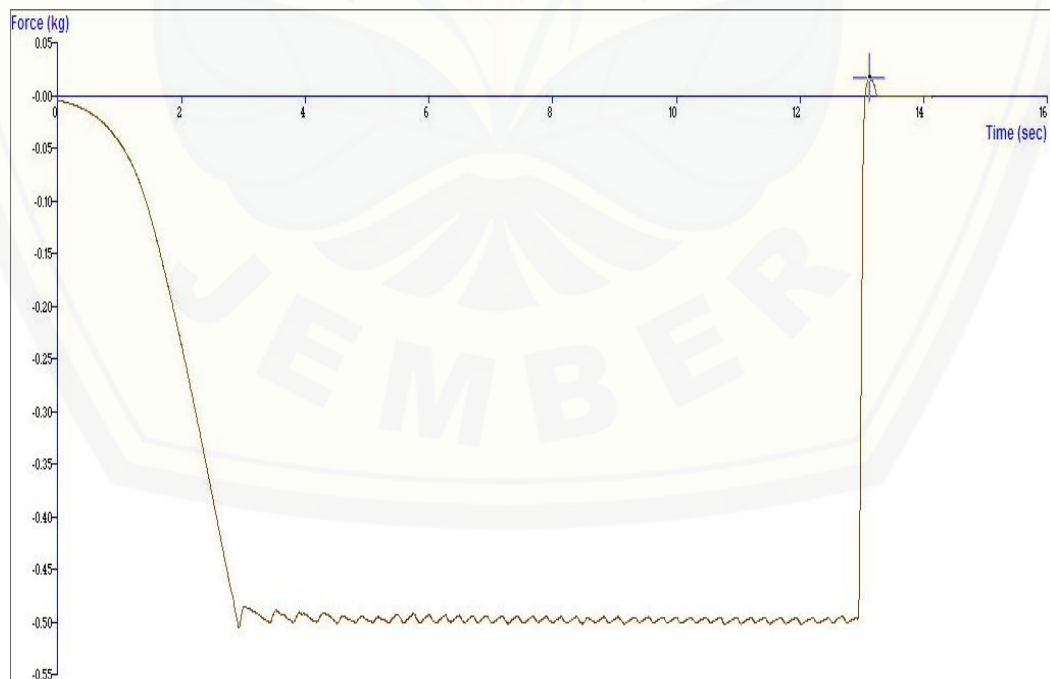
I.2 Hasil Uji Kekuatan Mukoadhesif *Buccal Film* Salbutamol Sulfat Formula A



I.3 Hasil Uji Kekuatan Mukoadhesif *Buccal Film* Salbutamol Sulfat Formula B



I.4 Hasil Uji Kekuatan Mukoadhesif *Buccal Film* Salbutamol Sulfat Formula AB



J. Tabulasi Hasil Pengujian Disolusi *Buccal Film* Salbutamol Sulfat

Waktu (menit)	% Pelepasan Obat		
	R1	R2	R3
5	3,661	4,093	2,796
10	7,302	7,756	8,837
15	18,47	19,37	20,65
30	37,52	36,73	40,25
45	50,14	47,58	46,50
60	58,53	57,15	55,99
90	65,50	60,60	62,84
120	71,81	64,08	65,99
150	78,75	69,35	70,50
180	82,48	74,74	75,49
210	86,55	79,82	80,59
240	90,27	84,58	84,52
270	93,59	88,58	89,80
300	96,06	92,62	93,43
Rata-rata		94,037	
SD		1,798	
Rata-rata±SD		94,037±1,798	
Cv		1,912	

Contoh Perhitungan % Pelepasan pada Menit 300

a. Replikasi 1

$$\text{Absorbansi} = 0,150$$

$$Y = bx + a$$

$$0,150 = 0,00578x - 0,00147$$

$$x = 26,21 \text{ ppm}$$

- $Q = 26,21 \mu\text{g/ml} \times 100 \text{ ml}$

$$= 2621 \mu\text{g}$$

$$= 2,621 \text{ mg}$$

- $Fk = \left(\frac{5 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 24,4659 \text{ mg} \right) + 0$

$$= 1,223295 \text{ mg}$$

- $Q_{\text{tot}} = 2,621 \text{ mg} + 1,223295 \text{ mg}$

$$= 3,844295 \text{ mg}$$

- $\% = \frac{3,844295 \text{ mg}}{4,0020 \text{ mg}} \times 100\%$
 $= 96,06\%$

b. Replikasi 2

Absorbansi = 0,147

$$Y = bx + a$$

$$0,147 = 0,00578x - 0,00147$$

$$x = 25,69 \text{ ppm}$$

- $Q = 25,69 \mu\text{g/ml} \times 100 \text{ ml}$
 $= 2569 \mu\text{g}$
 $= 2,569 \text{ mg}$

- $Fk = \left(\frac{5 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 22,7521 \text{ mg} \right) + 0$
 $= 1,137605 \text{ mg}$

- $Q_{\text{tot}} = 2,569 \text{ mg} + 1,137605 \text{ mg}$
 $= 3,706605 \text{ mg}$

- $\% = \frac{3,706605 \text{ mg}}{4,0020 \text{ mg}} \times 100\%$
 $= 92,62\%$

c. Replikasi 3

Absorbansi = 0,148

$$Y = bx + a$$

$$0,148 = 0,00578x - 0,00147$$

$$x = 25,86 \text{ ppm}$$

- $Q = 25,86 \mu\text{g/ml} \times 100 \text{ ml}$
 $= 2586 \mu\text{g}$
 $= 2,586 \text{ mg}$

- $Fk = \left(\frac{5 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 223,0637 \text{ mg} \right) + 0$
 $= 1,153185 \text{ mg}$

- $Q_{\text{tot}} = 2,586 \text{ mg} + 1,153185 \text{ mg}$

$$\begin{aligned}
 &= 3,739185 \text{ mg} \\
 \bullet \quad \% &= \frac{3,739185 \text{ mg}}{4,0020 \text{ mg}} \times 100\% \\
 &= 93,43\%
 \end{aligned}$$

Perhitungan SD dan CV % Pelepasan Formula Optimum

$$\text{Rata-rata} = \frac{96,06\% + 92,62\% + 93,43\%}{3} = 94,037\%$$

$$\begin{aligned}
 \text{SD} &= \sqrt{\frac{(96,06 - 94,037)^2 + (92,62 - 94,037)^2 + (93,43 - 94,037)^2}{3-1}} \\
 &= \sqrt{\frac{4,092529 + 2,007889 + 0,368449}{2}} \\
 &= \sqrt{3,2344335} \\
 &= 1,798
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{CV} &= \frac{\text{SD}}{\text{Rata-rata}} \times 100\% \\
 &= \frac{1,798}{94,037} \times 100\% \\
 &= 1,912\%
 \end{aligned}$$

K. Analisa Data Menggunakan *Design Expert* versi 10

Std	Run	Factor 1 A:CMC-Na Mg	Factor 2 B:PVP mg	Response 1 Waktu Tinggal Mukoadhesif	Response 2 <i>Swelling</i> <i>Index</i>	Response 3 Kekuatan Mukoadhesif
7	1	20	10	246	9,503	29,2
1	2	20	5	248	9,910	27,9
9	3	20	10	245	9,469	26,2
3	4	20	5	246	9,918	29,7
12	5	30	10	275	8,997	25,0
5	6	30	5	261	6,695	16,7
10	7	30	10	273	8,998	25,5
6	8	30	5	262	6,764	16,8
11	9	30	10	275	9,010	24,5
2	10	20	5	248	9,906	27,4
4	11	30	5	262	6,956	17,5
8	12	20	10	243	9,459	28,7

Constrains

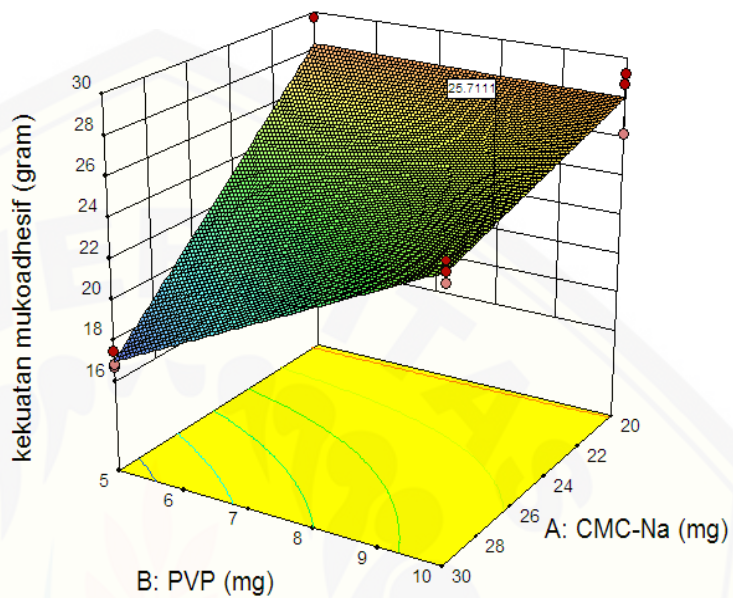
Name	Goal	Lower Limit	Upper Limit	Lower Weight	Upper Weight	Importance
A:CMC-Na	is in range	20	30	1	1	3
B:PVP	is in range	5	10	1	1	3
Waktu Tinggal Mukoadhesif	maximize	243	275	1	1	3
<i>Swelling Index</i>	maximize	6,695	9,918	1	1	3
Kekuatan Mukoadhesif	maximize	16,7	29,7	1	1	3

Solutions

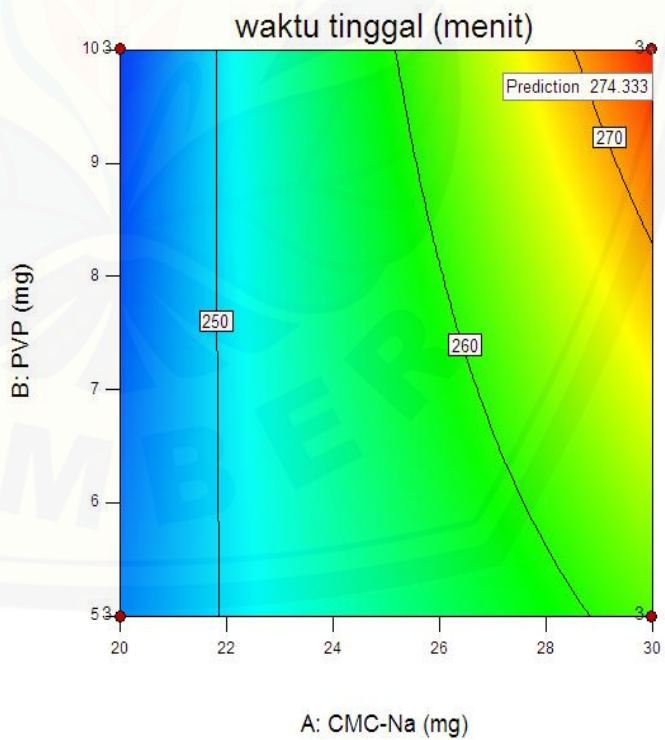
Number	CMC-Na	PVP	Waktu Tinggal Mukoadhesif	<i>Swelling Index</i>	Kekuatan Mukoadhesif	Desirability
<u>1</u>	<u>30</u>	<u>10</u>	<u>274,333</u>	<u>9,00167</u>	<u>25</u>	<u>0,765</u>
2	29,9635	9,99999	274,225	9,0034	25,0111	0,764
3	30	9,95514	274,22	8,98196	24,9282	0,760
4	29,2147	10	272,004	9,03899	25,2382	0,756
5	27,6559	10	267,379	9,11309	25,7111	0,734

5 Solutions found

Design-Expert® Software
 Factor Coding: Actual
 kekuatan mukoadhesif (gram)
 ◆ Design points above predicted value
 ◆ Design points below predicted value
 29.7
 16.7
 X1 = A: CMC-Na
 X2 = B: PVP



Design-Expert® Software
 Factor Coding: Actual
 waktu tinggal (menit)
 ◆ Design Points
 275
 243
 X1 = A: CMC-Na
 X2 = B: PVP



Response 1 Waktu Tinggal Mukoadhesif**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	1703.33	3	567.78	425.83	< 0.0001	significant
<i>A-CMC-Na</i>	<i>1452.00</i>	<i>1</i>	<i>1452.00</i>	<i>1089.00</i>	<i>< 0.0001</i>	
<i>B-PVP</i>	<i>75.00</i>	<i>1</i>	<i>75.00</i>	<i>56.25</i>	<i>< 0.0001</i>	
<i>AB</i>	<i>176.33</i>	<i>1</i>	<i>176.33</i>	<i>132.25</i>	<i>< 0.0001</i>	
Pure Error	10.67	8	1.33			
Cor Total	1714.00	11				

The Model F-value of 425.83 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.	1.15	R-Squared	0.9938
Mean	257.00	Adj R-Squared	0.9914
C.V. %	0.45	Pred R-Squared	0.9860
PRESS	24.00	Adeq Precision	44.500
-2 Log Likelihood	32.64	BIC	42.58
		AICc	46.36

The "Pred R-Squared" of 0.9860 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0.9914; 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 44.500 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	257.00	1	0.33	256.23	257.77	
A-CMC-Na	11.00	1	0.33	10.23	11.77	1.00
B-PVP	2.50	1	0.33	1.73	3.27	1.00
AB	3.83	1	0.33	3.06	4.60	1.00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \text{waktu tinggal} = & \\ & +257.00 \\ & +11.00 * A \\ & +2.50 * B \\ & +3.83 * AB \end{aligned}$$

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:

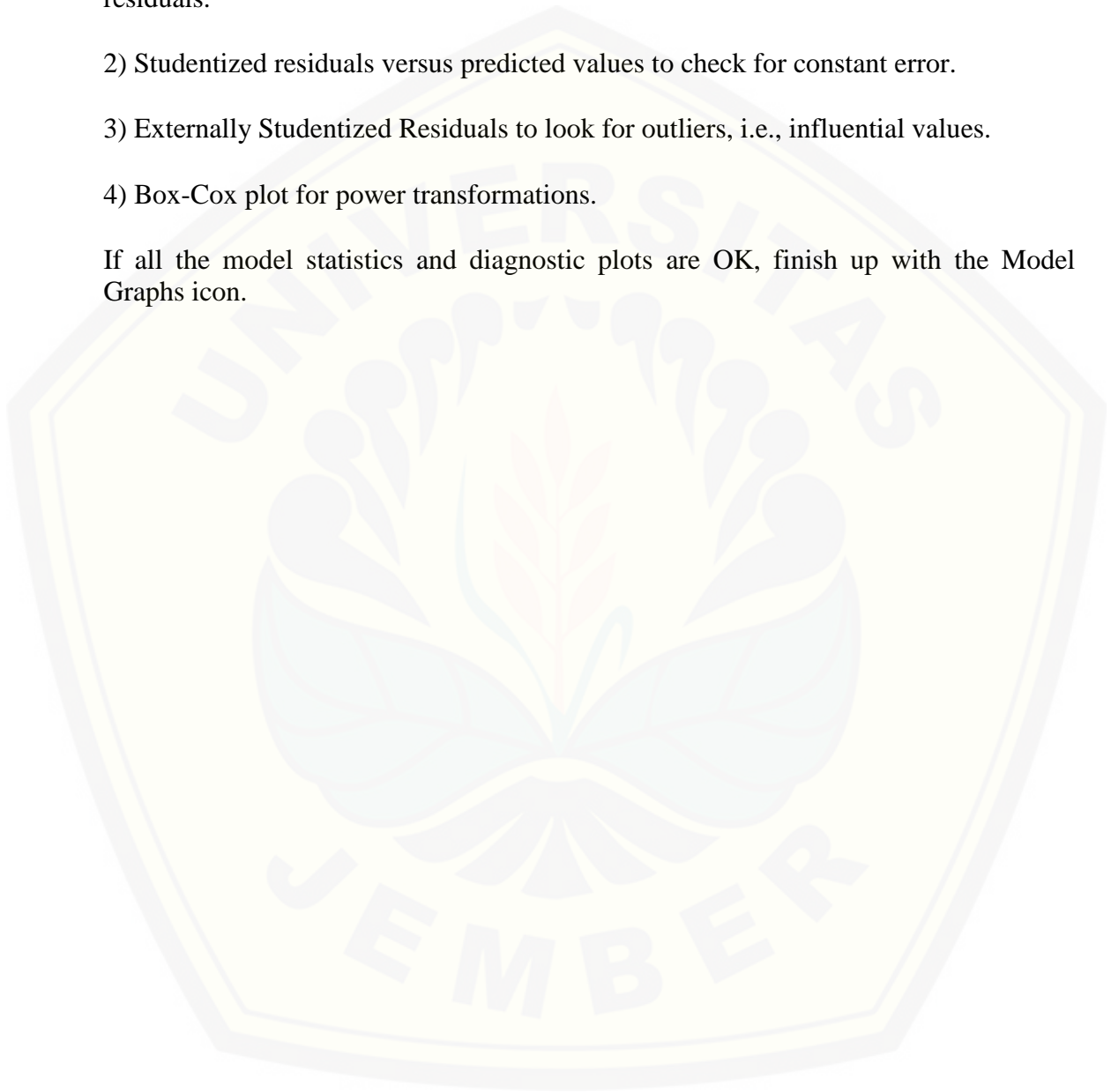
$$\begin{aligned} \text{waktu tinggal} = & \\ & +252.00000 \\ & -0.10000 * \text{CMC-Na} \\ & -6.66667 * \text{PVP} \\ & +0.30667 * \text{CMC-Na} * \text{PVP} \end{aligned}$$

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.

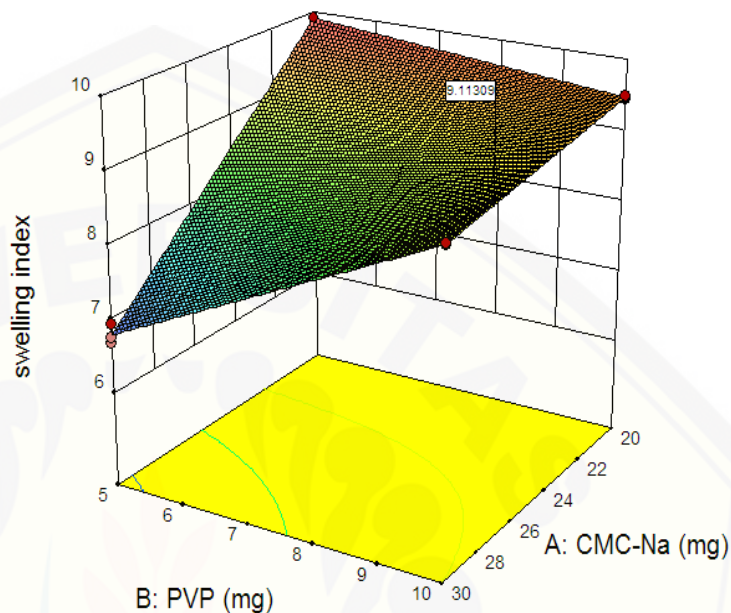
Proceed to Diagnostic Plots (the next icon in progression). Be sure to look at the:

- 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.

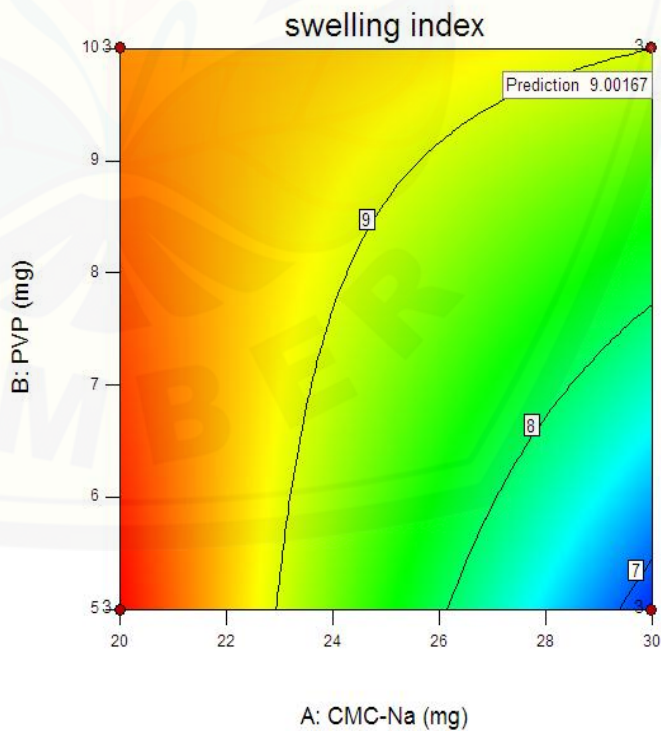
If all the model statistics and diagnostic plots are OK, finish up with the Model Graphs icon.



Design-Expert® Software
 Factor Coding: Actual
 swelling index
 ◆ Design points above predicted value
 ◆ Design points below predicted value
 9.918
 6.695
 X1 = A: CMC-Na
 X2 = B: PVP



Design-Expert® Software
 Factor Coding: Actual
 swelling index
 ◆ Design Points
 9.918
 6.695
 X1 = A: CMC-Na
 X2 = B: PVP



Response 2 swelling index**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
Model	17.14	3	5.71	1208.52	< 0.0001 significant
<i>A-CMC-Na</i>	9.62	1	9.62	2034.88	< 0.0001
<i>B-PVP</i>	2.33	1	2.33	492.66	< 0.0001
<i>AB</i>	5.19	1	5.19	1098.02	< 0.0001
Pure Error	0.038	8	4.728E-003		
Cor Total	17.18	11			

The Model F-value of 1208.52 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.	0.069	R-Squared	0.9978
Mean	8.80	Adj R-Squared	0.9970
C.V. %	0.78	Pred R-Squared	0.9950
PRESS	0.085	Adeq Precision	78.246
-2 Log Likelihood	-35.06	BIC	-25.12
		AICc	-21.35

The "Pred R-Squared" of 0.9950 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0.9970; 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 78.246 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient		Standard 95% CI 95% CI		
	Estimate	df	Error	Low	High VIF
Intercept	8.80	1	0.020	8.75	8.84
A-CMC-Na	-0.90	1	0.020	-0.94	-0.85 1.00
B-PVP	0.44	1	0.020	0.39	0.49 1.00
AB	0.66	1	0.020	0.61	0.70 1.00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \text{swelling index} = & \\ & +8.80 \\ & -0.90 * A \\ & +0.44 * B \\ & +0.66 * AB \end{aligned}$$

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:

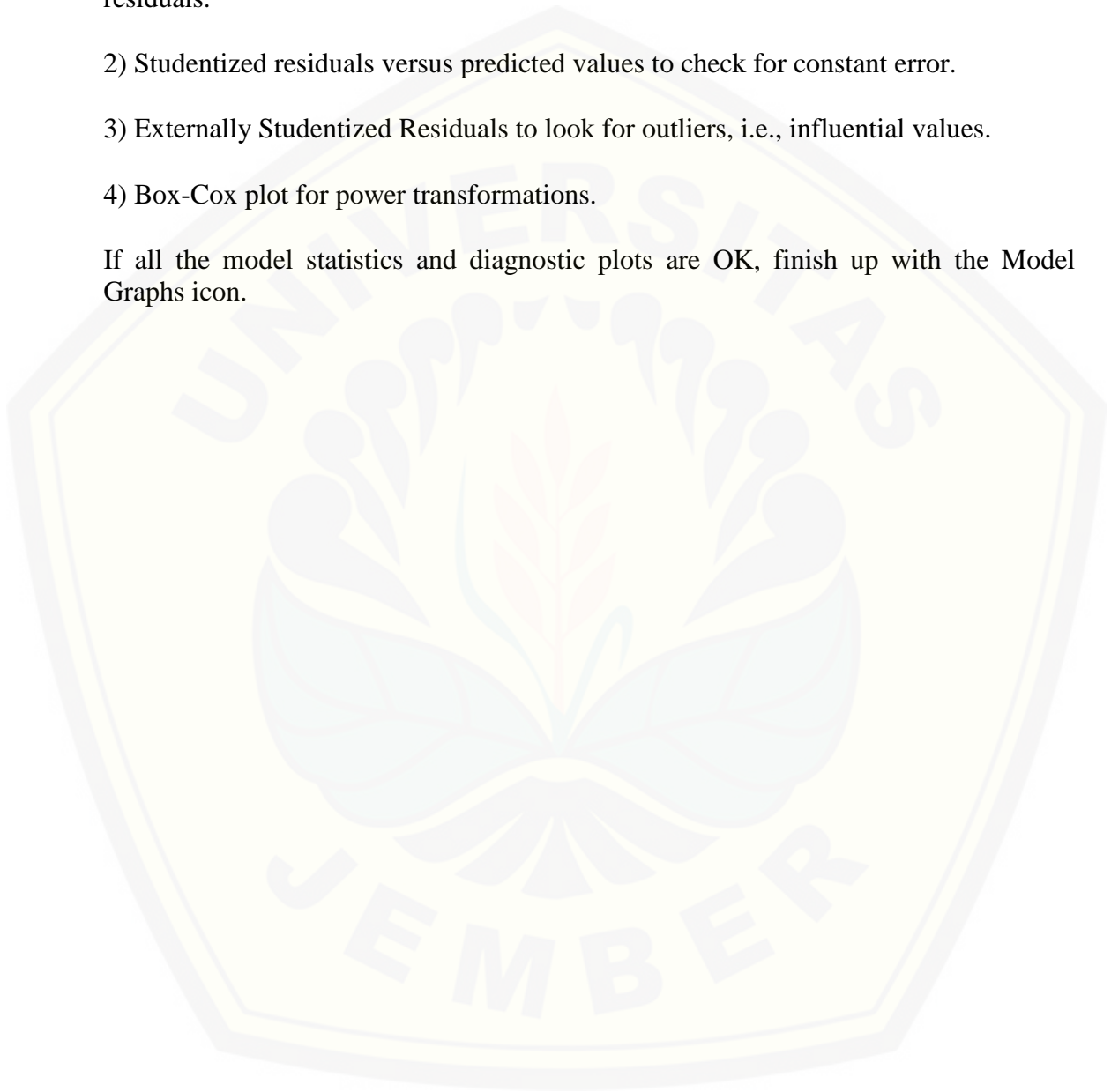
$$\begin{aligned} \text{swelling index} = & \\ & +21.82033 \\ & -0.57373 * \text{CMC-Na} \\ & -1.13927 * \text{PVP} \\ & +0.052620 * \text{CMC-Na} * \text{PVP} \end{aligned}$$

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.

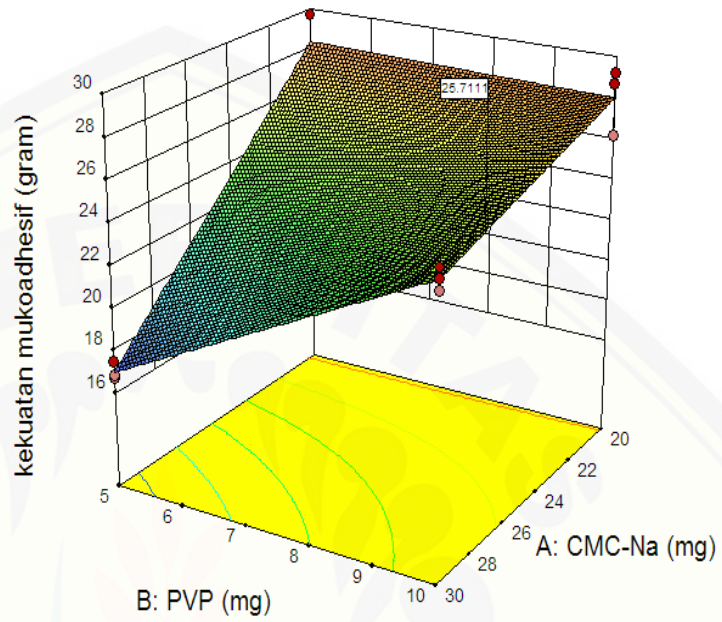
Proceed to Diagnostic Plots (the next icon in progression). Be sure to look at the:

- 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.

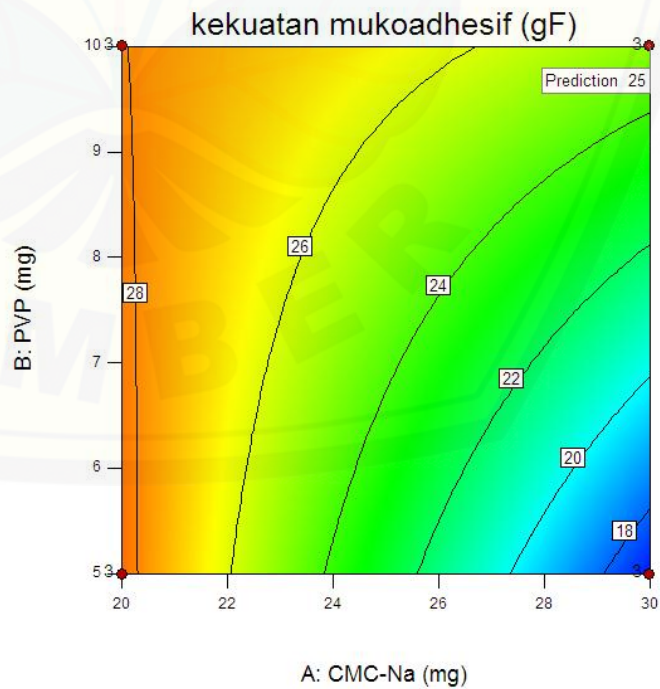
If all the model statistics and diagnostic plots are OK, finish up with the Model Graphs icon.



Design-Expert® Software
 Factor Coding: Actual
 kekuatan mukoadhesif (gram)
 ◆ Design points above predicted value
 ◆ Design points below predicted value
 29.7
 16.7
 X1 = A: CMC-Na
 X2 = B: PVP



Design-Expert® Software
 Factor Coding: Actual
 kekuatan mukoadhesif (gF)
 ◆ Design Points
 29.7
 16.7
 X1 = A: CMC-Na
 X2 = B: PVP



Response 3 kekuatan mukoadhesif**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	250.94	3	83.65	74.57	< 0.0001 significant
<i>A-CMC-Na</i>	154.80	1	154.80	138.01	< 0.0001
<i>B-PVP</i>	44.47	1	44.47	39.64	0.0002
<i>AB</i>	51.67	1	51.67	46.06	0.0001
Pure Error	8.97	8	1.12		
Cor Total	259.91	11			

The Model F-value of 74.57 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.	1.06	R-Squared	0.9655
Mean	24.59	Adj R-Squared	0.9525
C.V. %	4.31	Pred R-Squared	0.9223
PRESS	20.19	Adeq Precision	18.535
-2 Log Likelihood	30.57	BIC	40.51
		AICc	44.28

The "Pred R-Squared" of 0.9223 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0.9525; 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 18.535 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	24.59	1	0.31	23.89	25.30	
A-CMC-Na	-3.59	1	0.31	-4.30	-2.89	1.00
B-PVP	1.92	1	0.31	1.22	2.63	1.00
AB	2.08	1	0.31	1.37	2.78	1.00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \text{kekuatan mukoadhesif} = & \\ & +24.59 \\ & -3.59 * A \\ & +1.92 * B \\ & +2.08 * AB \end{aligned}$$

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:

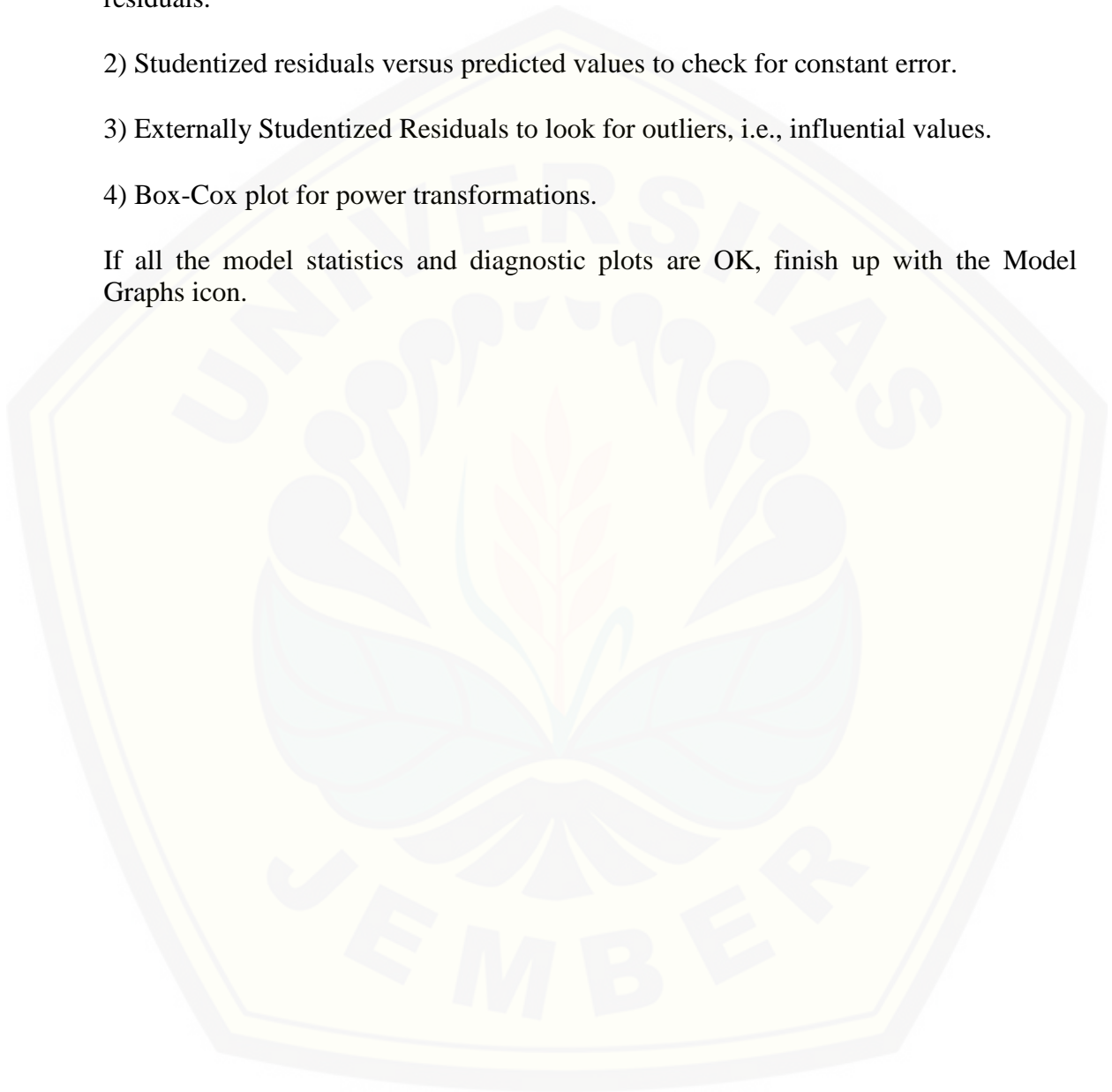
$$\begin{aligned} \text{kekuatan mukoadhesif} = & \\ & +67.90000 \\ & -1.96333 * \text{CMC-Na} \\ & -3.38000 * \text{PVP} \\ & +0.16600 * \text{CMC-Na} * \text{PVP} \end{aligned}$$

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.



L. Uji Statistik ANOVA 3 Respon

L.1 Waktu Tinggal *In-Vitro* Mukoadhesif *Buccal Film* Salbutamol Sulfat

Tests of Normality

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

ANOVA

WaktuTinggal	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1648.333	3	549.444	412.083	.000
Within Groups	10.667	8	1.333		
Total	1659.000	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	-4.33333 [*]	.94281	.002	-6.5075	-2.1592
	Formula B	2.66667 [*]	.94281	.022	.4925	4.8408
	Formula AB	-27.00000 [*]	.94281	.000	-29.1741	-24.8259
Formula A	Formula 1	4.33333 [*]	.94281	.002	2.1592	6.5075
	Formula B	7.00000 [*]	.94281	.000	4.8259	9.1741
	Formula AB	-22.66667 [*]	.94281	.000	-24.8408	-20.4925
Formula B	Formula 1	-2.66667 [*]	.94281	.022	-4.8408	-.4925
	Formula A	-7.00000 [*]	.94281	.000	-9.1741	-4.8259
	Formula AB	-29.66667 [*]	.94281	.000	-31.8408	-27.4925
Formula AB	Formula 1	27.00000 [*]	.94281	.000	24.8259	29.1741
	Formula A	22.66667 [*]	.94281	.000	20.4925	24.8408
	Formula B	29.66667 [*]	.94281	.000	27.4925	31.8408

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

L.2 Swelling Index Buccal Film Salbutamol Sulfat

Tests of Normality

FORMULA		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
SwellingIndex	Formula 1	.253	3	.	.964	3	.637
	Formula A	.286	3	.	.931	3	.493
	Formula B	.302	3	.	.910	3	.417
	Formula AB	.361	3	.	.807	3	.132

ANOVA

SwellingIndex	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	17.142	3	5.714	1.209E3	.000
Within Groups	.038	8	.005		
Total	17.180	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	3.106333*	.056144	.000	2.97687	3.23580
	Formula B	.434333*	.056144	.000	.30487	.56380
	Formula AB	.909667*	.056144	.000	.78020	1.03913
Formula A	Formula 1	-3.106333*	.056144	.000	-3.23580	-2.97687
	Formula B	-2.672000*	.056144	.000	-2.80147	-2.54253
	Formula AB	-2.196667*	.056144	.000	-2.32613	-2.06720
Formula B	Formula 1	-.434333*	.056144	.000	-.56380	-.30487
	Formula A	2.672000*	.056144	.000	2.54253	2.80147
	Formula AB	.475333*	.056144	.000	.34587	.60480
Formula AB	Formula 1	-.909667*	.056144	.000	-1.03913	-.78020
	Formula A	2.196667*	.056144	.000	2.06720	2.32613
	Formula B	-.475333*	.056144	.000	-.60480	-.34587

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

L.3 Kekuatan Mukoadhesif *In-Vitro* Mukoadhesif *Buccal Film* Salbutamol Sulfat

Tests of Normality

FORMULA		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	Df	Sig.
Mucoadhesive	Formula 1	.307	3	.	.904	3	.398
	Formula A	.343	3	.	.842	3	.220
	Formula B	.328	3	.	.871	3	.298
	Formula AB	.175	3	.	1.000	3	1.000

ANOVA

Mucoadhesive	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	250.936	3	83.645	74.572	.000
Within Groups	8.973	8	1.122		
Total	259.909	11			

Multiple Comparisons

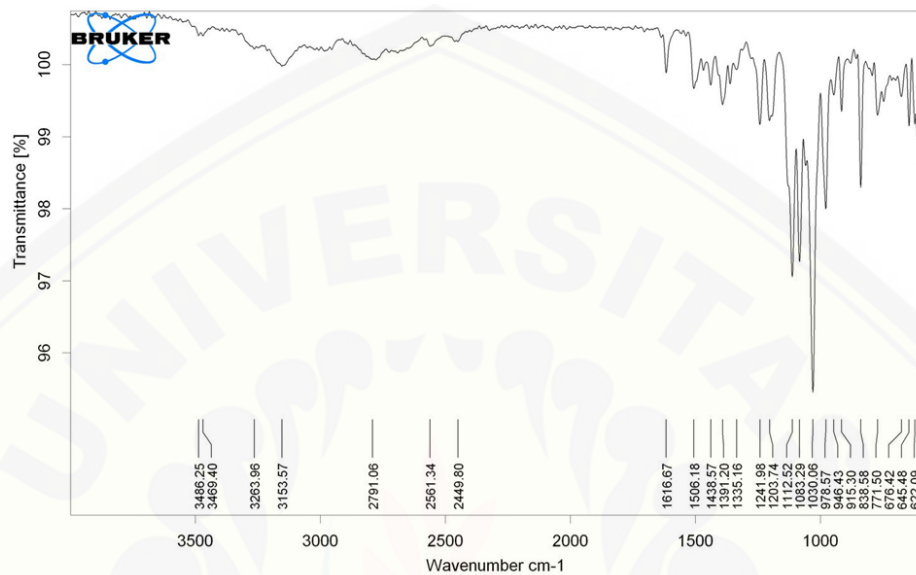
Mucoadhesive
LSD

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 1	Formula A	11.33333	.86474	.000	9.3392	13.3274
	Formula B	.30000	.86474	.738	-1.6941	2.2941
	Formula AB	3.33333	.86474	.005	1.3392	5.3274
Formula A	Formula 1	-11.33333	.86474	.000	-13.3274	-9.3392
	Formula B	-11.03333	.86474	.000	-13.0274	-9.0392
	Formula AB	-8.00000	.86474	.000	-9.9941	-6.0059
Formula B	Formula 1	-.30000	.86474	.738	-2.2941	1.6941
	Formula A	11.03333	.86474	.000	9.0392	13.0274
	Formula AB	3.03333	.86474	.008	1.0392	5.0274
Formula AB	Formula 1	-3.33333	.86474	.005	-5.3274	-1.3392
	Formula A	8.00000	.86474	.000	6.0059	9.9941
	Formula B	-3.03333	.86474	.008	-5.0274	-1.0392

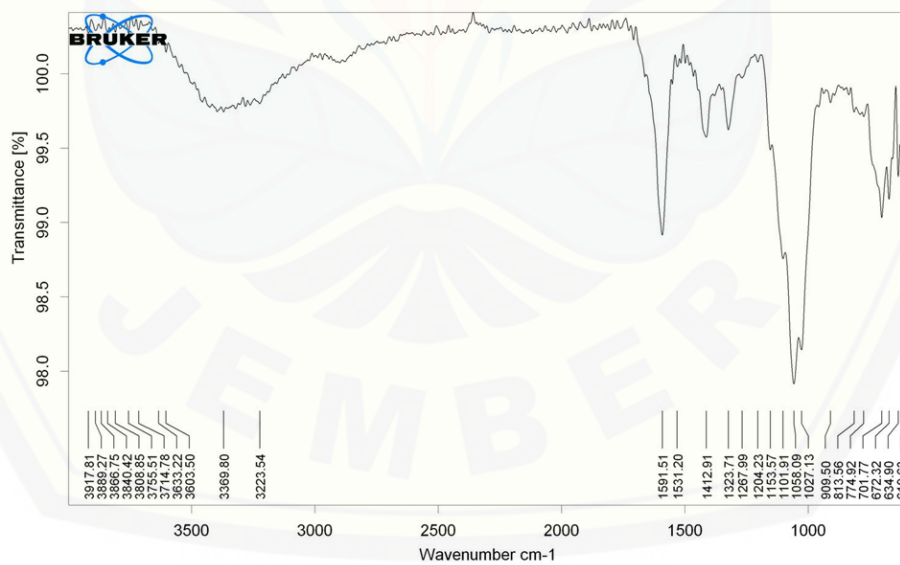
*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

M. Hasil FTIR Formula Optimum *Buccal Film* Salbutamol Sulfat

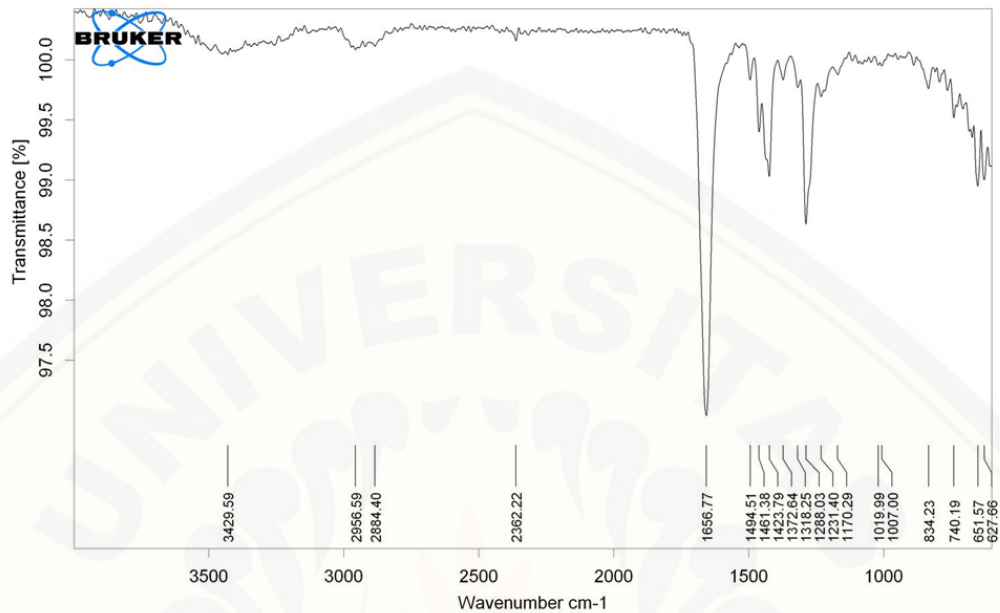
M.1 Spektra Salbutamol Sulfat



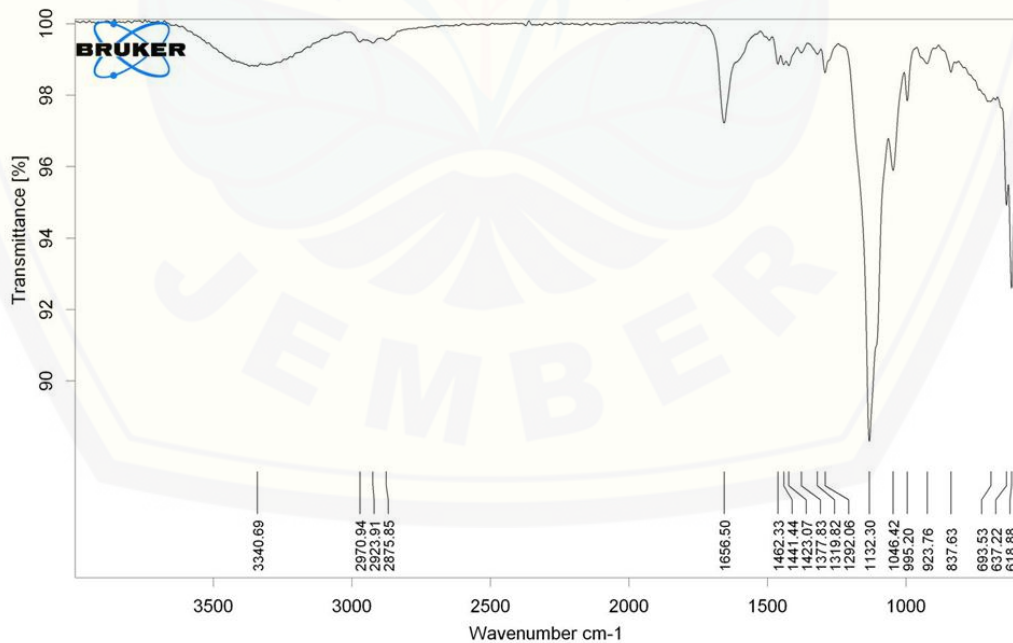
M.2 Spektra CMC-Na



M.3 Spektra PVP



K.4 Spektra *Film* Salbutamol Sulfat Formula Optimum



N. Dokumentasi

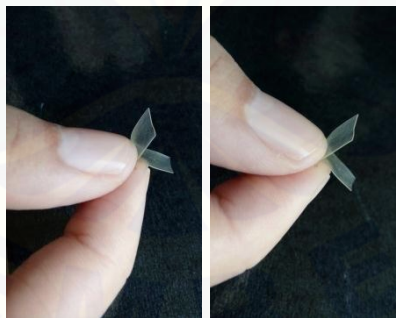
N.1 Uji Ketebalan Film



N.2 Uji Keseragaman Bobot



N.3 Ketahanan Lipat



N.4 Uji pH Permukaan



N.5 Uji Penetapan Kadar Film



N.6 Uji *Swelling Index*



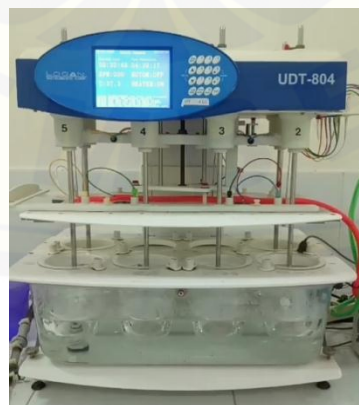
N.7 Uji Kekuatan Mukoadhesif



N.8 Uji Waktu Tinggal Mukoadhesif *Film*



N.9 Alat uji Disolusi



N.10 Uji FTIR Formula Optimum



O. Sertifikat Analisis Salbutamol Sulfat

x*strdx.p
Page: 1

37.8.6 Test result Report (mdf)*
PHAPROS, PT

Date: 27/11/17
Time: 12:58:14

Quality Order	Batch	Item Number	Insp Loc	Location	Procedure	Qty Pending	Qty Accepted	Qty Rejected	Order Date	Due Date	Eff Date	St
BB.17/0906	0675	14319136 SALBUTAMOL SULPHATE	PM	GB9	Pemeriksaan BB/DK	65.0	65.0	0.0	15/09/17	27/09/17	23/09/17	C

Qc Number	Characteristic	Actual Results	Specification	Measure	Pass
200 01	PENERIAN	SESUAI	*		yes
02	KELARUTAN	SESUAI	*		yes
03	IDENTIFIKASI	SESUAI A,B	*		yes
04	ALR	0	<=0.5	PERSEN	yes
05	SISA PEHJARAN	0.009	<=0.1	PERSEN	yes
06	KEMURNIAN KROMATOGRAFI	SESUAI	SESUAI		yes
07	CEMARAN SENYAWA ORGANIK MUDAH MENGUAP **SESUAI (CGA)	SESUAI	SESUAI		yes
08	KADAH	100.45	98.5;101.0	PERSEN	yes
091	PETUGAS SAMPLING	AN	*		yes
092	PEMERIKSA	AN,SAN	*		yes
093	CATATAN	-	*		yes