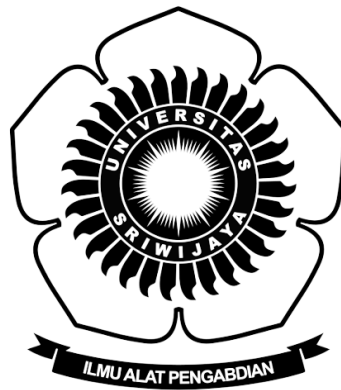


**OPTIMASI SEDIAAN *ORALLY DISSOLVING FILM* (ODF)
EKSTRAK BUAH MENGGUDU (*Morinda citrifolia* L.)
DENGAN VARIASI PULLULAN DAN PROPILEN GLIKOL
MENGUNAKAN METODE DESAIN FAKTORIAL**

SKRIPSI

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



**Oleh :
MD. HUSINSYAH
08061381823114**

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

2022

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH HASIL PENELITIAN

Judul Makalah Hasil : Optimasi Sediaan *Orally Dissolving Film* (ODF)
Ekstrak Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.)
dengan Variasi Pullulan dan Propilen glikol
menggunakan Metode Desain Faktorial

Nama Mahasiswa : Md. Husinsyah

NIM : 08061381823114

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan dihadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 19 Mei 2022 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 13 Juni 2022

Pembimbing

1. **Dr. Miksusanti, M.Si**

NIP. 196807231994032003

(.....)

2. **Adik Ahmadi, M.Si., Apt**

NIP. 199003232019031017

(.....)

Pembahas

1. **Fitrya., M.Si., Apt**

NIP. 197212101999032001

(.....)

2. **Elsa Fitria Apriani., M.Farm., Apt**

NIP. 199204142019032031

(.....)

Mengetahui,
Kepala Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI



Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt
NIP. 197103103101998021002

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : Optimasi Sediaan *Orally Dissolving Film* (ODF)
Ekstrak Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.)
dengan Variasi Pullulan dan Propilen glikol
menggunakan Metode Desain Faktorial

Nama Mahasiswa : Md. Husinsyah

NIM : 08061381823114

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 23 Juni 2022 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui dengan masukan panitia sidang skripsi.

Inderalaya, 03 Agustus 2022

Ketua :

1. **Dr. Miksusanti, M.Si**


NIP. 196807231994032003


(.....)

Anggota :

1. **Adik Ahmadi, M.Si., Apt**

NIP. 199003232019031017


(.....)


2. **Fitrya., M.Si., Apt**

NIP. 197212101999032001


(.....)

3. **Elsa Fitria Apriani., M.Farm., Apt**

NIP. 199204142019032031


(.....)

Mengetahui,
Kepala Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI



Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt
NIP. 197103103101998021002

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama Mahasiswa : Md. Husinsyah

NIM : 08061381823114

Fakultas/Jurusan : FMIPA/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, 03 Agustus 2022



Md. Husinsyah

NIM 08061381823114

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

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

Nama Mahasiswa : Md. Husinsyah
NIM : 08061381823114
Fakultas/Jurusan : FMIPA/Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif (*non-exclusively royalty-free*)” atas karya ilmiah saya yang berjudul “Optimasi Sediaan *Orally Dissolving Film* (ODF) Ekstrak Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dengan Variasi Pullulan dan Propilen glikol menggunakan Metode Desain Faktorial” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/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.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 03 Agustus 2022

Penulis,



Md. Husinsyah

NIM 08061381823114

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah *Subhanahu wa Ta'ala*, Nabi Muhammad *Shallallahu 'Alaihi wa Sallam*, Bunda, Ayah, Ayuk, Keluarga Besar, Dosen, Almamater, Sahabat serta Para Pejuang Ilmu Alat Pengabdian.

“Hai orang-orang beriman, mintalah pertolongan kepada Allah dengan sabar dan salat. Sesungguhnya Allah beserta orang-orang yang sabar.”

(Q.S AL-Baqarah: 153)”

“Sesungguhnya Allah tidak akan mengubah keadaan suatu kaum hingga mereka merubah keadaan yang ada pada diri mererka sendiri.”

(Q.S Ar Rad :11)”

“Barangsiapa yang mengerjakan kebaikan sekecil apapun, niscaya dia akan melihat (balasan)nya.” (Q.S Al-Zalazalah :7)”

Motto :

“Berusaha, berdoa, dan tawakal”

“Ketahuilah, setiap kalian adalah pemimpin, dan setiap dari kalian bertanggung jawab atas yang ia pimpin. Seorang lelaki adalah pemimpin bagi keluarganya, dan ia bertanggung jawab atas kelaurganya.”- HR.

Bukhari dan Muslim

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum warohmatullahi wabarokatuh.

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah Subhanu wa Ta'ala karena berkat rahmat dan karunia-Nya penulis akhirnya dapat menyelesaikan penyusunan skripsi yang berjudul “Optimasi Sediaan *Orally Dissolving Film* (ODF) Ekstrak Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dengan Variasi Pullulan dan Propilen glikol menggunakan Metode Desain Faktorial”. Shalawat teriring salam senantiasa tercurahkan kepada Nabi besar Muhammad Shallahu'alaihi Wassalam. Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.) pada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu dalam kesempatan ini, penulis menyampaikan ucapan terimakasih kepada :

1. Allah Subhanu wa ta'ala, berkat kehendak dan izin-Nya lah sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
2. Kedua orang tua saya, Ayah dan Bunda serta semua keluarga terimakasih atas seluruh cinta, kasih sayang, doa, semangat, dukungan, dan nasihat sehingga penulis dapat menyelesaikan masa perkuliahan dan penyusunan skripsi.
3. Keluarga besar yang penulis sayangi atas doa dan dukungan, serta masukan yang diberikan selama masa perkuliahan dan penyusunan skripsi.
4. Ibu Miksusanti, M.Si selaku dosen pembimbing pertama dan Bapak Adik Ahmadi, M.Si., Apt selaku dosen pembimbing kedua yang telah memberikan ilmu, motivasi, kepercayaan, doa, saran, nasihat, serta karakter yang sangat membantu penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi ini hingga selesai.
5. Ibu Fitriya, M.Si., Apt dan Ibu Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt selaku dosen pembahas yang telah bersedia meluangkan waktu, memberikan masukan, saran, dan ilmu kepada penulis agar tercapainya hasil yang maksimal selama penyusunan skripsi ini.

6. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt selaku kepala Jurusan Farmasi sekaligus pembimbing akademik atas sarana dan prasarana serta dukungan yang diebrikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini berjalan lancar.
7. Seluruh dosen Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, atas semua ilmu, saran, nasihat, dan karakter yang telah diberikan kepada penulis sejak awal perkuliahan dan selama penyusunan skripsi ini.
8. Seluruh staf (Kak Ria dan Kak Erwin) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Isti, Kak Fitri, dan Kak Fit) Jurusan Farmasi FMIPA yang telah memberikan banyak bantuan sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dengan lancar.
9. Andini wahyuningtyas terima kasih sudah menjadi pendengar yang baik, selalu meyakinkan (mendukung), memberi semangat dan doa kepada penulis selama ini.
10. Sahabat walking-walking (dhorsan egi, aliza farhan, calvin ciam) yang telah memberi semangat motivasi, dan seejoaan dalam perkuliahan, ujian, dan laporan praktikum.
11. Teman mabar mobile legend: Farmasi Cabang Esport (kak kiky susilo, kak mario, kak ari, kak derry, kak zandy, dhorsan, andre agung, calvin ciam, dan teman-teman yang lain) yang selalu menemani mabar.
12. Teman camen rider (kak mario, kak zandy, kak elol, kak zaldi, kak aldi, kak arief) yang menemani masa masa perkuliahan sama penulis meyelsaikan studi.
13. Teman-teman yang seperjuangan farmasi (Farhan, Ciam, Dhorsan, Kak Anggi, Auline, Qonita, Aza, Yosi, Sarah, Syifa) dan lain lain serta seluruh farmasi angkatan 2016, 2107, 2018, 2019, 2020, 2021.
14. Semua pihak yang telah memberikan bantuan berupa dukungan, semangat, doa baik langsung maupun tidak langsung yang namanya tidak dapat disebutkan satu persatu hingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dan penulisan skripsi ini dengan baik.

Semoga Allah Subhanu wa ta'ala 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.

Wassalamualaikum warohmatullahii wabarokatuh.

Inderalaya, 03Agustus 2022

Penulis,



Md. Husinsyah

NIM 0806138123114

Optimization of Orally Dissolving Film (ODF) Noni Extract (*Morinda citrifolia* L.) With Variations of Pullulan and Propylene Glycol using Factorial Design Method

MD. HUSINSYAH

08061381823114

ABSTRACT

Noni fruit (*Morinda citrifolia*. L) contains several secondary metabolites, one of which is flavonoids. Flavonoids themselves have a special compound, namely quercetin which has the potential as an immunomodulator. Traditional medicinal plants have low solubility in fat and permeability are less able to penetrate the absorption barrier, thus affecting the bioavailability of these natural compounds in the body. Orally dissolving film technology can be used as an alternative to increase permeability. Orally dissolving film of noni fruit extract will be formulated based on changes in the concentration of pullulan polymer and propylene glycol using the Design-Expert® with the factorial design method which produces 4 formulas with different concentrations and determines the thickness response, folding resistance, disintegration time and percent elongation to obtain orally dissolving film of noni fruit extract with physical conditions that meet the requirements, in order to obtain the best formula. The best formulation obtained was evaluated for pH, weight uniformity, content uniformity, and stability tests. In addition to flavonoids, phytochemical screening of noni fruit extract produced alkaloids, flavonoids, and saponins. The total flavonoid content of the noni fruit extract produced was 410,93 mgCe/g extract. The optimum formulation of noni fruit extract used pullulan and propylene glycol at concentrations of 364.866 mg and 60 mg, respectively. The optimum formulation has a thickness of 0.128 mm, a folding resistance of 466, a disintegration time of 33 seconds, and an elongation percent of 34%. The optimum formula pH was 4.75, the weight uniformity was 0.081 mg, the concentration uniformity was $107.78 \pm 3.829\%$, and the organoleptic remained good after the stability test was carried out by the cycling test and good stability in the % recovery indicated by the sig value > 0.05 using the method Paired T-Test.

Keywords: Orally Dissolving Film, Pullulan, Propylene Glycol, Noni Fruit, Factorial Design

**Optimasi Sediaan *Orally Dissolving Film* (ODF) Ekstrak Buah Mengkudu
(*Morinda Citrifolia* L.) Dengan Variasi Pullulan dan Propilen Glikol
menggunakan Metode Desain Faktorial**

MD. HUSINSYAH

08061381823114

ABSTRAK

Buah mengkudu (*Morinda citrifolia*. L) mengandung beberapa metabolit sekunder, salah satunya adalah flavonoid. Flavonoid sendiri memiliki senyawa khusus yaitu kuersetin yang berpotensi sebagai imunomodulator. Tanaman obat tradisional memiliki kelarutan yang rendah dalam lemak serta daya permeabilitas kurang mampu menembus barrier absorpsi, sehingga memengaruhi bioavailabilitas senyawa bahan alam tersebut di dalam tubuh. Teknologi *orally dissolving film* dapat digunakan sebagai alternatif untuk peningkatan permeabilitas. *Orally dissolving film* ekstrak buah mengkudu akan diformulasikan berdasarkan perubahan konsentrasi polimer pullulan dan propilen glikol menggunakan aplikasi *Design-Expert*[®] dengan metode desain faktorial yang menghasilkan 4 formula dengan konsentrasi berbeda dan ditentukan respon ketebalan, daya tahan lipat, waktu hancur dan persen elongasi untuk mendapatkan *orally dissolving film* ekstrak buah mengkudu dengan kondisi fisik yang memenuhi persyaratan, sehingga diperoleh formula terbaik. Formulasi terbaik yang diperoleh dievaluasi untuk uji pH, keseragaman bobot, keseragaman kadar, dan stabilitas. Selain flavonoid, skrining fitokimia ekstrak buah mengkudu menghasilkan alkaloid, flavonoid, dan saponin. Kandungan flavonoid total ekstrak buah mengkudu yang dihasilkan adalah 410,93 mgCe/g ekstrak. Formulasi optimum ekstrak buah mengkudu menggunakan pullulan dan propilen glikol pada konsentrasi masing-masing 364,866 mg dan 60 mg. Formulasi optimum memiliki ketebalan 0,128 mm, daya tahan lipat 466, waktu hancur 33 detik, dan persen elongasi 34%. pH formula optimum adalah 4,75, keseragaman bobot 0,081 mg, keseragaman kadar $107.78 \pm 3.829\%$, dan organoleptis tetap baik setelah dilakukan uji stabilitas dengan metode *cycling test* dan kestabilan yang baik pada data nilai % *recovery* ditandai nilai sig > 0,05 dengan menggunakan metode *Paired T-Test*.

Kata Kunci: *Orally Dissolving Film*, Pullulan, Propilen Glikol, Buah Mengkudu, Desain Faktorial

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH HASIL PENELITIAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH.....	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRACT	x
ABSTRAK	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviii
DAFTAR ISTILAH	xix
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 Deskripsi Tanaman Mengkudu.....	5
2.1.1 Kandungan Senyawa Kimia	6
2.1.2 Efek Farmakologi.....	8
2.2 Ekstraksi	8
2.3 <i>Orally Dissolving Film</i>	10
2.3.1 Pengertian	10
2.3.2 Kelebihan <i>Orally Dissolving Film</i>	10
2.3.3 Kekurangan <i>Orally Dissolving Film</i>	10
2.4 Eksipien <i>Orally Dissolving Film</i>	11
2.4.1 Pullulan.....	11

2.4.2 Maltodekstrin	13
2.4.3 Propilen Glikol.....	14
2.4.4 Tween 80	15
2.4.5 Asam Sitrat	16
2.4.6 Sorbitol	17
2.5 Metode Pembuatan <i>Orally Dissolving Film</i>	17
2.6 <i>Design of Experiment</i> (DOE)	18
2.6.1 Desain faktorial.....	19
BAB III METODELOGI PENELITIAN	21
3.1 Waktu dan Tempat.....	21
3.2 Alat dan Bahan	21
3.2.1 Alat.....	21
3.2.2 Bahan.....	21
3.3 Metode Penelitian	22
3.3.1 Pengambilan Sampel.....	22
3.3.2 Identifikasi Tumbuhan Mengkudu.....	22
3.3.3 Ekstraksi	22
3.3.4 Skrining Fitokimia	23
3.3.5.Uji Kuantitatif Penentuan Kandungan Flavonoid Total.....	24
3.3.6 Karakterisasi Ekstrak.....	25
3.4 Pembuatan sediaan <i>Orally Dissolving Film</i>	26
3.4.1 Perhitungan Kandungan Ekstrak.....	26
3.4.2 Formula sediaan <i>Orally Dissolving Film</i>	27
3.4.3 Prosedur Pembuatan <i>Orally Dissolving Film</i>	28
3.5 Optimasi Sediaan <i>Orally Dissolving Film</i>	28
3.5.1 Uji Ketebalan	28
3.5.2 Daya Tahan Lipat.....	29
3.5.3 Waktu Hancur	29
3.5.4 Persen Elongasi.....	30
3.6 Analisis Data Optimasi	30
3.7 Evaluasi Formula Optimum	31
3.7.1 Uji Organoleptis.....	31

3.7.2 Pengukuran pH.....	31
3.7.3 Keseragaman Bobot	31
3.7.4 Keseragaman Kadar	31
3.7.5 Stabilitas	32
BAB IV PEMBAHASAN.....	33
4.1 Hasil Identifikasi Tumbuhan Mengkudu	33
4.2 Pengambilan dan Preparasi Sampel.....	33
4.3 Ekstraksi Buah Mengkudu	34
4.4 Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Buah Mengkudu.....	35
4.4.1 Identifikasi Alkaloid.....	35
4.4.2 Identifikasi Flavonoid	36
4.4.3 Identifikasi Saponin	37
4.5 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Kuersetin.....	37
4.5.1 Penentuan Kurva Baku.....	37
4.5.2 Penentuan Kadar Flavonoid Total.....	39
4.6 Karakterisasi Ekstrak	39
4.7 Preparasi <i>Orally Dissolving Film</i>	40
4.8 Analisis <i>Orally Dissolving Film</i>	41
4.8.1 Analisis Uji Ketebalan.....	41
4.8.2 Analisis Uji Daya Tahan lipat.....	42
4.8.3 Analisis Uji Waktu Hancur.....	43
4.8.4 Analisis Uji Persen Elongasi.....	44
4.9 Hasil Analisis Karakteristik Ketebalan, Daya Tahan Lipat, Waktu Hancur, dan Persen Elongasi dengan DX 12	46
4.9.1 Analisis Ketebalan Film	47
4.9.2 Analisis Daya Tahan Lipat	50
4.9.3 Analisis Waktu Hancur	53
4.9.4 Analisis Persen Elongasi	55
4.10 Prediksi Formula Optimum dan Hasil Formula Optimum.....	58
4.11 Evaluasi Formula Optimum <i>Orally Dissolving Film</i>	63
4.11.1 Analisis Organoleptis Formula Optimum.....	63
4.11.2 Analisis Penentuan pH Formula Optimum.....	64

4.11.3 Analisis Keseragaman Bobot Formula Optimum	64
4.11.4 Analisis Keseragaman Kadar Formula Optimum	64
4.11.5 Analisis Stabilitas Formula Optimum	66
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	68
5.1 Kesimpulan.....	68
5.2 Saran.....	68
DAFTAR PUSTAKA	70
LAMPIRAN	77

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	(a) pohon mengkudu (b,c) buah mengkudu	6
Gambar 2.	(a) struktur kaemferol, (b) struktur kuersetin, (c) struktur narisisosid, (d) struktur nikotilflorosid, (e) struktur rutin	7
Gambar 3.	Struktur Pullulan	11
Gambar 4.	Struktur Maltodekstrin	13
Gambar 5.	Struktur Propilen Glikol.....	14
Gambar 6.	Struktur Tween 80	15
Gambar 7.	Struktur Asam Sitrat	16
Gambar 8.	Struktur Sorbitol	17
Gambar 9.	Grafik Kurva Baku Kuersetin.....	38
Gambar 10.	(a) Normal plot residual, (b) Kurva prediction vs actual	48
Gambar 11.	(a) Grafik interaksi, (b) Contour plot.....	50
Gambar 12.	(a) Normal plot residual, (b) Kurva prediction vs actual	50
Gambar 13.	(a) Grafik interaksi, (b) Contour plot.....	52
Gambar 14.	(a) Normal plot residual, (b) Kurva prediction vs actual	53
Gambar 15.	(a) Grafik interaksi, (b) Contour plot.....	55
Gambar 16.	(a)Normal plot residual, (b) Kurva prediction vs actual	56
Gambar 17.	(a) Grafik interaksi, (b) Contour plot.....	58
Gambar 18.	Grafik conotour plot dari rancangan formula optimum orally dissolving film yang dihasilkan oleh program Design Expert 12 ® ..	62
Gamba.	Hasil pengamatan film optimum (film ukuran 2×3 cm)	63

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Susunan level faktor variabel bebas	27
Tabel 2. Formula <i>orally dissolving film</i> ekstrak buah mengkudu	27
Tabel 3. Skrining fitokimia ekstrak etanol buah mengkudu	35
Tabel 4. Hasil pengukuran absorbansi kuersetin pada panjang gelombang maksimum 432 nm	38
Tabel 5. Hasil karakterisasi ekstrak	39
Tabel 6. Hasil uji ketebalan	42
Tabel 7. Hasil Uji daya tahan lipat	43
Tabel 8. Hasil uji waktu hancur	44
Tabel 9. Hasil uji persen elongasi	45
Tabel 10. Analisa respon dalam optimasi desain faktorial 2 ²	46
Tabel 11. Tabel koefisien uji ketebalan	48
Tabel 12. Tabel status transformasi, model, p-value dan persamaan regresi uji ketebalan.....	48
Tabel 13. Tabel Koefisien uji daya tahan lipat.....	51
Tabel 14. Tabel status transformasi, model, p-value dan persamaan regresi uji daya tahan lipat	51
Tabel 15. Tabel Koefisien uji waktu hancur	53
Tabel 16. Tabel status transformasi, model, p-value dan persamaan regresi uji daya waktu hancur	54
Tabel 17. Tabel Koefisien uji persen elongasi	56
Tabel 18. Tabel status transformasi, model, p-value dan persamaan regresi uji daya persen elongasi	56
Tabel 19. Nilai prediksi dan rentang verifikasi dari formula optimum	61
Tabel 20. Uji keseragaman kadar <i>orally dissolving film</i>	65

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Skema Preperasi Ekstraksi Etanol Buah Mengkudu (<i>Morinda citrifolia</i> L.).....	77
Lampiran 2. Perhitungan Konversi Dosis dari mencit ke manusia	78
Lampiran 3. Skema Kerja Umum.....	79
Lampiran 4. Perhitungan Persentase Rendemen Ekstrak.....	80
Lampiran 5. Hasil Identifikasi Tumbuhan Mengkudu.....	81
Lampiran 6. CoA Kuersetin	82
Lampiran 7. CoA Pullulan.....	83
Lampiran 8. CoA Maltodekstrin.....	84
Lampiran 9. Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak.....	85
Lampiran 10. Penentuan Panjang Glombang Maksimum, Perhitungan Pengenceran Larutan Standar Kuersetin, dan Replikasi Absorbansi Kuersetin.....	86
Lampiran 11. Penentuan kadar Flavonoid Total Ekstrak.....	88
Lampiran 12. Hasil Karakterisasi Ekstrak	89
Lampiran 13. Dokumentasi Penelitian.....	90
Lampiran 14. Dokumentasi Formula	91
Lampiran 15. Dokumentasi Pengujian.....	92
Lampiran 16. Hasil Uji Ketebalan	93
Lampiran 17. Hasil Uji Daya Tahan Lipat	93
Lampiran 18. Hasil Uji Waktu Hancur	93
Lampiran 19. Hasil Uji Persen Elongasi	94
Lampiran 20. Optimasi Formulasi Formula <i>Orally Dissolving Film</i>	95
Lampiran 21. Organoleptik	96
Lampiran 22. Penentuan pH.....	96
Lampiran 23. Keseragaman Bobot	96
Lampiran 24. Keseragaman Kadar	96
Lampiran 25. Stabilitas	97

DAFTAR ISTILAH

ANOVA	: <i>Analysis of variance</i>
B/B	: Berap per berat
b/v	: berat per volume
CV	: <i>Coeffecient of Variation</i>
DOE	: <i>design of experiments</i>
FeCl ₃	: Besi (III) Klorida
mgQE	: <i>milligram Quercetin Equivalent</i>
NaOH	: Natrium Klorida
P-VALUE	: <i>Probability value</i>
pH	: <i>Power of Hydrogen</i>
rpm	: <i>Revolution per minute</i>
SD	: <i>Standard Deviation</i>
Uv-Vis	: <i>Ultraviolet-Visible</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit hepatitis akut misterius sedang ditakuti hampir seluruh dunia khususnya indonesia. Beberapa sumber informasi mengatakan bahwa hepatitis akut ini disebabkan oleh infeksi virus yang menyebabkan kerusakan pada liver dan belum ditemukan pengobatan efektif yang dapat membunuh virus tersebut, sehingga pertahanan tubuh menjadi penangkal untuk melawan dan mencegah penyakit hepatitis akut misterius. Imunomodulator adalah senyawa dapat meningkatkan sistem pertahanan tubuh. Buah mngkudu (*Morinda citrifolia* L.) merupakan tanaman obat tradisional yang dapat digunakan sebagai imunomodulator (Mufidah Zumrotul *et al.*, 2013).

Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) mengandung senyawa kimia alkaloid, flavonoid, antrakuinon, terpenoid, asam askorbat, scopoletin, serotonin, damnacanthal, resin, glikosida, eugenol dan proxeronin (Bangun dan Sarwono, 2002). Beberapa senyawa flavonoid yang terkandung didalamnya yaitu, kaempferol, narsisosid, niktotiflorosid, kuersetin, dan rutin (Pawlus dan Kinghorn, 2007). Berdasarkan hasil penelitian Mufidah Zumrotul *et al* (2013) diketahui bahwa pemberian ekstrak buah mengkudu dengan dosis 25 mg/kg BB pada mencit yang diinfeksi *Staphylococcus aureus* mampu berperan sebagai agen imunomodulator karena ekstrak buah mengkudu diketahui mengandung senyawa golongan flavonoid yaitu kuersetin yang bersifat antioksidan (Pawlus dan kinghorn, 2007; Nuraini Ekawati *et al.*, 2017).

Tanaman obat tradisional memiliki kelarutan yang rendah dalam lemak serta daya permeabilitas kurang mampu menembus barrier absorpsi, sehingga memengaruhi bioavailabilitas senyawa bahan alam tersebut di dalam tubuh. Teknologi *orally dissolving film* (ODF) dapat digunakan sebagai alternatif untuk peningkatan permeabilitas. *Orally dissolving film* (ODF) merupakan sistem penghantaran berbentuk strip oral yang sangat tipis yang mana dapat dengan mudah ditempatkan di dalam lidah pasien atau di jaringan manapun dalam mukosa oral, yang akan cepat larut dan hancur tanpa memerlukan air (Jyoti A *et al.*, 2011). Selain itu, sistem *orally dissolving film* memberikan kenyamanan pada pasien pediatric, geriatric, pasien yang sulit menelan, serta meningkatkan bioavailabilitas zat aktif (Zhang, H *et al.*, 2002).

Polimer berperan sangat penting pada seiaian *orally dissolving film* karena kontak antara *orally dissolving film* dan mukosa merupakan salah satu faktor kunci dalam penghantaran *orally dissolving film* yang sukses. *Orally dissolving film* dibuat dengan sistem polimer hidrofilik. Keuntungan dari polimer hidrofilik yaitu konsep pembuatan yang sederhana, bahan tambahan pada umumnya aman, dapat digunakan untuk bahan obat dengan dosis besar, mudah dibuat dengan menggunakan peralatan yang ada (Deby Tristiyanti., dkk 2018).

Penelitian ini divariasikan pullulan sebagai polimer serta propilen glikol sebagai *plasticizer*. Strip polimer berbahan pullulan mampu menampilkan penampilan visual yang sangat transparan, kapasitas pembentukan film terbaik dan waktu hancur paling rendah (19 detik). Pullulan adalah agen pembentuk film terbaik di antara semua polimer pembentuk film (Kulkarni A. S *et al.*, 2010).

Propilen glikol digunakan sebagai zat tambahan yang sering dicampurkan untuk meningkatkan sifat film yang baik. Formulasi yang dibuat dengan menggunakan propilen glikol memiliki penampilan yang lebih baik dibandingkan PEG 400. Selain itu film yang dibuat menggunakan propilen glikol mampu menghasilkan daya tahan lipat lebih tinggi dari pada menggunakan PEG 400 (Galgatte *et al.*, 2013).

Berdasarkan uraian diatas, maka penelitian dilakukan untuk mengetahui pengaruh variasi pullulan dan propilen glikol terhadap sifat fisik (organoleptis, ketebalan, pH, persen elongasi, daya tahan lipat), keseragaman kadar, dan stabilitas. Penelitian ini menghasilkan formula optimum *orally dissolving film* ekstrak buah mengkudu dengan variasi pullulan dan propilen glikol.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang diuraikan diatas, didapatkan beberapa rumusan sebagai berikut :

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi pullulan dan propilen glikol terhadap parameter fisik sediaan *orally dissolving film* ekstrak buah mengkudu meliputi ketebalan, daya tahan lipat, waktu hancur, dan persen elongasi menggunakan metode desain faktorial ?
2. Berapa konsentrasi pullulan dan propilen glikol yang optimum untuk membuat sediaan *orally dissolving film* ekstrak buah mengkudu menggunakan metode desain faktorial ?
3. Bagaimana hasil evaluasi dan uji stabilitas formula optimum *orally dissolving film* ekstrak buah mengkudu yang dihasilkan ?

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini sebagai berikut:

1. Mengetahui pengaruh variasi konsentrasi pullulan dan propilen glikol terhadap parameter fisik sediaan *orally dissolving film* ekstrak buah mengkudu meliputi ketebalan, daya tahan lipat, waktu hancur dan persen elongasi menggunakan metode desain faktorial.
2. Menentukan konsentrasi formulasi optimum pada sediaan *orally dissolving film* ekstrak buah mengkudu dengan variasi pullulan dan propilen glikol menggunakan metode desain faktorial.
3. Mengetahui hasil evaluasi dan uji stabilitas formula optimum *orally dissolving film* ekstrak buah mengkudu yang dihasilkan.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini memberikan informasi terkait formulasi optimum sediaan *orally dissolving film* dengan bahan baku ekstrak buah mengkudu. *Orally dissolving film* ekstrak buah mengkudu dapat dikonsumsi oleh kalangan pasien yang luas baik pediatric, geriatric, dan pasien yang sulit menelan.

DAFTAR PUSTAKA

- Abhibrata R, Reegan A, Madhavi B. 2020. Formulation Development of Oral Fast-Dissolving Film of Rupaadine Fumarate. *Asian Journal of Pharmaceutical Clinical..al Research*, **13 (11)**
- Akhtar, N., Rehman, M.U., Khan, H.M.S., Rasool, F., Saeed, T., dan Murtaza, G. (2011). Penetration Enhancing Effect of Polysorbate 20 and 80 on the In Vitro Percutaneous Absorption of L-Ascorbic Acid. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, **10(3)**: 281-288.
- Amjad. M, Ehtesha muddin. M, Chand. S, Hanifa, Sabreesh. M, Asia. R, and Kumar. G.S. (2011). Formulation and Evalution Of Transdermal Patches Of Atenolol. *IJPRAS*, **1(2)**: 109-119.
- Anand, V., Kataria, M., Kukkar, V., Saharan, V., and Choudhury, P.K. (2007). The latest trends in the taste assessment of pharmaceuticals. *Drug Discovery Today*. **12(5-6)**: 257–265.
- Ansel, C.H. (1989). Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi. Edisi Keempat. Jakarta: UI Press.
- Arya, A., Chandra, A., Sharma, V., & Pathak, K. (2010). Fast dissolving oral films: an innovative drug delivery system and dosage form. *International Journal of ChemTech Research*, **2(1)**: 576-583.
- Asija, R., Manmohan, S., Avinash, G., and Shailendra, B. (2013). Orodispersible Film: A Novel Approach for Patient Compliance. *International Journal of Medicine and Pharmaceutical Research*, **1(4)**: 386-390.
- Ayanblu F, Wang MY, Peng L, Nowicki J, Anderson G, Nowiciki D. 2006 Antithrombotic effect of Morinda citrifolia (Noni) fruit juice on the jugular vein thrombosis induced by ferric chloride in male adult SD rats. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, **26**.
- Bangun, A.P., dan Sarwono, B. (2002). Sehat dengan Ramuan Tradisional: Khasiat dan Manfaat Mengkudu, *Agromedia Pustaka*, Jakarta.
- Bharani, S.E.R., Asad, M., Dhamanigi, S.S., and Chandrakala, G.K., 2010, Immunomodulatory activity of methanolic extract of *Morus alba* Linn. (Mulberry) leaves, *Pak. J. Pharm.Sci.*, **23(1)**, 63-68.
- Bhura, N., Sanghvi, K., Patel, U., Parmar, B. & Patel, D. (2012). A review on fast dissolving film, *IJPRS*, **1(3)**:66-89.
- Bhyan, B., Jangra, S., and Kaur, M. (2011). Orally fast dissolving films: Innovations in formulation and technology. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, **9(2)**: 50-57.
- Bolton, S., dan Bon, C. 2010. *Pharmaceutical Statistics : Practical and Clinical Applications Fourth Edition*. New York : Marcel Dekker. Inc.

- Chang, C. C., Yang, M. H., Wen, H. M., Chen, J. C. 2002, Estimation of Total Flavonoid Content in Propolis by Two Complementary Colorimetric Methods. *J Food Drug Ana*, **10(1)** : 178-182.
- 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., and Montanari, L. (2010). Fast Dissolving Film, Made of Maltodextrin: A Feasibility Study. *AAPS*. **11(4)**: 1511-1517.
- Deby Tristiyanti, Yola Desnera Putri, Riski Nur Utami. (2018). Pembuatan Patch Bucal Mukoadhesif Atenolol Dengan Variasi Konsentrasi Polimer Na-CMC dan PVP K-30, *JSTFI*, **2(2)**: 44-50.
- Deepthi, P.R. & Kumar, K.S. (2016), Formulation and evaluation of amlodipine besylate oral thin films, *IJPSR*, **7(1)**:199-205.
- DepKes, R. I. 1995. Farmakope Indoneisa Edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Ditjen POM. 2000, Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat Cetakan Pertama, Direktorat Jendral POM. Jakarta : Dinas Kesehatan RI.
- Dixit, R. P., & Puthli, S. P. (2009). Oral strip technology: Overview and future potential. *Journal of controlled release*, **139(2)**, 94-107.
- Firka, D. 2011. Statistical, Technical and Sociological Dimensions of Design of Experiments, *TQM J.*, **23(4)**:435-445.
- Galgatte, Upendra & Khanchandani, S.S. & Jadhav, Y.G. & Chaudhari, P.D. (2013). Investigation of different polymers, plasticizers and superdisintegrating agents alone and in combination for use in the formulation of fast dissolving oral films. *International Journal of PharmTech Research*, **5**: 1465-1472.
- Gandjar, L.G dan Rohman, A. 2012. Analisis Obat secara Spektroskopi dan Kromatografi. Yogyakarta.
- 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.
- Ginting, D. 2014, "Formulasi patch natrium diklofenak berbasis polimer hidroksi propil metil selulosa (HPMC) dan natrium karboksi metil selulosa (NaCMC) sebagai antiinflamasi lokal pada penyakit periodontal", Skripsi,

- S. Farm, FKIK, Farmasi, Universitas UIN Syarif Hidayatullah, Jakarta, Indonesia.
- Gohel, M.C., Sharma, R., Soniwala, M.M. 2007, Development of Taste Masked Film of Valdecoxib for Oral Use. *Ind j Pharm Sci*, **69(2)**: 320-323.
- Gorman M.A. and Bowman C. (1993). Position of the American Dietetic Association: Health implications of dietary fiber. *J Am Dietetic Assoc*, **93(12)**: 1446-1447.
- Haeria, H., & Andi, T. U. (2016). Penentuan Kadar Flavonoid Total dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Bidara (*Ziziphus spina-christi* L.). *Journal of Pharmaceutical and Medicinal Science (1)*, 57-61.
- Harborne JB. 1996. Metode fitokimia penuntun cara modern menganalisis tumbuhan. Edisi 3, Penerbit ITB, Bnadung.
- Harborne, J.B., (1987), *Metode Fitokimia*, Edisi ke dua, ITB, Bandung.
- Harmita, dan Radji, 2008. Buku Ajar Analisis Hayati, Edisi 3. Jakarta.
- Hasnah & Nasril. (2009). Efektifitas Buah Mengkudu (*Morinda Citrifolia* L.) Terhadap Mortalitas *Plutella xylostella* L. Pada Tanaman Sawi. *Jurnal Floratek* **4**:29-40.
- <http://1.bp.blogspot.com/PPuKdHNuvIQ/Tfj3p3HB9EI/AAAAAAAAAWw/M68jdBrY2j4/s1600/morinda+pohon.jpg>, diakses pada tanggal 5 oktober 2021.
- <https://images.app.goo.gl/RAQ3xNrjDyqdnPXV8>, diakses pada tanggal 5 Oktober 2021.
- Ikeda R, Wada M, Nishigaki T, Nakashima K. (2009). Quantification of coumarin derivatives in Noni (*Morinda citrifolia*) and their contribution of quenching effect on reactive oxygen species. *Food Chemistry*, **113(4)**: 1169– 1172.
- Jyoti A, Gurpreet S, Seema S, Rana A.C. (2011), Fast Dissolving Films: A Novel Approach To Oral Drug Delivery, *IRJP*, **12(12)**: 69-74.
- Kaul, M., Verma, S., Rawat, A. & Saini, S. 2011, An overview on buccal drug delivery system, *IJPSR*, **2(6)**:1303-1321.
- Keshari, A., Sharma, P., & Parvez, D. (2014). Fast Dissolving Oral Film: A Novel and Innovative Drug Delivery system. *International Journal of Advances in Scientific Research*, **5(3)**: 92-95.
- Krisna, D.D.A. (2011). Pengaruh regelatinasi dan modifikasi hidrotermal terhadap sifat fisik pada pembuatan edible film dari pati kacang merah (*Vigna angularis* sp.), Tesis, M.T, Teknik Kimia, Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia.

- Kulkarni AS, Deokule HA, Mane MS and Ghadge DM. (2010). Exploration of different polymers for use in the formulation of oral fast dissolving strips. *JCPR*, **2(1)**: 33-35
- Lakshmi, P.K., Lavanya, D. & Ali, M.M.H. (2014), Effect of synthetic super disintegrants and natural polymers in the preparation of donepezil hydrochloride fast disintegration films, *ICPJ*, **3(3)**: 243-246
- Lindriati, T. & Arbiantara, H. 2011, Penegmbangan proses compression molding dalam pembuatan edible film dari tepung koro pedang (*Canavalia ensiformis L.*), Jurusan Teknologi dan Industri Pangan, **1**: 53-57
- Marliana S.D., Suryanti V. and Suyono, 2005, Skrining Fitokimia dan Analisis Kromatografi Lapis Tipis Komponen Kimia Buah Labu Siam (*Sechium edule Jacq.Swartz.*) dalam Ekstrak Etanol, *Biofarmasi*, **3 (1)**, 26–31.
- Marques, M.R.C., Loebenberg, R. & Almukainzi, M. 2011, Simulated biological fluids with possible application in dissolution testing, *Dissolution Technologies*, **1**:15-28.
- Montgomery, D.C. 2001. *Design and Analysis of Experimental*. 9th edition. John Wiley & Sons Inc, New York.
- Mufidah, Zumrotul and Rifa'i, Muhaimin and Rahayu, Sri. (2013). Aktifitas imunomodulator ekstrak buah mengkudu pada mencit yg diinfeksi *Staphylococcus Aureus*. *Jurnal Veteriner*, **14 (4)**: 501-510.
- Muttaqin, B.I.A. 2019. Telaah Kajian dan Literature Review Design of Experiment (DoE). *J. adv. info*, **1(1)**:33-40.
- Nafisah,M., Tukiran., Suyanto., Nurul, Hidayati.2014, Uji Skrining Fitokimia Pada Ekstrak Heksan, Kloroform, Dan Metanol Dari Tanaman Patikan Kebo (*Euphorbia hirta*), Jurusan FMIPA, *Prosiding Seminar Nasional Kimia Surabaya, 20 September2014*, Universitas Negeri Surabaya, 279-286
- Nagendrakumar, D., Keshavshetti, G.G., Mogale, P., Swami, S. & Swami, H. (2015), Formulation and evaluation of fast dissolving oral films of metoprolol sccinate, *IJEAS*, **6(4)**: 28-38.
- Nair AB, Kumria R, Harsha S (2013). In vitro techniques to evaluate buccal films. *J Control Release* 166:10–21
- Nuraini Ekawati, Ediati, dan Sri Mulyani. (2017). Efek Fraksi Non n-hexan Buah Mengkudu (*Morinda citrifoliaL.*) terhadap Aktivitas Alanin Amonotransferase, Kadar Kreatinin dan Rasio Sel TCD4+/TCD8+ Pada Tikus Betina yang Diinduksi Isoniazid, **2(2)**: 120-129.
- 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.

- Pallavi, K. & Pallavi, T. (2017). Formulation and Evaluation Of FAST Dissolving Films Of Eletriptan Hydrobromide. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, **9(2)**: 59-63.
- 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.
- Pandey, G.S., Ratendra. K., Sharma. R., Singh. Y and, Teotia, U.V.S. (2013). Development and Optimization of Oral Fast Dissolving Film of Salbutamol Sulphate by Design of Experiment, *Am.J. PharmTech Res*, **3(4)**: 407-423.
- Paramita DZ, Wahyudi MT. (2011). Antibacteri effect of green tea (*Camellia sinensis*) to *Staphylococcus aureus* in vitro. *Jurnal Medika Planta*, **1(3)**: 67-74.
- Parikh, A., Siddharth A. & Kirtesh, R. 2014, A Review on Applications of Maltodextrin in Pharmaceutical Industry, *IJPBS*, **4(4)**: 67-74.
- Parwati Ni Kadek Fina, Napitupulu Merry, M. Diah Anang Wahid. (2014). Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Binahong (*Anredera Cordifolia* (Tenore) Steenis) dengan 1,1-detil-2-pikrilhidrazil (DPPH) Menggunakan Spektrofotometri UV-Vis. *J. Akad. Kim*, **3(4)**: 206-213.
- Patel, A.R., Prajapati, D.S., and Raval, J.A. (2010). Fast dissolving films (FDFs) As A Newer Venture in Fast Dissolving Dosage Forms. *IJDDR*, **2 (2)**: 232-246.
- Patil, P. & Shrivastava, S.K. (2012). Fast dissolving oral film : An innovative drug delivery system. *IJSR*, **3(7)**: 2088-2093.
- Patil, P. & Shrivastava, S.K. 2014, Formulation evaluation and optimization of fast dissolving oral film of selective antihypertensive drug, *WJPPS*, **3(8)**:996-1060.
- Pawlus, A. D., & Kinghorn, A. D. (2007). Review of the ethnobotany, chemistry, biological activity and safety of the botanical dietary supplement *Morinda citrifolia* (noni). *JPP*. **59(12)**: 1587-1609.
- Permatasari, F., Mardianto, M., & Fithri, N. A. (2017). *Formulasi fast dissolving film amlodipin besilat serta optimasi komposisi HPMC-E5 dan maltodekstrin 93 dengan desain faktorial* (Doctoral dissertation, Sriwijaya University)
- Preis M, Pein M, Breitkreutz. (2012), Development of a Taste - Masked Orodispersible Film Containing Dimenhydrinate. *Pharmaceutics*, **4(4)**: 551-562.
- Purnamasari, S. D. 2012, 'Formulasi dan Uji Penetrasi Natrium Diklofenak dalam Emulsi dan Mikroemulsi Menggunakan Virgin coconut oil (VCO) Sebagai

Fase Minyak', Skripsi, S. Farm., Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.

- Putri AN, Fitriah R. (2019), Formulation and Optimization of Bisoprolol Fumarate Orally Fast Dissolving Film with Combination of HPMC E15 and Maltodextrin as Matrix Polymers. *IJPST*, **1(1)**: 42-51.
- Radojkovic, M., Zekovic, Z., Jokic, S., and Vidovic, S. (2012). Determination of optimum extraction parameters of mulberry leaves using Response Surface Methodology (RSM). *Romanian Biotechnological Letters*, **17(3)**: 7295–7308.
- Rajini, B., Pravin, P., Sushil, K., Sandeep, A. (2013). Orally Dissolving Strips A New Approach To Oral Drug Delivery System. *Int J Pharm Investing*, **3(2)**: 67-76.
- 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 Plackett-Burman and response surface methodological approaches, *Bioresour Technol*, **99(7)**: 2242-2249.
- Ria, JH., dan djumidi. 2000. Inventaris Tanaman Obat (I) Jilid 1. Jakarta: Departemen Kesehatan dan Kesejahteraan Sosial Republik Indonesia Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J. & Quinn, M.E. (eds). 2009. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition, *Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association*, Washington DC, USA.
- Sani S, Nanda A, Hooda M, Komal. 2011. Fast dissolving films (FDF): Innovative drug delivery system. *Pharmacologyonline*. Vol 2: 919-28.
- Satyanarayana, T. & Johri, Bhavdish. (eds). 2012. Microorganisms in Sustainable Agriculture and Biotechnology. *Springer Science+Business Media*.
- Shin SY, Woo Y, Hyun J, Yong Y, Koh D, Lee YH, Lim Y. (2011). Relationship between the structures of flavonoids and their NF- κ B-dependent transcriptional activities. *Bioorg Med Chem Lett*, **21(20)**: 6036-6041.
- Siddiqui, M.H.N., Ganma, G. & Pramod, K.S. (2011). A short review on a novel: Approach in oral fast dissolving drug delivery system and their patents. *Advances in Biological Research* **5(6)**: 291-303.
- Siompul Afedro Johan Wahyu Sagita, Zubaidah Elok. (2017). Sifat Fisik Edible Film Kolang Kaling. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*, **5(1)**: 13-25.
- Sogandi, Nilasari Putu. (2019). Identifikasi Senyawa Aktif Ekstrak Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dan Potensinya sebagai Inhibitor Karies Gigi. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, **9(2)**: 73-81.
- Solomon, 1999. *The Noni Phenomenon*. Direct Source Publishing, Utah.

- Subash, V.K., Basani, G., Guru, S., Madhusudan, R. (2010). Overview on Fast Dissolving Films. *Int J Pharmacy and Pharm Sci*, **2(3)**: 29-33.
- Telford, J. K. 2007. A Brief Introduction to Design of Experiments, Johns Hopkins APL Technical Digest, **27(3)**:232.
- Thakur, N., Bansal, M., Sharma, N., Yadav, G. & Khare, P. (2013). Overview a novel approach of fast dissolving films and their patents. *ABR*, **7(2)**: 50- 58.
- Vaghasiya, Jitendra & Datani, & K, Nandkumar & S, Malaviya & N, Jivani. (2010). Comparative Evaluation of Alcoholic and Aqueous Extracts of Ocimum Sanctum for Immunomodulatory Activity. *International Journal of Pharmaceutical and Biological Research*, **1(1)**: 25-29.
- Wang MY, West BJ, Jensen CJ, Nowicki D, Anderson G, Chen X, et al. 2002. *Morinda citrifolia* (noni): a literature review and recent advances in Noni research. *Acta Pharmacologica Sinica*, **23(12)**: 1127- 41.
- Wijesekera, ROB, (1991). *The Medicinal Plant Industry*. Washington DC.
- Winarti, C. (2005). Peluang pengembangan minuman fungsional dari buah Mengkudu (*Morinda Citrifolia* L). *Jurnal Litbang Pertanian*, **24(4)**: 149-150.
- Yan, J. J., Li, Z., Zhang, J. F., & Qiao, C. S. (2012). Preparation and properties of pullulan composite films. *In Advanced Materials Research*, **476**: 2100-2104.
- Zhang, H., Zhang, J., Streisand, J., B. (2002). Oral Mucosal Drug Delivery: Clinical Pharmacokinetics and Therapeutic Applications. *Clin Pharmacokinet*, **41(9)**: 661-680.