

**OPTIMASI *ORALLY DISSOLVING FILM* (ODF) ASAM USNAT DENGAN
POLIMER PULLULAN MENGGUNAKAN METODE DESAIN
FAKTORIAL**

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana
Farmasi (S.Farm.) di Jurusan Farmasi pada Fakultas MIPA**



OLEH :

BROERY RENDIKA RAFLY

08061381924088

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2023

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah : Optimasi *Orally Dissolving Film* (ODF) Asam Usnat Dengan Polimer Pullulan Menggunakan Metode Desain Faktorial.

Nama Mahasiswa : Broery Rendika Rafly

NIM : 08061381924088

Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan pembimbing dan pembahas pada seminar hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 3 Agustus 2023 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Indralaya, 23 Agustus 2023

Pembimbing

1. Prof. Dr. Elfita., M.Si.
NIP. 196903261994122001

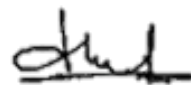

(.....)

2. apt. Adik Ahmadi, S.Farm, M.Si.
NIP. 19900323201903101

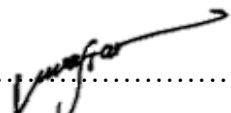

(.....)

Pembahas

1. apt. Elsa fitria Apriani, M.Farm
NIP. 199204142019032031

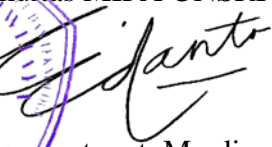

(.....)

2. apt. Viva Starlista, M.pharm.,Sci.
NIP. 199504272022032013


(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI




Dr. rer.nat. apt. Mardiyanto, M.Si.
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : Optimasi *Orally Dissolving Film* (ODF) Asam Usnat Dengan Polimer Pullulan Menggunakan Metode Desain Faktorial.

Nama Mahasiswa : Broery Rendika Rafly

NIM : 08061381924088

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 29 September 2023 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan masukan panita sidang skripsi.

Inderalaya, 29 September 2023


Ketua :

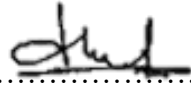
Prof. Dr. Elfita., M.Si.
NIP. 196903261994122001

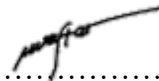

(.....)

Anggota :

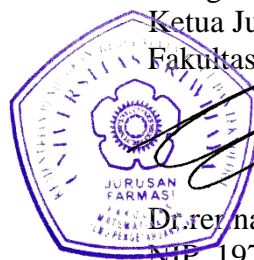
1. apt. Adik Ahmadi, S.Farm, M.Si.
NIP. 19900323201903107
2. apt. Elsa Fitria Apriani, M.Farm.
NIP. 199204142019032031
3. apt. Viva Starlista, M.pharm.,Sci.
NIP. 199504272022032013



(.....)


(.....)


(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI




Dr. rer. nat. apt. Mardiyanto, M.Si.
NIP. 197103101998021002

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang betandatangani dibawah ini :

Nama Mahasiswa : Broery Rendika Rafly
NIM : 08061381924088
Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 2 Oktober 2023

Penulis



Broery Rendika Rafly

NIM. 08061381924088

**HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIK**

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini:

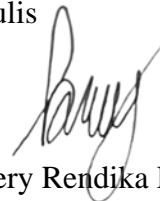
Nama Mahasiswa : Broery Rendika Rafly
NIM : 08061381924088
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif” (non-exclusively royalty-free right) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “*Optimasi Orally Dissolving Film (ODF) Asam Usnat Dengan Polimer Pullulan Menggunakan Metode Desain Faktorial*” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalihmedia/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 2 Oktober 2023

Penulis



Broery Rendika Rafly

NIM. 08061381924088

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO



(Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)

Skripsi ini saya persembahkan kepada kedua orang tua, saudara, dosen, sahabat, almamater, dan orang-orang disekelilingku yang telah mendukung dan memberikan doanya setulus hati untuk kelancara penulisan skripsi ini.

”sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Maka apabila kamu telah selesai (dari suatu urusan), tetaplah bekerja keras (untuk urusan yang lain), dan hanya kepada Tuhanmu engkau berharap.”

(Q.S Al-Insyirah: 6-8)

“Musa berkata kepadanya, “Bolehkah aku mengikutimu agar engkau mengajarkan kepadaku (ilmu yang benar) yang telah diajarkan kepadamu (untuk menjadi petunjuk? “

(Q.S Al-Kahfi: 66)

“Tidak ada suatu musibah yang menimpa (seseorang), kecuali dengan izin Allah; dan barang siapa beriman kepada Allah, niscaya Allah akan memberi petunjuk kepada hatinya. Dan Allah Maha Mengetahui segala sesuatu.”

(Q.S Al-Taghabun: 11)

Motto :

” Opportunities are not accidental, but we create them ourselves.”

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT Tuhan Semesta atas berkat, rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “ Optimasi *Orally Dissolving Film* (ODF) Asam Usnat Dengan Polimer Pullulan Menggunakan Metode Desain Faktorial.”. Penyusunan skripsi ini dilakukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan (FMIPA), Universitas Sriwijaya.

Penelitian dan penyusunan skripsi ini tidak akan dapat berjalan lancar hingga selesai tanpa adanya bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak. Oleh sebab itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada :

1. Allah SWT dan junjungannya Nabi Muhammad SAW, berkat izin dan kehendak-Nya penulis dapat menyelesaikan studi ini.
2. Kedua orang tua, yaitu Ayah (Agus Suherman) dan Ibu (Een Bolivia) serta adik saya (Ilham Azzikri Sulthon & Furqon Alfaruqi Adnan) yang selalu memberikan doa dan dukungan terbaik sehingga saya mampu menyelesaikan penelitian ini.
3. Bapak Prof. Dr. Taufiq Marwa, S.E., M.Si., selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Prof. Dr. Hermansyah, M.Si., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Bapak Dr. rer. nat Mardiyanto., M.Si., Apt., selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini berjalan dengan lancar.
4. Ibu Prof. Dr. Elfita., M.Si. dan Bapak apt. Adik Ahmadi, S.Farm, M.Si selaku dosen pembimbing pertama dan kedua yang telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, semangat, doa, nasihat dan berbagai masukan untuk menyelesaikan naskah ini dengan baik. Terimakasih telah menerima penulis serta kesabaran bapak ibu dalam menghadapi sikap dan tutur kata penulis selama ini jika ada yang kurang berkenan serta memaklumi semua kekurangan penulis selama ini.
5. Ibu apt. Rennie Puspa Novita, S.Farm., M.Farm.Klin. selaku pembimbing

akademik atas semua dukungan, nasihat dan kesempatannya selama perkuliahan ini.

6. Ibu apt. Elsa fitria Apriani, M.Farm. dan Ibu apt. Viva Starlista, M.pharm.,Sci. Selaku dosen pembasan serta penguji yang telah memberikan saran serta masukan sehingga dapat memberikan hasil yang maksimal selama penyusunan skripsi.
7. Kepada seluruh dosen Jurusan Farmasi Bapak Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si., Apt ; Ibu Herlina, M.Kes., Apt.; Ibu Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt.; Ibu Fitriya, M.Si., Apt.; Bapak Shaum Shiyani, M.Sc., Apt.; Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si.; Ibu Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt.; Bapak Adik Ahmadi, S.Farm., M.Si., Apt.; Ibu Vitri Agustriarini, M.Farm., Apt.; Ibu Rennie Puspa Novita, S. Farm., M. Farm. Klin, Apt.; Ibu Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt.; Ibu Indah Solihah, M. Sc., Apt.; dan Ibu Annisa Amriani, S. M.Farm, Apt.; Ibu Viva Starlista, M.Sci, Apt dan ibu Sternatami Liberitera, M.Farm., Apt.
8. Seluruh Staf (Kak Ria dan Kak Erwin) dan analis Lab (Kak tawan, kak fit, kak isti, kak fitri) yang telah banyak memberikan bantuan serta bimbingan sehingga penulis bisa menyelesaikan penelitian ini.
9. Muthia Irmadita atas canda, tawa, ilmu, informasi, bantuan serta keluh kesah selama penulis bertahan di farmasi.
10. Teman seperjuanganku Zulfadli Mubarak terima kasih telah berjuang dan tetap bertahan bersama-sama hingga menjadi sarjana.
11. Jantan farmasi 19 atas canda dan tawa serta dukungannya selama ini.
12. Kak Md, Kak Farhan dan kakak tingkat lain yang ikut andil dalam perskripsian ini baik bimbingan dalam menulis serta saran dan masukan selama penyusunan naskah ini.
13. Adik asuhku yaitu Nadiya Shelanda Putri, Sri Agustin, Emiya Liviani Sitepu yang telah membantu, menyemangati serta memberikan dukungan selama perkuliahan ini.
14. Seluruh BPH HKMF terutama anggota tim Staff Ahli Kastrad HKMF dan seluruh anggota HKMF yang telah berjuang bersama mengembangkan HKMF.
15. Seluruh keluarga Farmasi UNSRI 2019 atas kebersamaan serta pelajaran hidup

selama perkuliahan yang terukir dalam perjalanan hidup kampusku.

16. Kakak-Kakak farmasi 2016, 2017, dan 2018 yang telah memberikan arahan dan dukungan selama masa perkuliahan dan penelitian serta adik-adik Farmasi 2020,2021, dan 2022 yang telah mendoakan dan membantu.
17. Seluruh pihak yang telah banyak memberikan bantuan kepada penulis dalam menyelesaikan studi.

Semoga Allah SWT memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan. Penulis sangat berharap kritik dan saran yang membangun dari pembaca untuk perbaikan selanjutnya. Hanya kepada Allah SWT penulis menyerahkan segalanya, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan seluruh pembaca.

Inderalaya, 2 Oktober 2023

Penulis



Broery Rendika Rafly

NIM. 08061381924088

**OPTIMIZATION OF USNIC ACID *ORALLY DISSOLVING FILM* (ODF)
WITH PULLULAN POLYMER USING THE FACTORIAL DESIGN
METHOD**

**BROERY RENDIKA RAFLY
08061381924088**

ABSTRACT

Usnic acid can be found in lichens, and is especially abundant in the genera *Alectia*, *Cladonia*, *Usnea*, *Lecanora*, *Ramalina* and *Evernia*. Many lichens and extracts containing usnic acid have been used in cosmetics and medicine. Usnic acid is still rarely used in medicine because it is included in BCS class II and is practically insoluble in water. Making *orally dissolving films* with the active ingredient usnic acid is expected to increase the solubility of usnic acid. The use of pullulan as a polymer in *oral dissolving film* formulations has been shown to produce good physical characteristics and can increase the solubility of solid preparations that are difficult to dissolve such as for example usnic acid so that it can be consumed more easily by all users. Usnic acid *orally dissolving films* were formulated with varying concentrations of pullulan as a *polymer* and sorbitol as a *plasticizer* using a factorial design method with the Design-Expert® program which would produce 4 formulas with different concentrations and analyzed for thickness response, folding resistance, disintegration time and percent elongation to get a film that meets the requirements so that the best formula is obtained. The best formula that has been obtained is then evaluated through organoleptic tests, weight uniformity, content uniformity and solubility. The optimum formulation of usnic acid *orally dissolving films* uses pullulan and sorbitol at a concentration of 850 mg and 100 mg. The optimum formulation has a thickness of 0.183 mm, a folding resistance of 574 folds, disintegration time of 47 seconds, and a percent elongation of 22,556%. The optimum formula produces a yellow film with a slightly characteristic and slightly acidic aroma, thin, non-sticky and elastic in the organoleptic test. The weight uniformity test produced an acceptability value of 7.704 and grade uniformity produced an average recovery value of 99.981% so that it met the requirements, and the solubility test obtained showed that the results were in accordance with the research objectives where *orally dissolving film* could increase the solubility of usnic acid.

Keywords: *Orally Dissolving Film*, Usnic Acid, Pullulan, Sorbitol, Factorial Design.

**OPTIMASI ORALLY DISSOLVING FILM (ODF) ASAM USNAT DENGAN
POLIMER PULLULAN MENGGUNAKAN METODE DESAIN
FAKTORIAL**

**BROERY RENDIKA RAFLY
08061381924088**

ABSTRAK

Asam usnat dapat ditemukan pada lumut, dan terutama melimpah seperti pada genus *Alectia*, *Cladonia*, *Usnea*, *Lecanora*, *Ramalina* dan *Evernia*. Banyak lumut dan ekstrak yang mengandung asam usnat telah digunakan untuk kosmetik dan pengobatan. Asam usnat masih terbilang jarang digunakan dalam pengobatan dikarenakan termasuk dalam BCS kelas II dan tergolong praktis tidak larut dalam air. Pembuatan *Orally dissolving film* dengan zat aktif asam usnat diharapkan dapat meningkatkan kelarutan asam usnat. Penggunaan pullulan sebagai polimer dalam formulasi sediaan *orally dissolving film* telah terbukti dapat menghasilkan karakteristik fisik yang baik dan dapat meningkatkan kelarutan sediaan padat yang sulit larut seperti contohnya asam usnat sehingga dapat dikonsumsi lebih mudah pada semua kalangan pengguna. *Orally dissolving film* asam usnat diformulasikan dengan variasi konsentrasi pullulan sebagai polimer dan sorbitol sebagai *plasticizer* menggunakan metode desain faktorial dengan program *Design-Expert*[®] yang akan menghasilkan 4 formula dengan konsentrasi yang berbeda dan dianalisis respon ketebalan, daya tahan lipat, waktu hancur dan persen elongasi untuk mendapatkan film yang memenuhi persyaratan sehingga didapatkan formula terbaik. Formula terbaik yang telah didapatkan selanjutnya dievaluasi melalui uji organoleptis, keseragaman bobot, keseragaman kadar dan kelarutan. Formulasi optimum *Orally dissolving film* asam usnat menggunakan pullulan dan sorbitol pada konsentrasi 850 mg dan 100 mg. Formulasi optimum memiliki ketebalan 0,183 mm, daya tahan lipat 574 lipatan, waktu hancur 47 detik, dan persen elongasi 22,556%. Formula optimum menghasilkan film berwarna kuning dengan sedikit aroma khas dan sedikit asam, tipis, tidak lengket, dan elastis pada uji organoleptis. Uji keseragaman bobot menghasilkan nilai keberterimaan sebesar 7,704 dan keseragaman kadar menghasilkan rata-rata nilai recovery sebesar 99,981% sehingga telah memenuhi persyaratan, dan uji kelarutan yang didapatkan menunjukkan hasil sesuai dengan tujuan penelitian dimana *orally dissolving film* dapat meningkatkan kelarutan asam usnat.

Kata Kunci: *Orally Dissolving Film*, Asam Usnat, Pullulan, Sorbitol, Desain Faktorial.

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	i
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH.....	iii
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIK.....	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	v
KATA PENGANTAR	vi
ABSTRACT.....	ix
ABSTRAK.....	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Bahan Aktif Asam Usnat.....	5
2.2 Tinjauan Farmakologi.....	6
2.2.1 Farmakodinamik	6
2.2.2 Farmakokinetik	8
2.2.3 Toksikologi	8
2.3 <i>Orally Dissolving Film</i>	9
2.3.1 Tinjauan Umum	9
2.3.2 Kelebihan	9

2.3.3 Kekurangan	10
2.4 Eksipien	11
2.4.1 Pullulan	11
2.4.2 Sorbitol.....	12
2.4.3 Asam Sitrat.....	13
2.4.4 Natrium benzoat.....	14
2.5 Metode Pembuatan <i>Orally Dissolving Film</i>	14
2.6 Desain Faktorial.....	17
BAB III METODELOGI PENELITIAN	18
3.1 Waktu dan Tempat.....	18
3.2 Alat dan Bahan	18
3.2.1 Alat.....	18
3.2.2 Bahan.....	18
3.3 Metode Penelitian.....	19
3.3.1 Identifikasi Kayu Angin (<i>Usnea sp.</i>)	19
3.4 Pembuatan Sediaan <i>Orally Dissolving Film</i>	19
3.4.1 Formula Sediaan <i>Orally Dissolving Film</i>	19
3.4.2 Prosedur Pembuatan <i>Orally Dissolving Film</i>	20
3.5 Evaluasi Sediaan <i>Orally Dissolving Film</i>	21
3.5.1 Uji Ketebalan	21
3.5.2 Daya Tahan Lipat.....	21
3.5.3 <i>Percent Elongation</i>	21
3.5.4 Uji Waktu Hancur	22
3.6 Evaluasi Formula Optimum.....	23
3.6.1 Uji Organoleptik.....	23
3.6.2 Keseragaman Bobot	23
3.6.3 Uji Keseragaman Kadar	24
3.6.4 Uji Kelarutan Asam Usnat	24
3.7 Analisis Data.....	25
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	26
4.1 Preparasi <i>Orally Dissolving Film</i>	26

4.2 Hasil karakterisasi <i>Orally Dissolving Film</i> Asam Usnat.....	27
4.2.1 Hasil Uji Ketebalan.....	28
4.2.2 Hasil Uji Daya Tahan lipat.....	33
4.2.3 Hasil Uji Waktu Hancur.....	38
4.2.4 Hasil Uji Persen Elongasi.....	43
4.3 Hasil Prediksi Formula Optimum dan Hasil Formula Optimum.....	48
4.4 Hasil Evaluasi Formula Optimum <i>Orally Dissolving Film</i>	48
4.4.1 Hasil Uji Organoleptis.....	49
4.4.2 Hasil Uji Keseragaman Bobot Formula Optimum.....	50
4.4.3 Hasil Uji Keseragaman Kadar <i>Orally Dissolving Film</i>	50
4.4.4 Analisis Kelarutan Formula Optimum.....	51
BAB V KESIMPULAN.....	55
5.1 Kesimpulan.....	55
5.2 Saran.....	56
LAMPIRAN.....	63

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur enansiomer (+)-asam usnat dan (-)-asam usnat	6
Gambar 2. Struktur Pullulan	11
Gambar 3. Struktur Sorbitol.....	12
Gambar 4. Struktur Asam Sitrat.....	13
Gambar 5. struktur natrium benzoate	14
Gambar 6. Metode Hot Melt Extrusion.....	14
Gambar 7. Metode Rolling metode.....	15
Gambar 8. Metode Solvent Casting	16
Gambar 9. Kurva <i>Predicted vs Actual</i> respon uji ketebalan.....	29
Gambar 10. (a) Kurva <i>Normal Plot</i> , (b) Grafik <i>Pareto Chart</i> uji ketebalan	30
Gambar 11. (a) Kurva <i>Interaction</i> , (b) Grafik <i>3D Surface</i> uji ketebalan	31
Gambar 12. Kurva <i>Predicted vs Actual</i> respon daya tahan lipat	34
Gambar 13. a) Kurva <i>Normal Plot</i> , (b) Grafik <i>Pareto Chart</i> uji daya tahan lipat	35
Gambar 14. a) Kurva <i>Interaction</i> , (b) Grafik <i>3D Surface</i> uji daya tahan lipat	36
Gambar 15. Kurva <i>Predicted vs Actual</i> respon waktu hancur	40
Gambar 16.(a) Kurva <i>Normal Plot</i> , (b) Grafik <i>Pareto Chart</i> waktu hancur	41
Gambar 17.(a) Kurva <i>Interaction</i> , (b) Grafik <i>3D Surface</i> waktu hancur	41
Gambar 18. Kurva <i>Predicted vs Actual</i> respon persen elongasi.....	44
Gambar 19. (a) Kurva <i>Normal Plot</i> , (b) Grafik <i>Pareto Chart</i> persen elongasi.....	45
Gambar 20. (a) Kurva <i>Interaction</i> ,(b) Grafik <i>3D Surface</i> persen elongasi	46
Gambar 21. Hasil pengamatan film formula optimum	50
Gambar 22. Grafik kelarutan asam usnat	52

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Susunan level faktor variabel bebas	20
Tabel 2. Formula orally dissolving film asam usnat	20
Tabel 3. Hasil karakterisasi orally dissolving film asam usnat	27
Tabel 4. Analisis respon ketebalan dengan optimasi desain faktorial.....	29
Tabel 5. Analisis model menggunakan ANOVA pada hasil uji ketebalan	32
Tabel 6. Persamaan regresi ketebalan	32
Tabel 7. Analisis respon daya tahan lipat dengan optimasi desain faktorial.....	34
Tabel 8. Analisis model berdasarkan ANOVA pada hasil daya tahan lipat	37
Tabel 9. Persamaan regresi daya tahan lipat	37
Tabel 10. Analisis respon waktu hancur dengan optimasi desain faktorial.....	39
Tabel 11. Analisis model berdasarkan ANOVA pada hasil waktu hancur.....	42
Tabel 12. persamaan regresi waktu hancur	42
Tabel 13. Analisis respon persen elongasi dengan optimasi desain faktorial	44
Tabel 14. Analisis model menggunakan ANOVA pada persen elongasi.	47
Tabel 15. Persamaan regresi persen elongasi.....	47
Tabel 16. Solusi formula optimum orally dissolving film.....	48
Tabel 17. Hasil evaluasi formula optimum.....	48
Tabel 18. Notasi Pos Hoc Duncan Analisis statistik kelarutan	53

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Skema Kerja Umum	63
Lampiran 2. Sertifikat Identifikasi Kayu Angin (<i>Usnea sp.</i>)	64
Lampiran 3. COA Pullulan	65
Lampiran 4. COA di-potassium hydrogen phosphate.....	66
Lampiran 5. Dokumentasi Penelitian	67
Lampiran 6. Dokumentasi Sediaan.....	68
Lampiran 7. Dokumentasi Pengujian.....	69
Lampiran 8. Uji Organoleptis	70
Lampiran 9. Optimasi Formulasi Formula Orally Dissolving Film	70
Lampiran 10. Perhitungan Larutan Induk dan Seri Pengenceran	71
Lampiran 11. Penentuan Kurva Baku Asam Usnat	72
Lampiran 12. Perhitungan Keseragaman Bobot	72
Lampiran 13. Perhitungan Keseragaman Kadar	74
Lampiran 14. Analisis Statistik Uji Kelarutan.	74

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Asam usnat dapat ditemukan pada lumut, dan terutama melimpah seperti pada genus *Alectia*, *Cladonia*, *Usnea*, *Lecanora*, *Ramalina* dan *Evernia*. Banyak lumut dan ekstrak mengandung asam usnat yang digunakan untuk kosmetik, wewangian, dan pengobatan. Asam usnat telah terbukti memiliki sifat antioksidan dalam beberapa penelitian yang dilakukan pada mukosa lambung. Efek antioksidan dari asam usnat muncul ketika tikus yang diinduksikan indometasin sebagai terapi untuk melawan tukak lambung. Setelah diamati lebih lanjut, bahwa lesi lambung berkurang secara signifikan pada semua dosis asam usnat dibandingkan dengan yang diobati dengan kelompok indometasin. Asam usnat tergolong praktis tidak larut dalam air. Secara khusus, ikatan hidrogen intra-molekul memberikan sifat lipofilik dalam asam usnat (Ingolfsdottir, 2002). Untuk meningkatkan kelarutan obat yang rendah dapat menggunakan beberapa metode, salah satunya dengan menggunakan sistem dispersi padat (Lestari, 2014).

Orally dissolving film (ODF) adalah formulasi yang biasanya dibuat dengan polimer hidrofilik yang memungkinkan penghancuran cepat saat kontak dengan air liur. *Orally dissolving film* (ODF) adalah contoh khas dari sistem penghantaran obat yang disintegrasi secara oral. 1970-an sebagai alternatif untuk bentuk sediaan konvensional, misalnya tablet dan kapsul yang cepat meleleh untuk pasien usia lanjut dan anak dengan keluhan kesulitan menelan bentuk sediaan konvensional. Sistem ini dikembangkan pada akhir (Liew *et al.*, 2012).

Pullulan adalah biopolimer makromolekul yang terbuat dari *Aureobasidium pullulans*, yang ditemukan dalam kultur gula dan pati. Pullulan digunakan sebagai polimer dalam penelitian kali ini karena pullulan telah banyak digunakan dalam penelitian sebelumnya yang menghasilkan film yang baik dan kelarutan yang sangat cepat dibandingkan dengan polimer yang lain. Pullulan film memiliki karakteristik fisik yang berbeda. film yang dihasilkan memiliki kapasitas pembentukan film yang baik dan tidak berbau, tidak berasa, jernih, dapat disegel panas, dan larut dalam dingin dan panas air. (Chen *et al.*, 2019).

Sorbitol adalah salah satu *plasticizer* yang biasa digunakan untuk meningkatkan fleksibilitas *orally dissolving film*. Sorbitol memiliki kelebihan seperti sedikit meningkatkan permeabilitas dibandingkan dengan *plasticizer* lainnya (McHugh dan Krochta, 1994). Senyawa hidrofilik seperti sorbitol umumnya digunakan sebagai *plasticizer* dalam pembentukan film. Film yang mengandung sorbitol menunjukkan permeabilitas yang lebih rendah daripada yang mengandung gliserol (Garcia *et al.*, 2000).

Pullulan dengan konsentrasi rendah hingga tinggi berada pada rentang 200-400 mg (Panchal *et al.*, 2012) dan konsentrasi sorbitol pada level rendah dan tinggi sebesar 20 g/100 g dari polimer yang digunakan (Augusto, 2018). Pada penelitian ini menggunakan pullulan dengan konsentrasi rendah hingga tinggi 2 kali lipat dari penelitian diatas sebesar 800 - 850 mg dikarenakan perbedaan penggunaan polimer dengan penelitian sebelumnya. Untuk penggunaan *plasticizer* tetap mengikuti penelitian terdahulu dengan rentang konsentrasi sebesar 100-125 mg.

Rute pemberian obat secara oral adalah rute yang paling disukai karena kemudahan pemberian, non-invasif, kemampuan beradaptasi, kepatuhan dan penerimaan pasien. Mengenai rute pemberian obat oral, banyak pengganti terus disajikan dengan menggunakan teknologi baru terbaru untuk pediatri, geriatri, pasien mual dan ketidakpatuhan. Bentuk sediaan bioadhesif mukosa termasuk tablet perekat, gel dan patch merupakan hasil perkembangan teknologi. Di antara berbagai bentuk sediaan, penggunaan film polimer untuk memberikan obat ke dalam rongga bukal telah mengembangkan potensi besar di era sekarang seperti salah satu contohnya adalah *Orally dissolving film* (ODF) (Arya *et al.*, 2010).

Desain faktorial merupakan aplikasi persamaan regresi teknik untuk memberitahu model hubungan variabel respon terhadap satu atau lebih variabel bebas. Metode ini digunakan untuk mendapatkan formulasi sediaan *orally dissolving film* asam usnat yang optimal. Alasan penggunaan desain faktorial ialah karena kelebihanannya dapat mengetahui pengaruh faktor terhadap satu atau lebih respon dan mengetahui pengaruh interaksi faktor terhadap respon dalam satu kali percobaan (Bolton, 2010).

Berdasarkan uraian diatas, maka penelitian ini dilakukan untuk mendapat formula terbaik, konsentrasi terbaik dan pengaruh perbandingan variasi polimer hidrofilik pullulan terhadap karakteristik sediaan *orally dissolving film* asam usnat menggunakan metode desain faktorial.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang diuraikan di atas, didapatkan rumusan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana pengaruh perbandingan variasi konsentrasi pullulan dan sorbitol terhadap parameter fisik sediaan *orally dissolving film* asam usnat meliputi ketebalan, daya tahan lipat, persen elongasi, dan waktu hancur dengan menggunakan metode desain faktorial?
2. Berapa konsentrasi pullulan dan sorbitol untuk menghasilkan formula optimum sediaan *orally dissolving film* asam usnat menggunakan metode desain faktorial?
3. Bagaimana hasil evaluasi formula optimum *orally dissolving film* asam usnat yang dihasilkan?

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Menentukan pengaruh perbandingan variasi pullulan dan sorbitol terhadap parameter fisik sediaan *orally dissolving film* asam usnat meliputi ketebalan, daya tahan lipat, persen elongasi, dan waktu hancur dengan menggunakan metode desain faktorial.
2. Menentukan konsentrasi formula optimum sediaan *orally dissolving film* asam usnat menggunakan metode desain faktorial.
3. Menentukan hasil evaluasi formula optimum pada sediaan *orally dissolving film* asam usnat yang dihasilkan.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah memberikan informasi terkait formulasi optimal sediaan *orally dissolving oral* dengan bahan baku asam usnat oleh peneliti itu sendiri dan juga untuk pembaca. *Orally dissolving film* dengan asam usnat dapat di konsumsi sebagai alternatif untuk bentuk sediaan konvensional.

DAFTAR PUSTAKA

- Ali M.S.; Vijendr C.; Sudheer K.D.; Krishnaveni J. 2016, Formulation and Evaluation of Fast Dissolving Oral Films of Diazepam. *J. Pharmacovigilance*, **4(3)**, 1-5.
- Araujo AA, de Melo MG, Rabelo TK, Nunes PS, Santos SL, Serafini MR, Santos MR, Quintans-Júnior LJ, Gelain DP. 2015, Review of the biological properties and toxicity of usnic acid. *Natural product research*. **29(23)**, 2167-2180.
- Arya, A., Chandra, A., Sharma, V., Pathak, K. 2010, Cepat larut film oral: Sistem penghantaran obat yang inovatif dan bentuk sediaan. *Int. J. Kimia. Teknologi. Res.* **2**, 276-583.
- Bala Rajni, Pawar Pravin, Khanna Sushil, Arora Sandeep. 2013, *Orally dissolving strips: A new approach to oral drug delivery system*, Chitkara College of Pharmacy, Chitkara University, Rajpura, Punjab, India.
- Barichello JM. 2008, Combined effect of liposomalization and addition of glycerol on the transdermal delivery of isosorbide 5-nitrate in rat skin. *Int J Pharm*, **(1-2)**, 199-205.
- Barone, G.; Gatta, G. D.; Ferro, D.; Piacente, V. J. 1990, Chem Soc Faraday Trans, **86**, 75.
- Bender H, Lehmann J, Wallenfels K. 1959, Pullulan, sebuah ekstraseluler glukan dari *Pullularia pullulans*. *Biochim Biophys Acta*, **36**, 309-316.
- Bhura, N., Sanghvi, K., Patel, U., Parmar, B. & Patel, D. 2012, A review on fast dissolving film, *IJPRS*, **1(3)**, 66-89.
- Bolton S, Bon C. 2004, Pharmaceutical statistics: practical and clinical applications. 4thed., rev.expanded. New York: M. Dekker;. 755 p. (Drugs and the pharmaceutical sciences).
- Bolton, S., dan Bon, C. 2010, Pharmaceutical Statistics, *Practical and Clinical Applications Fourth Edition*. New York, Marcel Dekker. Inc.
- Borsadia SB, O'Halloran D, Osborne JL. 2003, Film cepat larut pendekatan baru untuk pengiriman obat. *Drug Deliv Technol*, **3**, 63-7.
- Carriere J, Vaughn N, Kraber J, Sobczyk P, Bronikowski P, Mazur JM. 2019, Design-Expert®. 1300 Godward Street Northeast, Suite 6400 Minneapolis, MN 55413: Stat-ease, Inc.;
- Cavazzuti, Marco. 2012, Optimization methods, *theory to design scientific and technological aspects in mechanics*.
- Cerdas RC. 1996, Efek ekstrak lichen terpilih dan senyawa murni pada jantung tikus [tesis master]. Omaha, Universitas Nebraska.
- Chen S, Zhang Z, Qing T. 2017, Aktivasi jalur pensinyalan Nrf2 dalam asam usnat menginduksi toksisitas dalam sel HepG2. *Arch Toksikol*. **91(3)**, 1293-1307.

- Chow TC. 2008, Formulation of hydrophilic non-aqueous gel: drug stability in different solvents and rheological behaviour of gel matrices. *Pharm Res* **25(1)**, 207–217.
- Chowdhury, S., Yusof, F., Faruck, M.O., & Sulaiman, N. 2016, Process Optimization of Silver Nanoparticle Synthesis using Response Surface Methodology, *Procedia Eng*, **148**, 992-999.
- Cilurzo F.; Cupone I.E.; Minghetti P.; Buratti S.; Selmin F.; Gennari C.G.M.; Montanari L. 2010, Fast Dissolving Film, Made of Maltodextrin: A Feasibility Study. *AAPS*, Volume **11(4)**, 110-117.
- Conover, M.A., Mierzwa, R., King, A., Loebenberg, D., Bishop, W.R., Puar, M., Patel, M., Coval, S.J., Hershenhorn, J., Strobel, G.A. 1992, Usnic acid amide, a phytotoxin and antifungal agent from *Cercosporidium henningsii*. *Phytochemistry*, **31**, 2999–3001.
- Correche´, E.R., Carrasco, M., Escudero, M.E., Velazquez, L., de Guzman, A.M.S., Giannini, F., Enriz, R.D., Ja´uregui, E.A., Cenal, J.P., Giordano, O.S. 1998, Study of the cytotoxic and antimicrobial activities of usnic acid and derivatives. *Fitoterapia*, **69**, 493–501.
- Dahiya M, Saha S, Sahiwala AF. 2009, Ulasan tentang film yang melarutkan mulut. Pengiriman Obat, *Curr*, **6**, 469-76.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2014, Pedoman Penerapan Formularium Nasional, *Direktur Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan*, Jakarta.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia.1979, Farmakope Indonesia Edisi III Departemen Kesehatan Indonesia.
- Deshmane SV, Joshi UM, Channawar MA. 2010, Desain dan karakterisasi kompak bukal berbasis Carbopol-HPMC yang mengandung Propranolol hidroklorida. *Jurnal Pendidikan dan Penelitian Farmasi India*, **44(3)**, 67-78.
- Ding D, Jin J, Yan B, Liu C. 1994, Bioassay mematkan udang air asin dari enam konstituen lumut. *Chin Pharm J*, **29**, 211–213.
- Dixit RP, Puthli SP. 2009, Teknologi oral strip: Tinjauan dan potensi masa depan. *Jurnal Rilis Terkendali*, **139**, 94–97.
- DuRoss JW. 1984, Modification of the crystalline structure of sorbitol and its effects on tableting characteristics. *Pharm Technol*, **8(9)**, 42–53.
- El-Setouhy DA, Abd El-Malak NS. 2010, Formulation of a novel tianeptine sodium orodispersible films. *AAPS PharmSciTech*, **11**, 1018-25.
- FDA. 1998, Data formulasi produk kosmetik. *database FDA*. Washington, DC.
- G. Chen, Y. Zhu, G. Zhang. 2019, Optimization and characterization of pullulan production by a newly isolated highyielding strain *Aureobasidium melanogenum*, *Preparative Biochemistry and Biotechnology*, vol. **49(6)**, 557–566.
- Galgatte, C.U., Khanchandani, S.S., Jadhav, Y.G. & Chaudhari, P.D. 2013, Investigation of different polymers, plasticizers and disintegrating agent

- alone and in combination for use in the formulation of fast dissolving oral film, *IJPR*, **5(4)**1465-1472.
- Ganduri, V.S., Mangamuri, U., Muvva, V., & Poda, S. (2016), Pullulan-Stabilized Silver Nanoparticles -Their Synthesis, Characterization and Application as Bactericidal Agents. *Journal of applied pharmaceutical science*, **6(7)**, 27-37.
- Ganesh, R.K. & Moreshwar, P.P. 2014, Design and in vitro evaluation of mouth dissolving film containing amlodipine besylate, *WJPPS*, **3(10)**, 925-945.
- Guo L, Shi Q, Fang JL. 2008, Tinjauan toksisitas asam usnat dan *Usnea barbata*. J, *Env Sci and Heal*, **26(4)**, 317-338.
- Han D, Matsumaru K, Rettori D. 2004, Nekrosis yang diinduksi asam usnik dari hepatosit tikus yang dikultur: penghambatan fungsi mitokondria dan stres oksidatif. *Biokimia farmasi*, **64**, 439–451
- Heyne, K. 1987, Tumbuhan Berguna Indonesia, *Yayasan Sarana Wana Jaya*, Jakarta, Indonesia.
- Huneck, S., Akinniyi, J.A., Cameron, A.F., Connolly, J.D., Mulholland, A.G. 1981, The absolute configurations of (+)-usnic and (+)-isousnic acid. X-ray analyses of the (-)- α -phenylethylamine derivative of (+)-usnic acid and of (-)-pseudoplacodiolic acid, a new dibenzofuran, from the lichen *Rhizoplaca chrysoleuca*. *Tetrahedron Lett.* **22**, 351–352.
- Husinsyah, Md, Miksusanti, Ahmadi.A, 2022, *Optimasi Sediaan Orally Dissolving Film (ODF) Ekstrak Buah Mengkudu (Morinda citrifolia l.) Dengan Variasi Pullulan dan Propilen Glikol Menggunakan Metode Desain Faktorial*, Sriwijaya University.
- Ingolfsdottir K. 2002, Usnic acid. *Phytochemistry*, **61**, 729-736.
- Israel, K. dan M. Leo. 1989, Stimulan saliva, *Patent AS*. 4820506.
- Kalyan, S., dan Bansal, M. 2012, Recent Trends in The Development of Oral Dissolving Film. *International Journal of PharmTech research*. **4(2)**, 725-733.
- Kamaliah. F., Elfita, E. and Ahmadi, A. 2022, Preparasi dan karakterisasi solid lipid nanoparticles asam usnat dengan pembawa kombinasi fosfolipon 90g (Doctoral dissertation, Universitas Sriwijaya).
- Kandavilli S, Nair V, Panchagnula R. 2012, Polymers in Transdermal. *Pharm Technol.*(**May**), 62–80.
- Kim CH, Kim DS, Taniguchi H, Maruyama Y. 1990, Pemurnian enzim bifungsional amilase-pullulanase dengan pengecualian ukuran kinerja tinggi dan kromatografi interaksi hidrofobik. *J Chrom*, **512**, 131–137.
- Krishna DR, Venkataramana D. 1992, Farmakokinetik D(+)- asam usnat setelah pemberian intravena dan oral. *Disposisi Metabolisme Obat*, **20**, 909–911 dan simbion lumut. *Can J Bot*, **73(1)**, 579–589.
- Lawrey JD.1986, Peran biologis zat lumut. *Ahli Bryologi*, **89**, 111-122.

- Lestari, N. and Zaelani, D. 2014, Kajian Pustaka Peningkatan Kelarutan Obat Sukar Larut dalam Air dengan Dispersi Padat, *Penerbit ITFB*, Bandung.
- Lide, D. R.; Haynes, W. M. M. 2010, Eds. CRC Handbook of Chemistry and Physics, *CRC Press*, Boca Raton, Florida.
- Liew, K.B., Tan, Y.T., Peh, K.K. 2012, Characterization of oral disintegrating film containing donepezil for Alzheimer disease. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* **13**, 134-142.
- M. A. Garcia, M. N. Martino, N. E. Zaritzky. 2000, Microstructural characterization of plasticized starch-based films. *Starch/ Stärke*, **52(4)**, 118–124.
- Mandeep, K., Rana, A. C., & Nimrata, S. 2013, Fast Dissolving Films: An Innovative Drug Delivery System. *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*, **2(1)**.
- Martin, A., Swarbick, J., dan Cammarata, A. 1990, *Farmasi Fisik Dasar dan Kimia Fisik diterjemahkan oleh Yoshita*, Universitas Indonesia Press, Jakarta. **Edisi 3**, Hal 141-142,
- Mc Hugh, T.H., Avena-Bustillos, R. dan Krochta, J.M. 1993, Hydrophilic Edible Films Modified procedure for water Vapor Permeability and Explanation of Thickness Effect. *J. Food Science*. **58(4)**, 899-903.
- Millard JW. 2002, Solubilization by cosolvents establishing useful constants for the log-linear model. *Int J Pharm*, **245(1–2)**, 153– 166.
- Mustafa MR, Mohamad R, Din L. 1995, Aktivitas relaksan otot polos senyawa yang diisolasi dari tanaman obat malaysia pada aorta tikus dan ileum marmut. *fitoterapi*. **9**, 555–558.
- Odabasoglu F, Cakir A, Suleyman H, Aslan A, Bayir Y, Halici M, Kazaz C. 2006, Gastroprotective and antioxidant effects of usnic acid on indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *J Ethnopharmacol*. **103**, 59–65.
- Ohmura, Y. 2001, Taxonomic Study of The Genus Usnea (Licheneized ascomycotes) in Japan and Taiwan. *The J of The Hattori Botanical Lab*, **90**, 1-96.
- Okuyama E, Umeyama K, Yamazaki M. 1995, Asam usnat dan asam difraktaat sebagai komponen analgesik dan antipiretik dari Usnea difrakta. *Planta Med*, **61(2)**, 113-5.
- Othman, A.M., Elsayed, M.A., Elshafei, A.M., & Hassan, M.M. 2017, Application of response surface methodology to optimize the extracellular fungal mediated nanosilver green synthesis, *J Genet Eng Biotechnol*, **15(2)**, 497-504.
- P. Shao, B. Niu, H. Chen, and P. Sun. 2018, Fabrication and characterization of tea polyphenols loaded pullulan-CMC electrospun nanofiber for fruit preservation, *International Journal of Biological Macromolecules*, **vol. 107**, 1908–1914.

- Pallavi Patil, SK Shrivastava. 2014, Film Oral Pelarutan Cepat: Sistem Pengiriman Obat yang Inovatif, *International Journal of Science and Research (IJSR)* **Volume 3 Edisi 7**.
- Panchal Mital S., Patel Hiren, Bagada Aarti, Dr. Vadalia K.R. 2012, Formulation and Evaluation of Mouth Dissolving Film of Ropinirole Hydrochloride by Using Pullulan Polymers. *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*, **1(3)**, 60-72.
- Piozzi A. 2004, Usnic Acid, Agen Antimikroba Alami Yang Mampu Menghambat Pembentukan Biofilm Bakteri Pada Permukaan Polimer. *Antimikroba Agen Kemo*. **48(11)**, 4360–4365.
- Rawat, S., Derle, D.V., Fukte, S.R. & Shinde, P.R. 2014, Superdisintegrants: an overview, *WJPPS*, **3(5)**, 263-278.
- Reddy, L.V.A., Wee, Y.J., Yun, J.S., & Ryu, H.W. 2008, Optimization of alkaline protease production by batch culture of *Bacillus* sp. RKY3 through PlackettBurman and response surface methodological approaches, *Bioresour Technol*, **99(7)**, 2242-2249.
- Rowe R.C, P.J. Sheskey, S.O. Owen. 2006, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, **5th ed.**, Pharmaceutical Press, London.
- Rusli A, Metusalach Salengke, Tahir MM. 2017, Karakterisasi Edible Film Karagenan Dengan Pemlastis Gliserol. *JPHPI*, **20(2)**, 218-225.
- Sani S, Nanda A, Hooda M, Komal. 2011, Film larut cepat (FDF): Sistem pengiriman obat yang inovatif. *Farmakologi online*, **2**, 919-928.
- Sheng, L., Li, P. S., Wu, H. Q., Liu, Y. Y., Han, K., Gouda, M. 2018, Tapioca starch-pullulan interaction during gelation and retrogradation. *LWT-Food Science and Technology*, **96**, 432–438
- Shimoda H and Taniguchi K. 2009, Persiapan film tipis oral yang cepat larut yang mengandung deksametason: Kemungkinan aplikasi antiemesis selama kemoterapi kanker. *Jurnal Farmasi dan Biofarmasi Eropa*, **73**, 361-365.
- Shinde AJ, Garala KC, More HN. 2008, Development and characterization of transdermal therapeutics system of tramadol hydrochloride. *Asian J Pharm* **2**, 265-9.
- Shingel KI. 2004, Pengetahuan terkini tentang biosintesis, aktivitas biologis ity, dan modifikasi kimia dari exopolysaccharide, pullulan. *Karbohidrat*, **339**, 447–460.
- Singh RS, Saini GK, Kennedy JF. 2008, Pullulan: sumber mikroba, produksi dan aplikasi. *Carbohydr Polym*, **73**, 515–531.
- Stocker-Wörgötter E. 1995, Percobaan budidaya lumut VijayakumarDing D, Jin J, Yan B, Liu C, Bioassay mematkan udang air asin dari enam konstituen lumut. *Chin Pharm J*, **29**, 211–213.
- Sudjana. 1995, Desain dan Analisis Eksperimen, *Penerbit PT. Tarsto*, Bandung, Hal 109, 148-149.

- Sweetman SC. 2009, ed. Martindale: The Complete Drug Reference., London: *Pharmaceutical Press*, **36th**, 2314–2315.
- T. H. McHugh, J. M. Krochta. 1994, Sorbitol- vs glycerol-plasticized whey protein edible films: Integrated oxygen permeability and tensile property evaluation, *J. Agric. Food Chem.***42**, 841–845.
- T. Nagaraju, R. Gowthami, M. Rajashekar, S. Sandeep, M. Mallesham, D. Sathish, dan Y. Shravan Kumar. 2013, Ulasan Komprehensif Tentang Film Disintegrasi Oral, Pengiriman Obat Saat Ini,**10**, 96-108.
- Vijayakumar CS, Viswanathan S, Kannappa-Reddy M. 2000, Aktivitas anti-inflamasi dari (+)- asam usnat. *Fitoterapi*, **71**, 564–566.
- Vitor Augusto dos Santos Garcia, Josiane Gonçalves Borges, Vinicius Borges Vieira Maciel, Monica Roberta Mazalli, Judite das Graças Lapa-Guimaraes, Fernanda Maria Vanin, Rosemary Aparecida de Carvalho. 2018, Gelatin/starch orally disintegrating films as a promising system for vitamin C delivery, *Food Hydrocolloids*, **Volume 79**,127-135
- Yan, J. J., Li, Z., Zhang, J. F., & Qiao, C. S. 2012, Preparation and properties of pullulan composite films. In *Advanced Materials Research. Trans Tech Publications Ltd. Vol. 476*, 2100- 2104.
- Zaini, E., Fitriani, L., Ismed, Friardi. 2018, Solid Dispersion of Usnic acid–HPMC 2910 Prepared by Spray drying and Freeze drying Techniques, *Oriental Journal of Chemistry*, **34(4)**, 2083-2088.