

**PENGARUH KECEPATAN *ULTRA TURRAX*[®] TERHADAP
KARAKTER SUBMIKRO PARTIKEL *POLY (LACTIC CO-
GLYCOLIC ACID)* PEMBAWA RIFAMPISIN DENGAN
*POLYVINYL ALCOHOL***

SKRIPSI

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



Oleh:

MOCHAMAD ARIEF AKBAR

08111006036

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2017**

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah : Pengaruh Kecepatan *Ultra Turrax*[®] terhadap Karakter Submikro Partikel *Poly (Lactic Co- Glycolic Acid)* Pembawa Rifampisin dengan *Polyvinyl Alcohol*

Nama Mahasiswa : Mochamad Arief Akbar

NIM : 08111006036

Jurusan : FARMASI


Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil Penelitian di Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 12 Januari 2017 dan telah diperbaiki, diperiksa, serta disetujui sesuai masukan yang diberikan.

Indralaya, 3 Maret 2017

Pembimbing :

1. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002
2. Dr. Budi Untari, M.Si., Apt
NIP. 195810261987032002.


()

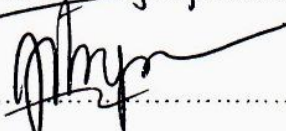
()

Pembahas :

1. Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt.
NIP. 198803252015042002
2. Annisa Amriani, M.Farm., Apt.
NIP. 198412292015107201
3. Fitriya, M.Si., Ap .
NIP. 19721210199012001

()

()

()

Mengetahui,
Ketua Program Studi Farmasi
FMIPA Universitas Sriwijaya



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

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : Pengaruh Kecepatan *Ultra Turrax*^{*} terhadap Karakter Submikro Partikel *Poly (Lactic Co- Glycolic Acid)* Pembawa Rifampisin dengan *Polyvinyl Alcohol*

Nama Mahasiswa : Mochamad Arief Akbar

NIM : 08111006036


Program Studi : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 29 Maret 2017 dan telah diperbaiki, diperiksa, serta disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 30 Maret 2017


Ketua :

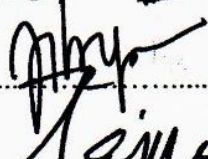
1. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002


()

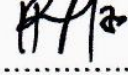
Pembahas :

1. Herlina, M.Kes., Apt.
NIP. 197107031998022001
2. Fitrya, M.Si., Apt.
NIP. 197212101999032001
3. Najma Annuria Fithri, M.Sc., Apt.
NIP. 198803252015042002
4. Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt.
NIP. 198711272015107201

()

()

()

()

Mengetahui

Ketua Program Studi Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI

()

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



HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Mochamad Arief Akbar

NIM : 08111006036

Fakultas/Program Studi : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/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 yang 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, 3 Maret 2017

Penulis,



Mochamad Arief Akbar

NIM. 08111006036

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

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

Nama Mahasiswa : Mochamad Arief Akbar
NIM : 08111006036
Fakultas/Program Studi : 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: “Pengaruh Kecepatan Ultra Turrax[®] terhadap Karakter Submikro Partikel *Poly(Lactic-co-Glycolic Acid)* Pembawa Rifampisin dengan *Polyvinyl Alcohol*” 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, 3 Maret 2017
Penulis,

Mochamad Arief Akbar
NIM. 08111006036

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

*"Dan perumpamaan-perumpamaan ini Kami buat untuk manusia;
dan tiada yang memahaminya kecuali orang-orang yang berilmu."
(Q.S. Al-Ankabut ayat 29)*

***"..Allah akan meninggikan (derajat) orang-orang yang beriman
diantaramu dan orang-orang yang diberi ilmu pengetahuan
beberapa derajat. Dan Allah Maha Mengetahui,
apa yang kamu kerjakan." (Q.S. Al- Mujâdilah ayat 11)***

***"Jadilah sekeras batu karang yang memecah ombak, fokus dan
tersenyumlah tuk raih cerahnya masa depan."
(Penulis)***

Skripsi ini akan saya persembahkan untuk Allah SWT, Kedua Orang Tua,
Keluarga Besar Nawawi Aziz, rekan-rekan sejawat farmasi, serta teman
hidup saya kelak.

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT, Tuhan Semesta Alam yang atas izin-Nyalah penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Pengaruh Kecepatan Ultra Turrax® terhadap Karakter Submikro Partikel *Poly(Lactico-Glycolic Acid)* Pembawa Rifampisin dengan *Polyvinyl Alcohol*”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat mendapatkan gelar Sarjana Farmasi di program studi Farmasi pada Fakultas MIPA Universitas Sriwijaya. Selain itu, skripsi ini ditulis untuk memberikan informasi mengenai potensi teknologi nanopartikel sebagai penerapan obat-obatan tertarget masa depan.

Penulis menyadari bahwa dalam penelitian maupun penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Papa Ir. H. Yansari., MM. dan Mama Ir. Hj. Erwina yang selalu memberikan sepenuhnya kasih sayang, doa, dukungan moral serta materil. Adik-adikku Suci Widya Primadhani, S.Ked., Nadya Nurmadina Ramadhanti, Muhammad Daffa Massimilliano, Sabrina Anandita tersayang yang telah memberikan semangat dan bantuan dalam menyelesaikan penelitian ini.
2. Bapak Prof. Ir. H. Anis Saggaff, MSCE., selaku Rektor Universitas Sriwijaya.
3. Bapak Drs. Muhammad Irfan, M.T., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam.
4. Bapak Dr. rer nat. Mardiyanto, M.Si., Apt., selaku Ketua Program studi farmasi dan pembimbing I yang selalu mendukung dari awal penelitian hingga selesai. Terima kasih atas waktu, tenaga, ilmu, nasehat serta bimbingannya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.
5. Ibu Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt., selaku pembimbing II yang tanpa dukungannya penulis akan kesulitan dalam mengerjakan skripsi ini dari awal hingga selesai. Terima kasih atas ilmu ,nasehat serta bimbingannya.
6. Ibu Herlina, M.Kes., Apt., selaku pembimbing akademik yang juga selalu mendukung saat proses perkuliahan berlangsung serta pemberi motivasi setiap awal dan akhir semester berlangsung.

7. Ibu Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt., Bapak Shaum Shiyan, M.Sc., Apt., Ibu Annisa Amriani, M.Farm., Apt., Ibu Fitriya, M.Si., Apt., sebagai dosen pembahas yang telah banyak memerikan masukan dan saran dalam penyusunan skripsi ini.
8. Seluruh dosen program studi Farmasi Universitas Sriwijaya yang telah memberikan pelajaran, masukan, dan bantuan dalam perkuliahan baik dalam lingkungan maupun di luar lingkungan kampus.
9. Seluruh staf (Kak Ria, Kak Adi, dan Kak Erwin) dan analis laboratorium Program Studi Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah memberikan bantuan sehingga penulis dapat menyelesaikan studi dan penelitian dengan lancar.
10. Analis Laboratorium Nanopartikel Universitas Islam Indonesia, teman-teman asisten Laboratorium Nanopartikel Universitas Islam Indonesia (Fahmi, Benni, Fajri, Cita, dan Suci) atas dukungannya penulis dapat mengerjakan penelitian dengan baik.
11. Sahabat semakan, seminum, dan setidurku para Serigala “Layound Kepok” (Okta Jeme, Yudis, Alek, Wak Edi, Said Unto, Redho Pak Pol) yang telah memberikan kisah pertemanan yang saling untung menguntungkan, dukung mendukung, serta teima kasih atas kenangan terindah dari awal orientasi mahasiswa hingga penulis menyelesaikan skripsi.
12. Sahabat-sahabatku “Keluarga Cemara” (Dero, Gita Z, Herpi, Alek, Jaka, Sophie, Dinda, Wiwit, Wenny, Amah, Yuk Mina, Odon, Adel). Terima kasih atas kisah takterlupakan, dukungan, semangat, dan bantuan selama perkuliahan dari awal hingga selesai.
13. Teman-teman sekaligus keluarga kecil di Indralaya “Gelayours” (Ola, Ario, Wak Yadin, Thio, Yasin, Pabel, Adik, Lail, Hanum, Mba Bunga, Fera, Anggi, Mput, Niak, Elv, Idan, Chay) Terima kasih atas kenangan indah yang diberikan serta dukungan semangat dan motivasi dalam menyelesaikan skripsi ini.
14. Seorang sahabat, teman, pengingat, adik, serta pendukung dari segala sisi (Fabiola Palasintia Permata). Terima Kasih atas dukungan serta semanganya selama dalam mendapatkan gelar sarjana farmasi ini.

15. Teman-teman “Teknologi Farmasi 2015” (Okta Jeme, Yudis, Alek, Wak Edi, Said Unto, Jaka, Gita Z, Aprik, Amah, Via, Beri). Terima kasih atas bantuan dan dukungannya dalam menyelesaikan Skripsi ini.
16. Teman-teman “Tim Nano Jogja” (Randi, Yasin, Indah). Terima kasih karena berkat kalian penulis dapat menyelesaikan penelitian di Yogyakarta hingga ke Palembang.
17. Teman-teman “MRCL dan Clan DcK” (Okta Jeme, Yudis, Alek, Wak Edi, Aprik, Adnan, Agus, Ario, Iman, Imam, Wendy, Irpan, Ivan, Wak Yadin, Fithri, Qori, Rachman, Yasin, Peje, Thio GJ, Thio, Mario, Herpi) tanpa kalian hidup hanya berwarna hitam putih.
18. Teman-teman “Bellato Cerberus dan KAPAL_SELEM” (Yudis, Wak Edi, Agus, Peje, Thio GJ, Ko Rudi, Nino, Ko Evan, Om Bro Givari, Adel, Faisal, Feby, Zein, Kebod, Rizqi, Iman, Imam, Wendy, Qori, Rachman) yang telah mengisi canda tawa dunia maya serta semangatnya dalam mengerjakan skripsi ini.
19. Teman-teman seperjuangan 2011 (Okta Jeme, Yudis, Alek, Wak Edi, Said Unto, Redho Pak Pol, Robih, Dero, Gita Z, Herpi, Alek, Jaka, Sophie, Dinda, Wiwit, Wenny, Amah, Rinda, Estik, Elda, Alif, Ria, Ahak, Via, Cintya, Debie, Della, Diny, Dudun, Dwity, Beri, Aprik, April, Cherry, Kiya, Lia, Gina, Soim, Pujik, Tri, Gita A, Iin, Meylan, Roni, Bili, Cosma, Septa, Sebu, Seju, Sheni, Silvi, Yesi, Riska, Riski Marta) atas beberapa tahun yang menyenangkan ini.
20. Adik-adik angkatan 2012, 2013, 2014, 2015 dan 2016 yang telah memberi dukungan dan semangat selama penelitian dan perkuliahan.
21. Semua pihak yang turut membantu, baik terlibat langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Wassalamualaikum wr. Wb

Inderalaya, 3 Maret 2017

Penulis,

Mochamad Arief Akbar

NIM. 08111006036

The Influence of Ultra Turrax® Speed to the Character of Submicro Particles from Poly (Lactic Co-Glycolic Acid) Loading Rifampicin with Polyvinyl Alcohol

Mochamad Arief Akbar
NIM 08111006036

ABSTRACT

Rifampicin is an antibiotic bactericide against *Mycobacterium tuberculosis* which has capability to grow in lungs macrophages during oxidative condition. The submicro particles of rifampicin has been produced to increase the stability of rifampicin from oxidative condition in lungs macrophages. Preparation of rifampicin in the form of submicro particles consisted of PLGA as polimer which are stabilized by PVA using emulsion solvent evaporation method. Formulation submicro particles of rifampicin, PLGA, PVA, and ethyl acetate using ultra turrax® speed variation at 13000 rpm, 14000 rpm, and 15000 produce an encapsulation efficiency percentage (%EE) 86.17 ± 0.65 , 78.73 ± 1.41 , and 66.8 ± 1.4 respectively. The first formula with speed 13000 rpm produced the highest EE percentage which chosen as the optimum formula. The higher value of EE percentage showed more rifampicin has been encapsulated. The result of submicro particles characterization such as diameter and particles distribution (Poly dispersity index/PDI), and zeta potential using particle size analyzer (PSA) on optimum formula 339.6 nm, 0.341, and -38.8 mV. Morphology particle of optimum formula was observed by using transmission electron microscopy (TEM) showed spheric particle and PDI value 0,72. The result of stability studies from optimum formula (F1) such as observations of turbidity and EE percentage produce less significant observations and the value of EE percentage has been changed from $87.06 \% \pm 1.02$ to be pH 5.6 were $46.16\% \pm 1.35$, pH 6 were $66.4\% \pm 1.01$ and pH 7 were $74.9\% \pm 1.6$. Based of statistical analysis independent t-test generate sig. value larger than 0.05 that means the speed of ultra turrax in F1 and F2 does not affect particle size distribution of the formulas.

Keywords: Rifampicin, Submicro Particle, Ultra Turrax®, PLGA

Pengaruh Kecepatan *Ultra Turrax*[®] terhadap Karakter Submikro Partikel *Poly (Lactic Co-Glycolic Acid)* Pembawa Rifampisin dengan *Polyvinyl Alcohol*

**Mochamad Arief Akbar
NIM 08111006036**

ABSTRAK

Rifampisin merupakan antibiotik bakterisid terhadap bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang dapat tumbuh dalam kondisi oksidatif makrofag paru-paru. Partikel rifampisin dibuat agar diharapkan dapat meningkatkan stabilitas rifampisin dari kondisi oksidatif dalam makrofag paru-paru. Preparasi rifampisin dalam bentuk submikro partikel terdiri dari polimer PLGA yang distabilkan oleh PVA menggunakan metode emulsi penguapan pelarut. Formulasi submikro partikel terdiri dari rifampisin, PLGA, PVA, dan etil asetat menggunakan variasi kecepatan ultra turak sebesar 13.000, 14.000 dan 15.000 rpm pada ketiga formula menghasilkan persen efisiensi enkapsulasi (%EE) masing-masing sebesar $86,17 \pm 0,65$; $78,73 \pm 1,41$; dan $66,8 \pm 1,4$. Formula pertama dengan kecepatan 13.000 rpm menghasilkan persen EE yang paling besar yang merupakan formula optimum. Semakin tinggi nilai persen EE makin banyak zat aktif rifampisin yang terenkapsulasi. Karakterisasi submikro partikel seperti diameter dan distribusi partikel (*Poly Dispersity Index/PDI*), serta potensial zeta menggunakan alat *particle size analyzer* (PSA) pada formula optimum adalah 339,6 nm, 0,341, dan -38,8 mV. Morfologi partikel formula optimum diamati dengan menggunakan alat *transmission electron microscope* (TEM) menunjukkan partikel berbentuk bulat dan memiliki nilai PDI sebesar 0,72. Hasil uji stabilitas partikel pada formula optimal (F1) berupa pengamatan kekeruhan dan %efisiensi enkapsulasi (%EE) menghasilkan pengamatan yang kurang signifikan dan terjadi perubahan nilai %EE di mana nilai %EE sebelum dilakukan perlakuan pH sebesar $87,06 \% \pm 1,02$ serta Nilai %EE setelah perlakuan pH 5,6 sebesar $46,16\% \pm 1,35$ pH 6 sebesar $66,4\% \pm 1,01$ dan pH 7 sebesar $74,9\% \pm 1,6$. Hasil analisis statistika menggunakan *independent t-test* menghasilkan nilai $>0,05$ menunjukkan pengaruh kecepatan ultra turak yang tidak berpengaruh terhadap distribusi ukuran partikel pada F1 dan F2.

Kata Kunci: Rifampisin, Submikro Partikel, *Ultra Turrax*[®], PLGA

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERSETUJUAN SEMINAR HASIL.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH.....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRACT.....	x
ABSTRAK	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Perumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Teknologi Partikel	5
2.1.1 Sonikator	5
2.1.2 <i>Ultra Turrax</i> [®]	5
2.2 Metode Pembuatan Partikel.....	8
2.2.1 Metode Emulsi Penguapan Pelarut (<i>Emulsion Solvent Evaporation</i>).....	8
2.2.2 Emulsi Ganda dan Penguapan (<i>Double Emulsion and Evaporation</i>).....	9
2.2.3 Perpindahan Pelarut/Presipitasi (<i>Solvent Displacement/Precipitation</i>).....	9
2.3 Bahan Pembuat Partikel.....	10
2.3.1 <i>Poly Lactic Co-glycolic Acid</i> (PLGA)	11
2.3.2 <i>Poly Vinyl Alcohol</i> (PVA).....	14
2.4 Evaluasi dan Karakterisasi Partikel	16
2.4.1 <i>Transmission Electron Microscopy</i> (TEM)	16
2.4.2 Penentuan Diameter dan Distribusi Partikel	17
2.4.3 Penentuan % Efisiensi Enkapsulasi	18
2.4.4 Uji Stabilitas Partikel	19
2.5 Tuberkulosis Paru	20
2.5.1 Patogenesis, Etiologi dan Manifestasi Klinik	20
2.5.2 Bakteri <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	21
2.6 Rifampisin	22
2.6.1 Rumus Struktur	23

	2.6.2 Sifat Fisikokimia	23
	2.6.3 Mekanisme Kerja	24
BAB III	METODOLOGI PENELITIAN	25
	3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	25
	3.2 Alat dan Bahan	25
	3.2.1 Alat	25
	3.2.2 Bahan	25
	3.3 Preparasi Bahan	26
	3.3.1 Preparasi Rifampisin	26
	3.3.2 Preparasi PLGA	26
	3.3.3 Preparasi PVA	26
	3.4 Formulasi	27
	3.5 Pembuatan Partikel	27
	3.5.1 Proses <i>Drop by Drop</i> Fase Minyak ke Fase Air	27
	3.5.2 Proses Homogenisasi Partikel	28
	3.5.3 Proses Evaporasi	28
	3.5.4 Purifikasi Partikel	28
	3.6 Evaluasi dan Karakterisasi Partikel	29
	3.6.1 Penentuan Ukuran, Distribusi Ukuran Partikel, dan Poten -sial Zeta	29
	3.6.2 Penentuan Morfologi Partikel	29
	3.6.3 Penentuan % Efisiensi Enkapsulasi Partikel	29
	3.6.4 Uji Stabilitas Partikel	30
	3.7 Analisis Data	30
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	31
	4.1 Preparasi Bahan	31
	4.2 Pembuatan Partikel	32
	4.3 Purifikasi Partikel dan Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi	35
	4.4 Karakterisasi dan Evaluasi Partikel	37
	4.4.1 Karakterisasi Menggunakan PSA	37
	4.4.2 Karakterisasi Menggunakan TEM	44
	4.4.3 Uji Stabilitas Partikel	47
	4.5 Analisis Data	49
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN	52
	5.1 Kesimpulan	52
	5.2 Saran	53
	DAFTAR PUSTAKA	54
	LAMPIRAN	60

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Formulasi rifampisin	26
Tabel 2. % EE kumulatif \pm SD	35
Tabel 3. Ukuran partikel \pm SD	37
Tabel 4. % EE kumulatif \pm SD uji stabilitas partikel	44
Tabel 5. Kurva kalibrasi	70
Tabel 6. % EE	71
Tabel 7. Perhitungan % EE	71
Tabel 8. % EE uji stabilitas partikel berdasarkan pH	72
Tabel 9. Perhitungan % EE uji stabilitas partikel	72
Tabel 10. Hasil pengukuran PSA F1	74
Tabel 11. Hasil pengukuran PSA F2	75
Tabel 12. Hasil pengukuran TEM F1	77

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Prinsip kerja <i>ultra turrax</i> [®]	5
Gambar 2. Mekanisme <i>the mixing head</i> dalam <i>ultra turrax</i> [®]	6
Gambar 3. Sistem <i>rotor-stator ultra turrax</i> [®]	6
Gambar 4. <i>Poly lacticco glycolic acid</i>	10
Gambar 5. Reaksi degradasi PLGA	12
Gambar 6. <i>Polyvinyl alcohol</i>	12
Gambar 7. Prinsip kerja <i>transmission electron microscopy</i>	15
Gambar 8. Prinsip kerja <i>dynamic light scattering</i>	16
Gambar 9. Struktur rifampisin	20
Gambar 10. Grafik pengukuran partikel PSA F1 dan F2	35
Gambar 11. Grafik pengukuran distribusi ukuran partikel PSA F1 dan F2	37
Gambar 12. Grafik hasil pengukuran potensial zeta pada F1	40
Gambar 13. Hasil TEM pengujian sampel F1	41
Gambar 14. Grafik ukuran partikel TEM F1	42
Gambar 15. Hasil preparasi zat aktif rifampisin	64
Gambar 16. Hasil preparasi PLGA	64
Gambar 17. Hasil preparasi PVA	64
Gambar 18. Partikel rifampisin dalam bentuk emulsi	65
Gambar 19. Alat homogenisasi IKA <i>ultra turrax</i> [®] T 25	65
Gambar 20. Hasil proses homogenisasi dengan pengenceran	66
Gambar 21. Proses evaporasi submikro partikel rifampisin	66
Gambar 22. Panjang gelombang maksimum rifampisin	67
Gambar 23. Kurva kalibrasi rifampisin	68
Gambar 24. Hasil pengolahan gambar TEM dengan <i>ImageJ</i> [®]	74
Gambar 25. Pemilihan partikel TEM dengan <i>ImageJ</i> [®]	74

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema kerja umum	52
Lampiran 2. Preparasi dispersi rifampisin	53
Lampiran 3. Preparasi PLGA	54
Lampiran 4. Preparasi PVA	55
Lampiran 5. Formulasi submikro partikel rifampisin	56
Lampiran 6. Purifikasi submikro partikel rifampisin	58
Lampiran 7. Karakterisasi dan evaluasi submikro partikel rifampisin	59
Lampiran 8. Hasil preparasi bahan.....	64
Lampiran 9. Pembuatan partikel	65
Lampiran 10. Pengukuran panjang gelombang maksimum	67
Lampiran 11. Kurva kalibrasi rifampisin	68
Lampiran 12. %EE	69
Lampiran 13. Hasil pengujian stabilitas partikel.....	70
Lampiran 14. Sertifikat pengukuran menggunakan PSA pada F1, F2, dan F3.....	71
Lampiran 15. Hasil pengukuran PSA.....	72
Lampiran 16. Hasil pengukuran gambar TEM dengan program <i>imageJ</i> [®]	74
Lampiran 17. Hasil TEM	75
Lampiran 18. Hasil pengolahan data SPSS pada uji distribusi partikel.....	81
Lampiran 19. Lembar informasi produk rifampisin sigma-aldrich.....	82
Lampiran 20. Menginterpretasi grafik PSA	89

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sistem penghantaran obat telah berkembang berupa partikel, formulasi partikel tidak hanya bertujuan untuk membentuk atau menyelubungi suatu partikel akan tetapi juga memiliki tujuan untuk mendapatkan ukuran dan keseragaman partikel (*poly dispersity index*). Hal tersebut dapat direalisasikan dengan menggunakan alat homogenisasi. Berbagai alat homogenisasi partikel dewasa ini belum efektif dalam penggunaannya. Alat homogenisasi yang sering digunakan yaitu *ultra turrax*[®].

Alat homogenisasi *ultra turrax*[®] digunakan untuk menyeragamkan suatu partikel. Selain untuk menyeragamkan ukuran partikel, alat ini juga dapat digunakan dalam proses memperkecil ukuran partikel. Prinsip kerja alat ini ialah dengan memberikan gesekan antara partikel menggunakan sistem *rotor-stator*. Kecepatan rotasi dari *rotor* yang tinggi, membuat suatu media secara langsung tertarik ke arah sumbu poros lalu menyebar keluar sumbu poros melalui slot *rotor* dalam *stator*. Selanjutnya didapatkan partikel yang lebih kecil dan lebih seragam dari segi bentuk maupun ukuran (IKA, 2015).

Alat pendispersi dengan kecepatan tinggi yaitu *ultra turrax*[®] dapat digunakan untuk cairan bervolume 1 mL hingga 2000 mL (air). Keunggulan alat ini yaitu memiliki pilihan kecepatan yang berkisar antara 3000 rpm (*rate per minute*) hingga 25.000 rpm yang memungkinkan pengguna untuk bekerja pada kecepatan putaran tinggi (IKA, 2015). Kecepatan alat dioptimalisasi untuk mendapatkan ukuran

partikel yang lebih seragam. Jika partikel yang didapat lebih seragam, maka sistem penghantaran obat akan semakin tepat sasaran.

Alat homogenisasi dengan kecepatan tinggi digunakan untuk memperkecil ukuran suatu partikel. Ukuran partikel berpengaruh terhadap jumlah partikel yang akan diuptake dalam sel tubuh manusia. Menurut Hafsy (2016), telah dilakukan pembuatan submikro partikel menggunakan zat aktif rifampisin. Penelitian tersebut memvariasikan *stabilizer* PVA, lalu formula terbaik dengan penggunaan PVA sebesar 50 mg menghasilkan ukuran partikel $417,8 \pm 534,9$ nm, %EE $85,28 \pm 2,42$ serta menghasilkan keseragaman partikel 87,73 %. Untuk mendapatkan partikel rifampisin yang berukuran lebih kecil dan lebih stabil, maka perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan PVA 50 mg lalu divariasikan kecepatan alat homogenisasinya serta dilakukan pengujian stabilitas berdasarkan pH pada submikro partikel rifampisin tersebut.

Rifampisin sangat aktif untuk menghambat pertumbuhan bakteri TB (*Mycobacterium tuberculosis*), daya anti bakteri dari rifampisin terjadi melalui hambatan sintesis RNA melalui ikatan pada RNA polimerase bakteri. Infeksi tuberkulosis ditularkan melalui droplet (cairan berisi bakteri) yang mengandung basil tersebut yang bergantung pada berapa banyak tuberkel yang diinhalasi (Welin, 2011; Ah-See *et al.*, 2013). Rifampisin dalam ukuran kecil dapat dengan mudah difagositosis oleh makrofag yang memiliki ukuran lebih besar. Partikel rifampisin yang berukuran lebih kecil maka akan lebih stabil di dalam makrofag. Maka infeksi dari bakteri *Mycobactericum tuberculosis* dapat diatasi dengan teknologi partikel.

Berdasarkan informasi di atas, maka peneliti berkeinginan untuk meneliti lebih lanjut tentang pengembangan bentuk sediaan teknologi partikel menggunakan

sistem pembawa obat berpolimer. Polimer yang digunakan ialah PLGA (*Poly Lactic co-Glycolic acid*), polimer ini digunakan untuk menyelubungi rifampisin.

Penelitian ini akan melihat pengaruh kecepatan *ultra turrax*[®] untuk diketahui kecepatan mana yang paling optimal digunakan untuk menghomogenisasikan ukuran partikel. Untuk mengetahui bentuk partikel digunakan *transmission electron microscopy* (TEM) (Bootz *et al.*, 2003). Untuk mengetahui ukuran dan potensial zeta partikel digunakan alat *Particle Size Analyzer* (PSA) dengan metode *Dynamic Light Scattering* (DLS), analisis lain yang dilakukan ialah analisis stabilitas partikel dan analisis penentuan % efisiensi enkapsulasi yang akan sangat berpengaruh dalam meningkatkan kinerja zat aktif rifampisin menjadi lebih efektif.

1.2 Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, terdapat beberapa rumusan masalah antara lain :

1. Bagaimana pengaruh variasi kecepatan *ultra turrax*[®] terhadap % efisiensi enkapsulasi partikel yang dihasilkan?
2. Bagaimana pengaruh variasi kecepatan *ultra turrax*[®] terhadap ukuran partikel, PDI, dan potensial zeta yang dihasilkan?
3. Bagaimana pengaruh variasi kecepatan *ultra turrax*[®] terhadap morfologi partikel yang dihasilkan?
4. Bagaimana pengaruh variasi pH terhadap stabilitas submikro partikel rifampisin yang dihasilkan?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah untuk :

1. Mengetahui pengaruh variasi kecepatan *ultra turrax*[®] terhadap % efisiensi enkapsulasi partikel yang dihasilkan.
2. Mengetahui pengaruh variasi kecepatan *ultra turrax*[®] terhadap ukuran partikel, PDI, dan potensial zeta yang dihasilkan.
3. Mengetahui pengaruh variasi kecepatan *ultra turrax*[®] terhadap morfologi partikel yang dihasilkan.
4. Mengetahui pengaruh pH terhadap stabilitas submikro partikel rifampisin yang dihasilkan.

1.4 Manfaat Penelitian

Mengetahui pengaruh kecepatan *ultra turrax*[®] sebagai alat homogenisasi terhadap ukuran, bentuk, morfologi, dan potensial zeta partikel yang dihasilkan, dan mengetahui pengaruh pH terhadap stabilitas submikro partikel rifampisin. Metode pembuatan submikro partikel rifampisin ini dapat diaplikasikan untuk penggunaan rifampisin yang lebih berefek dari pada sediaan umumnya serta akan membantu pengembangan formulasi submikro partikel rifampisin.

DAFTAR PUSTAKA

- Acros Organics. 2005, *Material Safety Data Sheet*, diakses pada tanggal 13 Agustus 2016, <[http://www.clayton.edu/portals/690/chemistry/inventory/MSDS%20poly\(vinyl%20alcohol\).pdf](http://www.clayton.edu/portals/690/chemistry/inventory/MSDS%20poly(vinyl%20alcohol).pdf)>.
- Ah-See, K.W., Badminton, M.N. & Bahl, A.K. 2013, British National Formulary Volume 66: *Antituberculosis drugs* hal 388. BMJ Group and Pharmaceutical Press: London, United Kingdom.
- Astete, C.E. & Sabliov, C.M. 2006, Synthesis and Characterization of PLGA Nanoparticles. *J Biomater Sci Polym*, 17 (3), 247-289.
- Bala, I., Hariharan, S. & Kumar, M.N.V.R. 2004, PLGA Nanoparticles in Drug Delivery: *The State of the Art*. Department of Pharmaceutics NIPER, Punjab, India.
- Banaszek. 2009, *Ultra High Shear Mixing Technologi*, diakses tanggal 7 Februari 2016, <<http://www.mixers.com/whitepapers/Ultra%20High%20Shear%20Mixing%20Technology%2008242007.pdf>>.
- Beauregard, K.E., Lee, K.D., Collier, R.J. & Swanson, J.A. 1997, pH-dependent Perforation of Macrophage Phagosomes by Listeriolysin O from *Listeria monocytogenes*, *J Exp Med*, **186**(7):1159-1163.
- Benoit, K. 2011, Linear Regression Models with Logarithmic Transformations. Methodology Institute, London School of Economics, London, United Kingdom
- Bootz, A., Vogel, V., Schubert, D. & Kreuter, J. 2003, Comparison of Scanning Electron Microscopy, Dynamic Light Scattering and Analytical Ultracentrifugation for the Sizing of Poly(Butyl Cyanoacrylate) Nanoparticles. *European Journal of Pharmaceutic and Biopharmaceutics*, 57, 369-375.
- Chithrani, D.B. 2011, Optimization of bio-nano interface using gold nanostructures as a model nanoparticle system, *Insciencas Journal*, **1**(3): 115-135.
- Darmawan, D. 2007, 'Pengembangan Awal Sistem Pembawa Obat Polimerik berbasis Nanopartikel'. *Skripsi*, S.Farm., Farmasi, Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung, Bandung, Indonesia.
- Delmifiana, B. & Astuti. 2013, Pengaruh Sonikasi Terhadap Struktur dan Morfologi Nanopartikel Magnetik Yang Disintesis dengan Metode Kopresipitasi. *Jurnal Fisika Unand*.

- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995, *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2007, *Penanggulangan tuberkulosis*, 2:20-34, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Drugbank. 2014, *Rifampicin*, diakses tanggal 11 Desember 2015, <<http://www.drugbank.ca/drugs/DB01045>>.
- Deviarny, C., Lucida, H. & Safni. 2012, 'Uji Stabilitas Kimia Natrium Askorbl Fosfat dalam Mikroemulsi dan Analisisnya dengan HPLC'. *Jurnal Farmasi Andalas Volume 1 (1)*.
- Edlund, U. & Albertson, A.C. 2002, Degradable polymer microspheres for controlled drug delivery, *Advances in Polymer Science*, **157**:67-112.
- Gentile, P., Chino, V., Carmagnola, I. & Hatton, V.P. 2014, An overview of poly(lactic-co-glycolic) acid (PLGA)-based biomaterials for bone tissue engineering, *Int J Mol Sci*, **15**:3640-3659.
- Goldburg, W.I. 1999, Dynamic Light Scattering, *American Journal Physics*. **67(12)**, 1152-1160.
- Gomez-Curet, I. 2012, *Nanoparticle Fabrication and Characterization for Biomedical Research Applications*. USA: Thermo Scientific Nanodrop Product.
- Gunawan, S.G., Nafrialdi, R.S. & Elysabeth. 2009, *Farmakologi dan Terapi*. Edisi 5, 613-617, Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Gupta, R.B, 2006, *Nanoparticles Technology for Drug Delivery*, Taylor & Francis Group, New York, USA, 1-130.
- Hafsy, O. 2016, 'Preparasi dan Karakterisasi Partikel *Poly Lactic Co-Glycolic Acid* (PLGA) Pembawa Rifampisin Dengan *Poly Vinyl Alcohol* (PVA) Sebagai *Stabilizer*', *Skripsi*, S.Farm., Farmasi, FMIPA, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- Haskell, R. 2009, *Nanotechnology in Drug Discovery And Development*, Bristol: Myers Squibb, 1-8.
- Hassan, C.M. & Peppas, N.A. 2000, Structure and Applications of Poly (Vinyl Alcohol) Hydrogels Produced by Conventional Crosslinking or by Freezing/Thawing Methods, *Advance in Polymer Science*, 153.
- Hildayati, A. 2011, Efisiensi mikroenkapsulasi dan uji disolusi ibuprofen secara in vitro dengan penyalut polipaduan poli asam laktat dan polikaprolakton, FMIPA Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.

- Horiba. 2012, *A Guide Book to Particle Size Analysis*, diakses pada tanggal 20 Januari 2017, <https://www.horiba.com/fileadmin/uploads/Scientific/Documents/PSA/PSA_Guidebook.pdf>.
- IKA. 2015, *Ultra Turrax® Dispersers*, diakses pada tanggal 21 Januari 2016, <http://imlab.be/imlab_FR/ika/fragmentation.html>.
- Jahanshahi & Babaei. 2008, Protein Nanoparticle: A Unique System as Drug Delivery Vehicles. *Journal Biotechnology* **7(25)**, 4926-4934.
- Junghanns, J.U.A.H. & Muller, R.H. 2008, Nanocrystal technology, drug delivery and clinical applications, *Int J Nanomedicine*, **3(3)**:295-309.
- Kemala, T., Budianto, E. & Soegiyono, B. 2010, Preparation and characterization of microspheres based on blend of poly(lactic acid) and poly(ϵ -caprolactone) with poly(vinyl alcohol) as emulsifier, *Arb J Chem*, **5**:103-108.
- Khamar, J.C. & Patel, S.A. 2012, 'Q-Absorbance Ratio Spectrophotometric Method for the Simultaneous Estimation of Rifampicin and Piperine in their Combined Capsule Dosage', *JAPS*, **2(4)**:137-141.
- Lakshmi, P. & Kumar, G.A. 2010, Nano suspension technology: a review, *International Journal Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **2(4)**:975-1491.
- Li, M., Rouaud, O. & Poncelet, D. 2008, Microencapsulation by solvent evaporation: state of the art for process engineering approaches, *Int J Pharm* **363**:26-39.
- Majeti, N.V. & Kumar, R. 2000, 'Nano and Microparticle as Controlled Drug Delivery Devices', *J Pharm Pharmaceut Sci*, **3(2)**:234-258.
- Makadia, H.K. & Siegel, S. J. 2011, Poly Lactic Jo-Glycolic Acid (PLGA) as Biodegradable Controlled Drug Delivery Carrier. *Polymers (Basel)*, **3(3)**:1377-1397.
- Mappa, I.S., Kairupan, C. & Loho, L. 2013, Gambaran Histologi Ginjal Tikus Putih (Wistar) setelah Pemberian Rifampisin, *JeBM*, **1(1)**: 338 – 342.
- Mardiyanto. 2013, 'Investigation of nanoparticulate formulation intended for caffeine delivery into hair follicle', *Disertasi*, Dr.rer.nat., Departement of Pharmacy, Faculty of Science, Saarland University, Saarbruecken, Germany.
- Mardiyanto. 2015, 'Manufaktur Poly (Lactic Co-Glycolic Acid) (PLGA) Nanopartikel Pembawa Rifampin dengan Metode Nanopresipitasi dengan atau tanpa Poly (Vinyl-Alcohol) (PVA) sebagai Stabilizer', *Jurnal Satek IV*: 589-597

- Martien, R., Adhyatmika, F. & Sari, P.D. 2012, Perkembangan teknologi nanopartikel sebagai sistem pengantaran obat, *J Pharm*, **8**:133-139.
- Mohanraj, V.J. & Chen Y. 2006, Nanoparticles-a review, *Trop J Pharm Res*, **5(1)**: 561-573.
- Moura, M.R. & Aouada, F.A. 2008, Preparation of chitosan nanoparticles using methacrylic acid, *Journal Colloid and Interface Science*, **321(2)**:477-483.
- Murakami, H. & Kobayashi, M. 1999, Preparation of poly (DL-lactide-co-glycolide) nanoparticles by modified spontaneous emulsification solvent diffusion method, *International Journal of Pharmaceutics*, **187**, 143-152.
- Musmade, K.P. 2013, Methotrexate – Loaded Biodegradable Nanoparticles: Preparation, Characterization and Evaluation of its Cytotoxic Potential against U-343 MGa Human Neuronal Glioblastoma Cells. Manipal College of Pharmaceutical Sciences, Manipal University.
- Nuraisyah, A. 2013, ‘Optimasi Waktu Sonikasi dan Amplitudo Gelombang Ultrasonik untuk Menghasilkan Stabilitas Emulsi Santan Kelapa Terbaik’, *Skripsi*, Institut Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia.
- Osborne, J.W. 2013, *Best Practices in Data Cleaning: A Complete Guide to Everything You Need to Do Before and After Collecting Your Data*, SAGE, USA.
- Pal, S.L., Jana, U., Manna, P.K., Mohanta, G.P. & Manavalan, R. 2011, Nanoparticle: An overview of preparation and characterization, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, **1(06)**: 228-234.
- Panji, T. 2012, *Teknik Spektroskopi untuk Elusidasi Struktur Molekul*, Graha Ilmu, Yogyakarta, Indonesia.
- Perkumpulan Pemberantasan Tuberkulosis Indonesia. 2010, Penatalaksanaan TB MDR dan Strategi Dots Plus. *JTI*, **7**, 1 – 7. PPTI, Jakarta, Indonesia.
- Permadi, B. & Iswarin, S.J. 2012, *Coconut Milk's Fat Breaking by Means of Ultrasound*. International Journal of Basic & Applied Sciences IJBAS-IJENS Vol: 12 No: 01.
- Praveen, S.M. 2006, Simulation of particle agglomeration using dissipative particle dynamics, *Thesis*, Master of Science, Mechanical Engineering, Texas A&M University, USA.
- Reis, C.P., Neufeld, R.J., Ribeiro, A.J. & Veiga, F. 2006, Nanoencapsulation method for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, **2**,8-21.

- Rowe, R.C., Sheskey, P.J. & Quinn, M.E. 2009, *Handbook of pharmaceutical Excipients*, 6th Edition, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, London, UK.
- Saberi, A.H., Fang, Y. & McClements, D.J. 2013, Fabrication of vitamin e-enriched nanoemulsions: Factors affecting particle size using spontaneous emulsifications, *Journal of Colloid and Interface Science*, **391**:95-102.
- Saxena, S.K. 2004, Polyvinyl alcohol PVA, *Chem Tech Assessment*, **2**:2-4.
- Shinde, A.J. & More, H.N. 2014, Formulation, development and characterization of simvastatin nanoparticles by solvent displacement method, *Scholars Research Library*, **6(2)**: 145 – 155.
- Sigma-Aldrich. 2016, *Catalog product*, diakses pada tanggal 19 Januari 2016, <<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/pz0007?lang=en®ion=ID>>.
- Sweetman, S.C. 2009, 'Marindale 36thEd: *The Complete Drug Reference*'. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London, United Kingdom.
- Umar, F. 2005, *Pharmaceutical Care: Untuk Penyakit Tuberkulosis*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Wahyuni, S., Hardisaputro, S. dan Harjono. 2013, Sintesis nanopartikel perak menggunakan metode poliol dengan agen stabilisator polivinilalkohol (PVA), *Jurnal MIPA*, **2**:157–159.
- Washington, C. 1992, 'Particle Size Analysis In Pharmaceutics and Other Industries: *Theory and Practice*'. Ellis Horwood, London, England.
- Welin, A. 2011, '*Survival Strategies of Mycobacterium tuberculosis Inside the Human Macrophage*', *Dissertations*, Faculty of Health Sciences Linköping University. Sweden.
- Wells, B.G., Dipiro, J.T., Schwinghammer, T.L., Burns, M.A.C., Malone, P.M., Kolesar, J.M. & Rotschafer, J.C. 2009, *Pharmacotherapy principles & practice*. Mc Graw Hill Medical, New York, USA.
- Woodruff, M.A. & Hutmacher, D.W. 2010, The return of a forgotten polymer polycaprolactone in the 21st century, *Progress in Polymer Science*, **35(10)**: 1217 – 1256.
- Yadav, H.K.S. 2012, Different Techniques For Preparation Of Polymeric Nanoparticles, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, **5(3)**, 16 – 23.
- Yuan, Y., Gao, Y., Zhao, J. & Mao, L. 2008, Characterization and Stability Evaluation of β -carotene Nanoemulsions Prepared by High Pressure

Homogenization Under Various Emulsifying Conditions. *Food Res Int.* **41**:61—68.

- Zaurob, M., Elwary, S. & Turner, A. 2008, Magnetic Technique for Rapid Detection of Pathogens, *Principles of Bacterial Detection: Biosensors, Recognition Receptors, and Microsystem* (425), Springer, New York, USA.
- Zhou, S., Deng, X., Li, X., Jia, W. & Liu, L. 2004, Synthesis and characterization of biodegradable low molecular weight aliphatic polyester and their use in protein-delivery, *J App Poly Sci*, **91**: 1848–1856.
- Zolnik, B.S. & Burgess, D.J. 2007, Effect of acidic pH on PLGA microsphere degradation and release, *JCR*, **122**: 338-344.
- Zulfikar. 2008, 'Kimia Kesehatan Edisi III', Penerbit Departemen Pendidikan Nasional, Jakarta, Indonesia.
- Zyuzin, M.V., Honold, T., Romero, S.C., Kantner, K., Karg, M. & Parak, W.J. 2016, Influence of Temperature on the Colloidal Stability of Polymer-Coated Gold Nanoparticles in Cell Culture Media, *Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA*, **13**: 1723-1731.