

**PREPARASI DAN KARAKTERISASI SUBMIKRO PARTIKEL
POLY(LATIC CO-GLYCOL ACID) PEMBAWA METILPREDNISOLON
DENGAN *STABILZER POLYVINIL ALCOHOL* DAN VARIASI WAKTU
SONIKASI**

SKRIPSI

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



Oleh :

ADELLA AMALIA

08061181320024

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

2018

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : PREPARASI DAN KARAKTERISASI SUBMIKRO
PARTIKEL *POLY(LACTIC CO-GYCOL ACID)*
PEMBAWA METILPREDNISOLON DENGAN
STABILIZER POLYVINIL ALCOHOL DAN VARIASI
WAKTU SONIKASI
Nama Mahasiswa : ADELLA AMALIA
NIM : 08061181320024
Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Sriwijaya
pada tanggal 16 Maret 2018 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai
dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 23Maret 2018

Ketua :

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

()

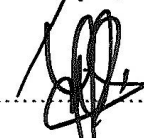
Anggota :

1. Herlina, M.Kss., Apt.
NIP. 197207031998022001
2. Laida Neti Mulyani, M.Si.
NIP. 198504262015042002
3. Najma Annuria Fithri, M.Sc., Apt.
NIP. 198803252015042002
4. Indah Solihah, M.Sc., Apt.
NIPUS. 198803082014082201

()

()

()

()

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI

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

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : PREPARASI DAN KARAKTERISASI SUBMIKRO
PARTIKEL *POLY (LACTIC CO-GLYCOL ACID)*
PEMBAWA METILPREDNISOLON DENGAN
STABILIZER POLYVINIL ALCOHOL DAN VARIASI
WAKTU SONIKASI

Nama Mahasiswa : ADELLA AMALIA

NIM : 08061181320024

Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Sriwijaya pada tanggal 13 Maret 2018 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, Maret 2018

Pembimbing :

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

NIP. 197103101998021002

(.....)

2. Annisa Amriani S., M.Farm., Apt.

NIPUS. 198412292014082201

(.....)

Pembahas :

1. Herlina, M.Kes., Apt.

NIP. 197107031998022001

(.....)

2. Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt.

NIP. 198803252015042002

(.....)

3. Yosua Maranatha Sihotang, M.Si., Apt.

NIPUS. 199009152016011201

(.....)

Mengetahui,

Ketua Jurusan 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 : Adella Amalia
NIM : 08061181320024
Fakultas/Jurusan : 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, Mei 2018

Penulis,



Adella Amalia

NIM. 08061181320024

HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

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

Nama Mahasiswa : Adella Amalia
NIM : 08061181320024
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: “Preprasi dan Karakterisasi Submikro Partikel *Poly(Lact Co-Glcol Acid)* pembawa Metilprenisolono dengan *Stabilizer Polyvinil Alcohol* dan Variasi Waktu Sonikasi” 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, Mei 2018

Penulis,



Adella Amalia
NIM. 08061181320024

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

*Skripsi ini saya persembahkan untuk Keluarga tersayang yang selalu memberi
harapan dibalik keputusan,
Sahabat yang mengajarkan arti perjuangan, serta
Mereka yang mengabdikan dalam dunia kesehatan*

*All our dream can come true,
if we have the courage to pursue them.*

-Walt Disney

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah Subhanahu wa Ta'ala karena berkat rahmat dan karunia-Nya penulis akhirnya dapat menyelesaikan penyusunan skripsi yang berjudul “Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel *Poly(Lactic-Co-Glycolic Acid)* Pembawa Metilprednisolon Dengan *Stabilizer Polyvinyl Alcohol* dan Variasi Waktu Sonikasi”. Shalawat teriring salam senantiasa tercurahkan kepada Nabi besar Muhammad Shallallahu ‘alaihi Wasallam. 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. Kedua orang tua penulis, ayahanda Haryono dan ibunda Sulliya tersayang, adikku Ginta Dwiharyani atas seluruh jasa, doa, semangat, kasih sayang, dukungan, serta nasihat yang selalu diberikan sehingga dapat menyelesaikan masa perkuliahan dan penyusunan skripsi.
2. Rektor Universitas Sriwijaya, Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, serta Ketua Jurusan Farmasi yang telah menyediakan sarana dan prasana selama perkuliahan dan penelitian hingga selesai.
3. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt., selaku dosen pembimbing pertama sekaligus pembimbing akademik yang telah memberikan ilmu, semangat, motivasi, kepercayaan, doa, saran, dan nasihat kepada penulis sejak awal perkuliahan, selama masa penelitian, hingga penyusunan skripsi ini selesai.
4. Ibu Annisa Amriani S., M.Farm., Apt., selaku dosen pembimbing kedua yang telah meluangkan waktu, serta memberikan ilmu, bimbingan, dan saran kepada penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi ini hingga selesai.

5. Ibu Herlina, M.Kes., Apt., Ibu Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt., Bapak Yosua Maranatha Sihotang S.Farm., M.Si., Apt., dan Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt. selaku dosen penguji dan pembahas atas masukan dan saran yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi ini.
6. Seluruh dosen Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, atas semua ilmu, saran, dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis sejak awal perkuliahan dan selama penyusunan skripsi ini.
7. Segenap staf (Eka Ria, A.Md., dan Supriadi) dan analis laboratorium Jurusan Farmasi (Kak Hartawan, Kak Putri, Kak Isti, Kak Fitri, dan Kak Erwin) atas segala bantuan, dukungan, semangat, dan doa yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian, hingga penyusunan skripsi ini selesai.
8. Para mentor sebaya, Disa Akmariana, S.Farm., Winesfin Refti, S.Farm., M. Rezky Saputra, S.Farm., dan Reafy Anjani, S.Farm., yang telah menyisihkan waktu serta membagi ilmu hingga selesainya semua tahap penyusunan skripsi.
9. Rekan seperjuangan nanoteknologi Intan Sri Mustika, S.Farm., Salsalina Asrienda, S.Farm., Irvanosaka Afren, S.Farm., M. Rezky Saputra, S.Farm., dan M. Iqbal Afghani, S.Farm. atas kerjasama, motivasi, bantuan, serta keseruan selama penelitian hingga penyelesaian skripsi.
10. *My longdistance friendship* Aulia Ramadhan, Dewi Marisa Nuraeni, S.Ikom., dan Khairul Anwar, SE dan teman teman lain yang selalu memberikan motivasi “cepat pulang Dell, nanti ditaraktir sate padang” sehingga penulis termotivasi menyelesaikan skripsi ini.
11. Sahabat rasa keluarga yang terkasih dan tersayang cabe cabeku Endang Putria Sukma, S.Farm., Masayu, S.Farm., Vephie Yenti, S.Farm., Yuni Eka Sari, S.Farm., Eka Novianti Sari, S.Farm., dan Intan Sri Mustika, S.Farm., yang selalu menjadi *best alert* bagi penyusun dalam menyelesaikan penyusunan skripsi ini

12. *Powerpuff boys* Elan Aprio, Irvanosaka Afren, S.Farm., dan Abu Malik selaku *support system* selama proses penyusunan skripsi ini.
13. Teman dalam perjalanan, keluarga dalam persahabatan seluruh keluarga Farmasi Universitas Sriwijaya angkatan 2013 yang tak bisa disebutkan satu persatu, atas kebersamaan, semua bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan, kepengurusan himpunan, penelitian, dan penyusunan skripsi hingga selesai.
14. Kak M. Anzah Berial, S.Farm., Kak Indra Wijaya, S.Farm., Kak Randi Hermawan, S.Farm., dan Kak Ahmad Faiz Taimiyah, S.Farm. serta para senior bidang nanopartikel lain yang telah memberikan bantuan dan nasihat dalam penelitian dari awal hingga selesai.
15. Seluruh mahasiswa farmasi angkatan 2011, 2012, 2014, 2015, dan 2016 yang disatukan dalam sebuah Himpunan Keluarga Mahasiswa Farmasi Universitas Sriwijaya, atas kebersamaan, solidaritas, dan bantuan kepada penulis selama perkuliahan, kepengurusan himpunan, penelitian, dan penyusunan skripsi hingga selesai.
16. Seluruh pihak yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Semoga Allah Subhanahu 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 Subhanahu wa Ta'ala penulis menyerahkan segalanya, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan seluruh pembaca.

Inderalaya, Mei 2018

Penulis,



Adella Amalia

NIM. 08061181320024

Preparation and Characterization of Submicro Particles Poly (Lactic Co-Glycolic Acid) Loading Methylprednisolone with Stabilizer Polyvinyl Alcohol and Sonication Time Variation

Adella Amalia
08061181320024

ABSTRACT

Preparation and characterization of submicroparticles poly (lactic co-glycolic acid) (PLGA) loading methylprednisolone with polyvinyl alcohol (PVA) as stabilizer will make methylprednisolone more effective and stable since it can decrease side effect of drugs. PLGA particles loading methylprednisolone were prepared by using emulsion solvent evaporation method. There were three formulas (F) which were evaluated in this study based on the differences of sonication time, 5 minute for F1, 10 minute for F2, and 15 minute for F3. Results from measurement of percent encapsulation efficiency (% EE) using UV-Vis spectrophotometer were 5283.853 ± 0.038 % for F1, 85.580 ± 0.016 % for F2 dan 83.885 ± 0.043 % for F3. Characterization using particle size analyzer (PSA) on F2 resulted into 105.2 ± 31.22 nm with PDI of 0.621, which indicate homogeneously of partikel size was not good. The result of zeta potential measurement in F2 was -15.6 mV, which indicate that the stability of suspension was not good. Analysis of statistical parametric *one-way* ANOVA, post hoc Tukey and LSD showed that the difference of sonication time affected %EE for each formulas with p-value of <0.05 . Based on the result of independent t-test with p-value of >0.05 for F1 and F2 showed that distribution of particle size for sample evaluation were not effected by differentiation of sonication time. Particle penetration testing has been done through in vitro diffusion test, using the dialysis membrane. The diffusion test showed the highest diffusion percent value on submicro particles of PLGA-methylprednisolon ($85.896\% \pm 0.011$) compared with pure methylprednisolone ($30.695\% \pm 0.0001$), and comercial methylprednisolone tablet dosage form ($44.013\% \pm 0.001$). Stability of dosage form was tested through heating cooling cycle method showed a decrease of insignificant level in each cycle.

Keyword(s): methylprednisolone, submicro particles, PVA, PLGA, sonication time

**Preparasi Dan Karakterisasi Submikro Partikel *Poly (Lactic Co-Glycolic Acid)*
Pembawa Metilprednisolon dengan *Stabilizer Polyvinyl Alcohol* dan Variasi
Waktu Sonikasi**

**Adella Amalia
08061181320024**

ABSTRAK

Preparasi dan karakterisasi submikro partikel *poly (lactic co-glycolic acid)* (PLGA) pembawa metilprednisolon dengan *stabilizer polyvinyl alcohol* (PVA) akan membuat metilprednisolon lebih efektif dan stabil karena dapat mengurangi efek samping penggunaan. Metode yang digunakan dalam proses pembuatan submikro partikel metilprednisolon yaitu *emulsion solvent evaporation*. Ada tiga formula (F) yang dievaluasi pada penelitian ini berdasarkan variasi waktu sonikasi, 5 menit untuk F1, 10 menit untuk F2, dan 15 menit untuk F3. Hasil pengukuran persen efisisensi enkapsulasi (%EE) menggunakan spektrofotometer UV-Vis menghasilkan %EE $83,853 \pm 0,038$ % untuk F1, $85,580 \pm 0,016$ % untuk F2 dan $83,885 \pm 0,043$ % untuk F3. Karakterisasi menggunakan *particle size analyzer* (PSA) pada F2 menghasilkan ukuran $105,2 \text{ nm} \pm 31,2 \text{ nm}$, dengan PDI sebesar 0,621, hal menunjukkan keseragaman ukuran partikel yang kurang baik. Hasil pengukuran potensial zeta pada F2 sebesar -15,6 mV. hal ini menunjukkan kestabilan suspensi yang kurang baik. Hasil analisis statistik parametrik *one-way ANOVA*, *post hoc Tukey* dan *LSD* menunjukkan perbedaan waktu sonikasi berpengaruh terhadap %EE tiap formula dengan nilai signifikansi $p < 0,05$. Hasil evaluasi sediaan dengan uji *independent t-test* menunjukkan perbedaan waktu sonikasi tidak terlalu berpengaruh terhadap distribusi ukuran partikel pada F2 dengan nilai signifikansi $p > 0,05$. Pengujian penetrasi partikel dilakukan melalui uji difusi secara *in vitro*, menggunakan membran dialysis. Hasil uji difusi menunjukkan nilai persen terdifusi tertinggi pada submikro partikel PLGA-metilprednisolon ($85,896\% \pm 0,011$) dibandingkan dengan zat aktif murni ($30,695\% \pm 0,0001$), dan sediaan tablet metilprednisolon yang berada di pasaran ($44,013\% \pm 0,001$). Pengujian kadar stabilitas dengan metode *heating cooling cycle* menunjukkan penurunan kadar yang tidak signifikan pada setiap siklusnya.

Kata Kunci: metilprednisolon, submikro partikel, PVA, PLGA, waktu sonikasi

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERSETUJUAN SKRIPSI.....	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
<i>ABSTRACT</i>	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.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Kortikosteroid	6
2.2 Metilprednisolon	6
2.2.1 Sifat Fisikokimia	7
2.2.2 Inkompatibilitas	8
2.2.3 Farmakokinetika dan Farmakodinamika	9
2.2.4 Sediaan, Dosis, Indikasi, dan Kontraindikasi.....	10
2.2.5 Efek Samping	11
2.2.6 Antiinflamasi Metilprednisolon.....	12
2.2.7 Enkapsulasi Metilprednisolon.....	13
2.3 Teknologi Partikel	14
2.3.1 Metode Pembuatan Partikel.....	15
2.3.1.1 Emulsi Penguapan Pelarut.....	15
2.3.1.2 Emulsi Ganda dan Penguapan	16
2.3.1.3 <i>Salting Out</i>	17
2.3.1.4 Emulsi Difusi.....	17
2.3.1.5 Perpindahan Pelarut/Presipitasi.....	18
2.3.2 Bahan Pembuat Nanoenkapsulasi.....	19
2.3.2.1 PLGA.....	19
2.3.2.2 PVA.....	19
2.3.3 Ultrasonikator.....	21
2.3.4 Karakterisasi Partikel.....	22

	2.3.4.1 DLS.....	22
	2.3.5 Stabilitas Nanopartikel.....	23
	2.3.6 Spektrofotometri UV-Vis.....	24
	2.4 Uji Difusi <i>In Vitro</i>	26
BAB III	METODOLOGI PENELITIAN.....	28
	3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	28
	3.2 Alat dan Bahan.....	28
	3.2.1 Alat.....	28
	3.2.2 Bahan.....	28
	3.3 Preparasi Bahan	29
	3.3.1 Preparasi Dispersi Metilprednisolon	29
	3.3.2 Preparasi PLGA	29
	3.3.3 Preparasi PVA	29
	3.4 Formula.....	29
	3.5 Pembuatan Submikro Partikel Metilprednisolon.....	30
	3.6 Purifikasi Partikel Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi	30
	3.7 Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE)	31
	3.8 Evaluasi dan Karakterisasi Partikel	31
	3.8.1 Penentuan Diameter, PDI, dan Zeta Potensial	31
	3.8.2 Analisis Statistika	31
	3.9 Uji Difusi Secara <i>In Vitro</i>	32
	3.9.1 Pembuatan Kurva Kalibrasi.....	32
	3.9.2 Pembuatan Dapar Fosfat (pH 7,4).....	32
	3.9.3 Uji Difusi menggunakan Membran Dialisis.....	32
	3.9.4 Analisis Hasil Uji Difusi.....	33
	3.10 Uji Stabilitas Fisik.....	33
	3.10.1 Metode <i>Cycling Test</i>	33
	3.10.2 Analisis Hasil Uji Stabilitas Fisik.....	33
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN.....	35
	4.1 Preparasi Bahan.....	35
	4.2 Pembuatan Submikro Partikel Metilprednisolon.....	36
	4.3 Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE).....	37
	4.4 Analisis Statistika.....	40
	4.5 Karakterisasi dan Evaluasi Partikel.....	41
	4.5.1 Karakterisasi menggunakan PSA.....	41
	4.6 Uji Difusi secara <i>In Vitro</i>	43
	4.7 Uji Stabilitas Termodinamik.....	48
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN.....	50
	5.1 Kesimpulan.....	50
	5.2 Saran	51
	DAFTAR PUSTAKA	52
	LAMPIRAN	59
	DATA RIWAYAT HIDUP.....	85

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Komposisi formula submikro partikel metilprednisolon.....	30
Tabel 2. Hasil pengukurann %EE.....	39
Tabel 3. Hasil uji stabilitas formula optimum submikropartikel PLGA metilprednisolon.....	47

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Metilprednisolon.....	6
Gambar 2. PLGA	15
Gambar 3. PVA	17
Gambar 4. Prinsip kerja DLS.....	18
Gambar 5. Kerja alat spektrofotometer UV-Vis.....	19
Gambar 6. Grafik hasil pengukuran zeta potensial formula 2.....	41
Gambar 7. Grafik rata-rata pelepasan	44
Gambar 8. Grafik % penurunan kadar metilprednisolon.....	74
Gambar 9. Pelepasan fase organik ke dalam <i>stabilizer</i> menggunakan pipet mikro dengan <i>magnetic stirrer</i>	67
Gambar 10. Submikro partikel metilprednisolon.....	67
Gambar 11. Kurva kalibrasi metilprednisolon	69
Gambar 12. Kurva kalibrasi metilprednisolon dalam dapar fosfat.....	74

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

Lampiran 1. Skema Kerja Umum.....	56
Lampiran 2. Preparasi Dispersi Metilprednisolon.....	57
Lampiran 3. Preparasi PLGA.....	58
Lampiran 4. Preparasi PVA.....	59
Lampiran 5. Formulasi Submikro Partikel PLGA-Metilprednisolon.....	60
Lampiran 6. Purifikasi Submikro Partikel PLGA-Metilprednisolon.....	62
Lampiran 7. Karakterisasi Partikel PLGA-Metilprednisolon.....	63
Lampiran 8. Submikro Partikel Metilprednisolon.....	65
Lampiran 9. <i>Certificate Of Analysis Methylprednisolone</i>	66
Lampiran 10. Kurva Kalibrasi Metilprednisolon.....	67
Lampiran 11. %EE.....	68
Lampiran 12. Sertifikat Distribusi Ukuran Partikel dan Zeta Potensial.....	69
Lampiran 13. Sertifikat Ukuran dan PDI Formula 2.....	70
Lampiran 14. Pengukuran PSA.....	71
Lampiran 15. Kurva Kalibrasi Metilprednisolon dalam Dapar Fosfat.....	72
Lampiran 16. Hasil Uji Difusi.....	73
Lampiran 17. Kadar Stabilitas Termodinamika <i>Heating Cooling Cycle</i>	77
Lampiran 18. Hasil Olah Data SPSS®	80

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Metilprednisolon diindikasikan sebagai antiinflamasi dan kelainan hipersensitivitas. Dosis metilprednisolon untuk indikasi tersebut adalah 2 – 40 mg/hari secara peroral, dosis dengan pemberian secara intramuskular, intravena, atau infus adalah 10 – 500 mg/hari (Royal Pharmaceutical Society, 2011). Penggunaan yang luas dan manfaat yang banyak, membuat metilprednisolon sering digunakan sebagai terapi. Metilprednisolon sering disebut *life saving drug* karena dalam penggunaannya sebagai antiinflamasi hanya berfungsi sebagai terapi paliatif, yaitu menghambat gejala saja sedangkan penyebab penyakit masih tetap ada. Hal ini akhirnya menyebabkan metilprednisolon banyak digunakan tidak sesuai indikasi, dosis, dan lama pemberiannya (Suherman *and* Ascobat, 2007; Azis, 2011).

Penggunaan metilprednisolon yang terus menerus menyebabkan efek samping yang serius dan bersifat merugikan (Goodman dan Gilman, 2012). Efek samping ini dapat terjadi bahkan dalam dosis rendah terapi dan durasi pemberian sehingga penggunaan terapi kortikosteroid selalu membutuhkan perawatan khusus untuk mempertimbangkan antara keseimbangan risiko dan manfaat bagi setiap pasien. Salah satu cara untuk mengurangi dosis yang diberikan kepada pasien tanpa risiko efek samping sistemik adalah menggunakan nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat. Tujuan utama dari penggunaan nanopartikel yaitu penargetan obat yang lebih spesifik, penurunan toksisitas dan tetap mempertahankan efek terapi dan keamanan yang lebih besar, dan

biokompatibilitas meskipun obat dikendalikan khusus untuk lepas pada target (Gomez *et al.*, 2013).

Nanopartikel dapat dibuat dari polimer *biocompatible* dan *biodegradable*. Polimer yang umum digunakan adalah polilaktida (PLA), poliglikolida (PGA), dan *copolymer* keduanya, *polyD, L-lactide-co-glycolide* (PLGA). Polimer ini dikenal bersifat *resorbability* (mampu untuk diserap) melalui hidrolisis memproduksi asam laktat dan asam glikolat. Selain itu, laju degradasi dan tingkat pelepasan obat dapat dimanipulasi dengan memvariasikan rasio PLA untuk PGA (Gomez *et al.*, 2013). *Stabilizer* seperti *polyvinyl alcohol* (PVA) dipilih karena sifatnya yang tidak toksik, tidak karsinogenik, dan memiliki karakteristik bioadhesif serta mudah dalam preparasi untuk formulasi. *Stabilizer* PVA yang bertindak sebagai surfaktan dapat mencegah terjadinya agregasi dalam larutan (Hassan and Peppas, 2000). Polimer PLGA *poly (lactic co-glycolic acid)* dan *stabilizer* PVA (*polyvinyl alcohol*) dapat mengurangi efek samping. Obat yang terlepas selama proses transpor sering menyebabkan efek samping, sehingga dengan pelapisan polimer efek samping akan berkurang karena obat akan terlepas pada target pengobatan (Mardiyanto, 2015)

Preparasi partikel berukuran submikro pembawa metilprednisolon dilakukan menggunakan kombinasi polimer PLGA *poly (lactic co-glycolic acid)* dan PVA (*polyvinyl alcohol*) sebagai *stabilizer*. Kombinasi antara PLGA dan PVA masing masing 50 mg dipilih karena memiliki ikatan yang kuat dan stabil antara gugus hidroksil pada PVA dengan gugus asetil pada permukaan PLGA. Penggunaan PVA sebagai *stabilizer* akan menghasilkan suatu partikel berpori dan

memiliki kemampuan menyerap cairan di sekitar partikel, sehingga PVA sesuai digunakan sebagai *stabilizer* (Saputra, 2017).

Salah satu metode yang dapat digunakan untuk pembuatan nanopartikel adalah ultrasonikasi. Teknik ini merupakan salah satu teknik paling efektif dalam pencampuran, proses reaksi, dan pemecahan bahan dengan bantuan energi tinggi (Sidqi, 2011). Sonikasi dengan intensitas tinggi dapat menginduksi secara fisik dan kimia. Efek fisik dari ultrasonikasi intensitas tinggi salah satunya adalah emulsifikasi. Beberapa aplikasi sonikasi ini adalah dispersi bahan pengisi dalam polimer dasar, emulsifikasi partikel anorganik pada polimer dasar, serta pembentukan dan pemotongan plastik (Suslick *and* Price, 1999). Efek kimia pada sonikasi ini menyebabkan molekul-molekul berinteraksi sehingga terjadi perubahan kimia (Wardiyati, 2004). Waktu yang dibutuhkan dalam proses sonikasi metode pembuatan nanopartikel ternyata mempengaruhi efek fisik dan kimia yang dihasilkan. Hal ini mengacu kepada metode pembuatan nanopartikel dengan menggunakan variasi waktu proses sonikasi. Variasi waktu sonikasi mengacu pada beberapa jurnal preparasi submikro partikel. Sari (2017) membuat submikro partikel betametason valerat menggunakan PLGA 50 mg dan PVA 3% dengan lama sonikasi 10 menit. Penelitian Refty (2017) juga menggunakan PLGA 50 mg dan PVA 5% dengan zat aktif betametason valerat menggunakan sonikasi selama 15 menit. Penelitian terbaru dilakukan oleh Saputra (2017) membuat submikro partikel Dexametason dengan PLGA 50 mg dan PVA 50 mg menggunakan sonikator dengan waktu sonikasi 5 menit.

Pengukuran persen efisiensi enkapsulasi (%EE) dilakukan untuk menunjukkan jumlah metilprednisolon yang tersalut di dalam enkapsulasi partikel.

Semakin tinggi %EE berarti metilprednisolon yang terenkapsulasi semakin banyak (Mardiyanto, 2013). Parameter yang digunakan untuk menentukan tingkat keseragaman ukuran adalah nilai indeks polidispersitas (*PDI*), sedangkan parameter untuk menentukan stabilitas adalah nilai potensial zeta. Nanopartikel pada ukuran sangat kecil dan indeks polidispersitas rendah menunjukkan kestabilan dengan nilai potensial zeta yang tinggi (di bawah -30 mV dan di atas 30 mV), sedangkan partikel pada ukuran besar dan indeks polidispersitas tinggi, nilai potensial zeta yang ditunjukkan juga rendah. (Mardliyanti dkk., 2012)

1.2 Rumusan Masalah

Dari latar belakang di atas, dapat dirumuskan beberapa masalah, yaitu:

1. Bagaimana hasil persen efisiensi enkapsulasi submikro partikel PLGA pembawa metilprednisolon berdasarkan variasi waktu sonikasi?
2. Bagaimana ukuran partikel, nilai polidispersitas dan nilai dari formula optimum submikro partikel PLGA pembawa metilprednisolon?
3. Bagaimana hasil uji difusi dari formula optimum submikro partikel PLGA pembawa metilprednisolon dibandingkan dengan metilprednisolon konvensional?
4. Bagaimana stabilitas fisik nanopartikel PLGA pembawa metilprednisolon?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan sebagai berikut:

1. Memperoleh nilai persen efisiensi enkapsulasi nanopartikel PLGA pembawa metilprednisolon berdasarkan variasi waktu sonikasi dimana hasil terbaik akan dijadikan sebagai formula optimum.

2. Mendapatkan ukuran partikel, nilai polidispersitas dan nilai dari formula optimum submikro partikel PLGA pembawa metilprednisolon.
3. Mengetahui hasil uji difusi formula optimum submikro partikel PLGA pembawa metilprednisolon.
4. Mengetahui stabilitas fisik dari formula optimum submikro partikel PLGA pembawa metilprednisolon.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini yaitu hasil dari formulasi, karakterisasi partikel, stabilitas fisik, dan data uji difusi dapat menjadi acuan untuk penelitian selanjutnya dalam preparasi sediaan submikro partikel metilprednisolon menjadi formulasi sediaan obat. Penelitian ini juga diharapkan dapat menjadi bahan informasi bagi masyarakat mengenai sediaan suspensi submikro partikel pembawa metilprednisolon

DAFTAR PUSTAKA

- Amdira, M. 2017, 'Optimasi waktu sonikasi, kadar *poly(lactic-co-glycolic acid)*, dan *poly(vinyl alcohol)* pada formulasi mikropartikel fikosianin dengan desain *box-behnken*', *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Amjadi, I., Rabiee, M. & Hosseini, M.S. 2013, Anticancer activity of nanoparticles based on PLGA and its co-polymer: In-vitro evaluation, *Iran J Pharm Res*, **12(4)**: 623 – 634.
- Asghar, W., Islam, M., Aniket S.W., Yuan, W., Azhar, I., Kytai T.N., *et al.* 2012, PLGA micro- and nanoparticles loaded into gelatin scaffold for controlled drug release, *IEEE Transactions On Nanotechnology*, **11(3)**: 546 – 552 .
- Astete, C.E. & Sabliov, C.M. 2006, Synthesis and characterization of PLGA nanoparticles, *J Biomater Sci*, **17(3)**: 247 – 289 .
- Azis, A.L. 2011, *Penggunaan kortikosteroid di klinik*, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya.
- Bartosova L & Bajgar., 2012, Transdermal Drug delivery in vitro using diffusion cells, *Current Medical Chemistry*, 2012:9(1) 4671 – 4677.
- Behera, A.K., Joshi, S. & Shah, S. 2012, Formulation and evaluation of rifampicin loaded poly-ε-caprolactone nanoparticles using 3² factorial design, *Int J Res Pharm Sci*, **3(2)**: 340 – 347.
- Berial, M.A. 2016, 'Preparasi dan karakterisasi submikro partikel *poly (lactic co-glycolic acid)* pembawa deksametason dengan *stabilizer polyvinyl alcohol*', *Skripsi*, S.Farm., Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya.
- Borah, R., Borah, K., & Duta, P. 2008, Synthesis characterization and application of poly(4-vinylpyridine) supported bronsted acid as reusable catalyst for acetylation reaction bull, *Korean chem*, vol 32 (1): 721-728
- Bouchemal, K., Briancon, S., Perrier, E. & Fessi, H. 2004, Nano-emulsion formulation using spontaneous emulsification: Solvent, oil, and surfactant optimisation, *Int J Pharm Sci*, **3(5)**: 564 – 570.
- Buzea, C., Blandino, I.I.P. & Robbie, K. 2007, Nanomaterial and nanoparticles: Sources and toxicity, *Biointerphases*, **2**: 170 – 172.
- Chithrani, D.B. 2011, Optimization of bio-Nano interface using gold nanostructures as a model nanoparticle system, *Insciences Journal*, **9(4)**: 475 – 479.

- Dangi, R.S. & Shakya S. 2013, Preparation, optimizatin and characterization of PLGA nanoparticle, *Int J of Pharm & Life Sci*, **4(7)**: 2810 – 2818.
- Delmifiana, B. & Astuti. 2013, Pengaruh sonikasi terhadap struktur dan morfologi nanopartikel magnetik yang disintesis dengan metode kopresipitasi, *J Fisika Universitas Andalas*, **2(3)**: 186 – 189.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1979, *Farmakope Indonesia*, edisi ke-3, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995, *Farmakope Indonesia*, edisi ke-4, Jakarta, Indonesia.
- Dexa-medica. 2017, *Methylprednisolone*, diakses tanggal 3 April 2017, <<http://www.dexa-medica.com/our-product/methylprednisolone>>.
- Djajadisastra J. & Dessy, N., 2009, Formulasi gel topikal dari ekstrak nerii folium dalam sediaan anti jerawat, *Journal Farmasi Indonesia*, **4**: 210 – 216
- DrugBank. 2014, *Methylprednisolone*, diakses tanggal 27 September 2015, <<http://www.drugbank.ca/drugs/DB00959>>.
- Erizal & Rahayu, C. 1998, Karakterisasi hidrogel poli(vinil alkohol) (PVA) hasil polimerisasi radiasi, *Penelitian dan Pengembangan Aplikasi Isotop dan Radiasi*.
- Fessi, H., Puisieux, F., Devissaguet, J.P., Ammoury, N. & Benita, S. 1989, Nanocapsule formation bay interfacial deposition following solven displacement, *Int J Pharm*, **8(3)**: 721 – 727.
- Francisco, E.D.L.C., Yudong, Z., Erika, T., Wei, L., Wenhui, S. & Krishna, B. 2012, Zeta potential of modified multi-walled carbon nanotubes in presence of poly (vinyl alcohol) hydrogel, *Int J Electrochem Sci*, **7**:3577–3590.
- Gandjar, I.G. 2007, *Kimia farmasi analisis*, Pustaka Pelajar, Yogyakarta, Indonesia.
- Gentile, P., Chiono, V., Carmagnola, I. & Hatton, P.V. 2014, An overview of poly (lactic co-glycolic acid) (PLGA)-based biomaterials for bonr tissue engineering, *Int J Mol Sci*, **7(1)**: 550 – 556.
- Ghasemi, A. & Zahediasl, S. 2012, Normality test for statistical analysis: A guide for non-statisticians, *Int J Endocrinol Metab*, **10(2)**:486–489.
- Goodman & Gilman. 2012, *Dasar farmakologi terapi*, Editor Joel G., Hardman, Lee E., Limbird, Konsultasi Editor Alferd Goodman Gilman, Alih bahasa

- Tim Alih Bahasa Sekolah Farmasi ITB, Edisi 10, Volume 2, Penerbit EGC, Jakarta.
- Gomez, C.I. 2012, *Nanoparticle fabrication and characterization for biomedical research applications*, Thermo Scientific Nanodrop Product, USA.
- Gómez, G.C., Lorena, B., Ricardo, G., Katia, S., Pedro, N., Marcos, F., *et al.* 2013, Successful factorial design for the optimization of methylprednisolone encapsulation in biodegradable nanoparticles, *Universidad de Concepcion, Facultad de Farmacia, Barrio Universitario*, **2**: 76–85.
- Harmita. 2006, *Analisis Kuantitatif bahan baku dan sediaan farmasi*, Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- 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*, **1**: 37–65.
- Haskel, R.J. 2006, *Physical characterization of nanoparticles in: Nanoparticles technology for drug delivery*, Taylor and Francis Group, New York, USA.
- Hidayati, N.A., Listyawati, S. & Setyawan, A.D. 2008, Kandungan kimia dan uji antiinflamasi ekstrak etanol *Lantana camara* L. pada tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) Jantan, *Bioteknologi Jurusan Biologi FMIPA UNS Surakarta*, **4(2)**: 29–37
- Ikatan Apoteker Indonesia. 2011, *ISO Indonesia*, Volume ke 46, ISFI, Jakarta, Indonesia.
- Junghanns, J.U.A.H. & Müller, R.H. 2008, Nanocrystal technology, drug delivery and clinical applications, *Int J Nanomedicine*. **4(2)**: 25 – 29.
- Katzung, B.G. 2012, *Farmakologi dasar dan klinik*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia.
- Kee, J. L. & Hayes, E. R., 1996, *Farmakologi pendekatan proses keperawatan*, Penerbit Buku Kedokteran, Jakarta. Indonesia.
- 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.
- Makadia, H.K. & Siegel, S.J. 2011, Poly lactic co-glycolic acid (PLGA) as biodegradable controlled drug delivery carrier, *Polymers*, **3(3)**: 1377 – 1397.

- Mardiyanto. 2013, Investigation of nanoparticulate formulation intended for caffeine delivery to hair follicles, *Dissertation*, Dr.rer.nat., Faculty III, Chemical, Pharmacy, and Biological, University Searbrucken, Germany.
- Mardiyanto. 2015, Preparation and characterization of submicron particles of PLGA incorporation rifampisin using emulsion solvent diffusion method, *Proceed ICB Pharma*, **1**: 13 – 16.
- Mardliyanti, E., El Muttaqien, S. & Setyawati, D.R. 2012, Sintesis nanopartikel kitosan–*trypolyphosphate* dengan metode gelasi ionik: Pengaruh konsentrasi dan rasiovolume terhadap karakteristik partikel, *Prosiding Pertemuan Ilmiah Ilmu Pengetahuan dan Teknologi Bahan*. Serpong, Indonesia.
- Mihardja, L.K. 2013, *Riset kesehatan dasar 2013*, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Tangerang, Indonesia.
- Mohanraj, V.J. & Chen Y. 2006, Nanoparticles-a review, *Trop J Pharm Res*, **5(1)**: 561 – 573.
- Murakami, H. & Kobayashi. M. 1999, Preparation of poly(DL-lactide-co-glycolide) nanoparticles by modified spontaneous emulsification solvent diffusion method, *Int J Pharm*, **149**: 43 – 49.
- Nagarajan, R. & Hatton, T., 2008, Nanoparticles: Synthesis, stabilization, passivation and functionalization, Washington, DC, ACS, USA.
- Ohenoja, K. 2014, *Particle size distribution and suspension stability in aqueous submicron grinding of CaCO₃ and TiO₂*, University of Ouluensis, Finlandia.
- Pal, S.L., Utpal, J.P.K. Manna, G.P., Mohanta & Manavalan, R. 2011, Nanoparticle: An overview of preparation and characterization, *J Appl Pharm Sci*, **6**: 228 – 238.
- Palei N.N. & Das M.K. 2013, Preparation and characterization of lornoxicam loaded solid lipid nanoparticles made from different lipids, University Dibrugarh, Rajapeta, India.
- Pilkey, J., Streeter, L., Beel, A., Hiebert T., & Li, X., 2012. Corticosteroid induced diabetes in palliative care, *Journal of Palliative Medicine*, **2**:171–195.
- Popov, I., Weatherbee, A.S. & Vitkin, I.A. 2014, Dynamic light scattering arising from flowing brownian particles: Analytical model in optical coherence tomography conditions, *J Biomed Opt*, **19(12)**: 25 – 34.

- Praveen, S.M. 2006, Simulation of particle agglomeration using dissipative particle dynamics, *Thesis*, Master of Science, Mechanical Engineering Program, Texas A&M University, USA.
- Pubchem. 2017, *Methylprednisolone*, diakses tanggal 15 Maret 2017, <<http://www.pubchem.ca/drugs/methylprednisolone>>.
- Pubchem. 2017, *Polyvinil Alcohol*, diakses tanggal 15 Maret 2017, <<http://www.pubchem.ca/drugs/PVA>>.
- Rakhaningtyas, W.A., 2012, 'Preparasi dan karakterisasi nanopartikel sambung silang kitosan natrium tripolifosfat dalam sediaan bukal verapamil hidroklorida', *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sebelas Maret, Surakarta.
- Rawat, R. C., P. J. Sheskey, and P. J. Weller, 2003, Handbook of pharmaceutical excipients, ed - 4, Pharmaceutical Press, London, Inggris.
- Refty, W. 2017, 'Optimasi dan karakterisasi formula submikro partikel *poly(lactic-co-glycolic acid)* pembawa betametason valerat dengan variasi konsentrasi *poly(vinyl alcohol)* dan waktu sonikasi', *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Reis, C.P., Neufeld, R.J., Ribeiro, A.J. & Veiga, F. 2006, Nano encapsulation methods for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, **4**: 187-201.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J. & Quinn, M.E. 2009, *Handbook of pharmaceutical excipients*, 6th edition, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, London, UK.
- Royal Pharmaceutical Society. 2011, *British national formulary*, GPP Media, Searbrucken, Jerman
- Saberi, A.H., Fang, Y., & McClements, D.J. 2013, Fabrication of vitamin enriched nanoemulsions: Factors affecting particle size using spontaneous emulsifications, *Journal of Colloid and Interface Science*, **5**: 220 – 238
- Saputra M. R. 2017, 'Preparasi dan karakterisasi submikro partikel *poly(lactic-co-glycolic acid)* pembawa deksametason dengan *stabilizer poly(vinyl alcohol)* dan variasi waktu sonikasi', *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Sari, P.N. 2017, 'Formulasi dan optimasi submikro partikel *poly(lactic-co-glycolic acid)* pembawa BMV dengan variasi *stabilizer poly(vinyl alcohol)* dan variasi waktu sonikasi', *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas

Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.

Schimmer, J. 2002, *Health and safety hazards of shiftwork :Implicationns for the health care workers and strategies for prevention*. New York, USA.

Schneider, M., Stracke, F., Hansen, S. & Schaefer, U.F. 2009, Nanoparticles and their interactions with the dermal barrier, *Dermatol Endocrinol*, **1(4)**: 197 – 206 dalam Berial, M.A. 2016, 'Preparasi dan karakterisasi submikro partikel *poly (lactic co-glycolic acid)* pembawa deksametason dengan *stabilizer polyvinyl alcohol*', *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.

Sharma, N., Parshotam, M. & Senshang, L. 2015, Effect of process and formulation variables on the preparation of parenteral paclitaxel-loaded biodegradable polymeric nanoparticles: A co-surfactant study, *Asian J Pharmaceutical*, **11(3)**: 404 - 413.

Shinde, G.U. Kamble, K.J. Harkari, M.G. More G.R., 2011, Process optimazation in turmeric heat treatment by design of blencher, *Internasional Journal, Sci.*, **29**: 295 – 326

Sidqi T, 2011, Production and Characterization of *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. Extract Nanoparticles using Ultrasonication Method, Institut Pertanian Bogor.

Sigma-Aldrich^b. 2016, *Etyl Acetat*, diakses pada tanggal 27 Januari 2016, <<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/ki0009?lang=en®ion=ID>>.

Song, CX., Labhasetwar, V., Murphy, H., Qu, X., Humphrey, W.R..*et al.*,. 1997, Formulation and characterization of biodegradables nanoparticles for intravascular local drug delivery, *J Control Release*, **43**: 197 – 212.

Sugiyono. 2006, *Statistika untuk penelitian*, Alfabeta, Bandung, Indonesia.

Suherman S. K. & Ascobat P., 2007, *Farmakologi dan terapi*, edisi ke-5, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Sukmawati, A., Ratna, Y., Arifah, S.W., Lisdayani & Sholichah, L. 2015, Formulasi dan evaluasi mikropartikel dexamethasone lepas lambat dengan matriks ethyl cellulose (EC), *University Research Colloquium*, **18**: 188–240.

Suslick, K.S. & Price, G.J., 1999, *Applications Of Ultrasound To Materials Chemistry*, *Annu Rev Mater Sci.*, **29**: 295 – 326

- Takeuchi, H. & Yamamoto, Y. 2001, Mucoadhesive nanoparticulate system for peptide drug delivery, *Advanced Drug Delivery Review*, **4**:25-37
- Triyati, E. 1985, Spektrofotometer ultra-violet dan sinar tampak serta aplikasinya dalam oseanologi, *Oseana*, **10(1)**: 39 – 47.
- Wang, Y., Zhang, Y., Du, Z., Wu, M. & Zhang, G., 2012, Detection of micrometastases in lung cancer with magnetic nanoparticles and quantum dots, *Internasional Journal Of Nanomedicine*, **7**: 2315 – 2324.
- Wardiyati S. 2004, Pemanfaatan ultrasonic dalam bidang kimia. Di dalam: Penguasaan IPTEK Bahan untuk Meningkatkan Kualitas Produk Nasional. *Prosiding Pertemuan Ilmiah IPTEK Bahan*. Serpong, Indonesia.
- Wawaimuli, A., Suyatna, F.D., Ernie, H. & Hedi, R., 2005, peningkatan efek antiinflamasi sediaan metilprednisolon dalam bentuk liposom, *MKI*, **56(1)**: 17 – 22.
- Wisniewska, M. 2010, The temperature effect of electrokinetic properties of the silica-polyvinyl alcohol (PVA) system, *Colloid Polym Sci*, **289**: 341 - 344.
- Won, J., Oh, M.H., Oh, J.M., Kang, M.S., Choy, J.H. & Oh, S. 2008, Stability analysis of zinc oxide-nanoencapsulated conjugated linoleic acid and gamma-linolenic acid, *J Food Sci*, **1(2)**: 93 – 97.
- Yadav, H.K.S., Nagavarma, B.V.N., Ayaz, A., Vasudha, L.S. & Shivakumar, H.G. 2012, Different techniques for preparation of polymeric nanoparticles, *Asian J Pharm and Clin Res*, **5(3)**: 16 – 23.
- Zulfikar. 2008, *Kimia kesehatan*, edisi ke-3, Departemen Pendidikan Nasional, Jakarta, Indonesia.