

**PREPARASI DAN KARAKTERISASI SUBMIKRO PARTIKEL
*POLY(LACTIC-CO-GLYCOLIC ACID) PEMBAWA
SALBUTAMOL SULFAT DENGAN STABILIZER POLY(VINYL
ALCOHOL)***

SKRIPSI

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



OLEH :

FARIS IRVAN SAPUTRA

08061381621055

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2020**

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Proposal : PREPARASI DAN KARAKTERISASI SUBMIKRO PARTIKEL *POLY(LACTIC-CO-GLYCOLIC ACID)* PEMBAWA SALBUTAMOL SULFAT DENGAN STABILIZER *POLY(VINYL ALCOHOL)*

Nama Mahasiswa : FARIS IRVAN SAPUTRA

NIM : 08061381621055

Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 17 Maret 2020 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 30 April 2020

Pembimbing:

1. Dr.rer.nat.Mardiyanto.M.Si.,Apt. (.....)
NIP. 197103101998021002
2. Annisa Amriani S,M.Farm.,Apt. (.....)
NIP. 198412292014082201

Pembahas:

1. Rennie Puspa Novita, M.Farm.,Klin.,Apt. (.....)
NIP. 198711272013012201
2. Elsa Fitria Apriani, M.Farm.,Apt. (.....)
NIP. 199204142019032031
3. Dr. Miksusanti, M.Si. (.....)
NIP. 196807231994032003

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI



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

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Proposal : PREPARASI DAN KARAKTERISASI SUBMIKRO PARTIKEL *POLY(LACTIC-CO-GLYCOLIC ACID)* PEMBAWA SALBUTAMOL SULFAT DENGAN STABILIZER *POLY(VINYL ALCOHOL)*

Nama Mahasiswa : FARIS IRVAN SAPUTRA

NIM : 08061381621055

Jurusan : FARMASI

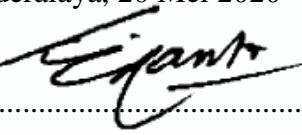
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 12 Mei 2020 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 20 Mei 2020

Ketua:

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

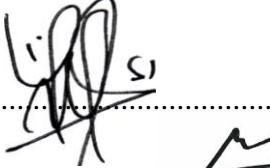
(.....)



Anggota:

2. Indah Solihah, M.Sc.,Apt.
NIP. 198803082019032015

(.....)



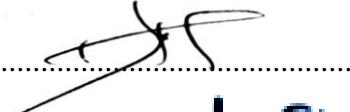
3. Dr. Miksusanti, M.Si.
NIP. 195810261987032002

(.....)



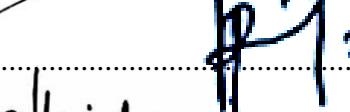
4. Annisa Amriani S,M.Farm.,Apt
NIP. 198412292014082201

(.....)



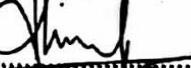
5. Rennie Puspa Novita, M.Farm.,Klin.,Apt.
NIP. 198711272013012201

(.....)

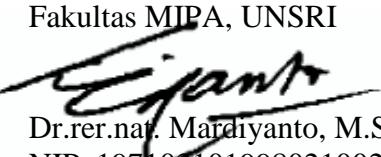


6. Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt.
NIP. 199204142019032031

(.....)



Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI


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

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertandatangan di bawah ini :

Nama Mahasiswa	: Faris Irvan Saputra
NIM	: 08061381621055
Fakultas/Jurusan	: MIPA/Farmasi

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

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, Juni 2019
Penulis, ✓



Faris Irvan Saputra
NIM. 08061381621055

HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

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

Nama	:	Faris Irvan Saputra
NIM	:	08061381621055
Fakultas/Jurusan	:	MIPA/Farmasi
Jenis Karya	:	Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-ekslusif (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel *Poly (Lactic-Co-Glycolic Acid)* Pembawa Salbutamol Sulfat Dengan Stabilizer *Poly (Vinyl Alcohol)*” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-ekslusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/memformat, 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, Juni 2020
Penulis,



Faris Irvan Saputra
NIM. 08061381621055

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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



(Tiada Tuhan selain Allah dan Muhammad adalah rosul utusan Allah)

Skripsi ini saya persembahkan untuk keluarga tercinta yang telah memberikan semuanya, sahabat, teman seperjuangan Farmasi 2016 yang telah mengisi lembaran cerita dikehidupan.

"Usaha Akan Membuat Hasil Setelah Seseorang Tidak Menyerah."
(Napoleon Hill)

Motto:

"Leave the Bad, Take the Good"

"Keep Trying in Doing Something, Until the Word Failure in Your Effort Becomes Success"

"Dan janganlah kamu berputus asa dari rahmat Allah. Sesungguhnya tiada berputus dari rahmat Allah melainkan orang-orang yang kufur". Harapan selalu ada bagi orang yang percaya, hadapi setiap tantangan dalam hidup dengan niat mencari ridho Nya, lakukan usaha semaksimal mungkin sesuai kemampuan disertai dengan doa."

(QS. Yusuf [12]:87)

"Sesungguhnya Allah tidak mengubah keadaan sesuatu kaum sehingga mereka mengubah keadaan yang ada pada diri mereka sendiri."

(QS. Ar-Ra'd [13]:11)

"Bekerjalah kamu, maka Allah dan Rasul-Nya serta orang-orang mukmin akan melihat pekerjaanmu itu, dan kamu akan dikembalikan kepada (Allah) Yang Mengetahui akan yang ghaib dan yang nyata, lalu diberitakan-Nya kepada kamu apa yang telah kamu kerjakan."

(QS. At- Taubah[9]:105)

"Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Maka apabila kamu telah selesai (dari semua urusan), kerjakanlah dengan sungguh-sungguh (urusian) yang lain dan hanya kepada Tuhanmu lah hendaknya kamu berharap."

(QS. Al-Insyirah [94]:5-8)

"Tidak ada yang lebih baik dari usaha seorang laki-laki kecuali dari hasil tangannya sendiri. Dan apa-apa yang diinfakkan oleh seorang laki-laki kepada diri, isteri, anak dan pembantunya adalah sedekah."

(HR. Ibnu Majah)

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT Tuhan Semesta Alam yang telah melimpahkan rahmat, berkat, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel *Poly (Lactic-Co-Glycolic Acid)* Pembawa Salbutamol Sulfat Dengan *Stabilizer Poly (Vinyl Alcohol)*”. 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.

Peneliti sangat menyadari dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini tentu tidak lepas dari bantuan, bimbingan, serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh sebab itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT, berkat kesehatan, kesempatan, rezeki dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan studi.
2. Shalawat serta salam semoga tetap tercurahkan kepada suri tauladan penulis, Nabi Muhammad ﷺ yang telah memperjuangkan agama Islam.
3. Kedua orang tuaku tercinta, Mama (Siti Rohmah) dan Papa (Saprullah) yang selalu mendo’akan, mendukung, dan memotivasi saya selama penelitian, dan menulis skripsi. Membangun semangat dikala merasa pesimis, serta memberikan dukungan moril dan materil.
4. Kedua kakakku (Agung Novreza Saputra) dan (Kurnia Hadi Saputra) yang selalu mendo’akan, mendukung, dan memberikan keceriaan. Semoga selalu diberikan kesehatan dan rezeki yang berkecukupan.
5. Keluarga besarku dari Papa (Nyai, Yai, Om Utut, Tante Juai, Tante Gaya, dan Om Abu), Keluarga besarku dari Mama (Bak, Mak, dan Uju), Sepupuku (Kak Hendra, Yuk Rika, Mbak Clear, Mbak Dery, Mbak Sarah, Kelvin, Abel, Dhea, dan Aisyah) dan semua keluarga yang tidak bisa aku sebutin satu-satu yang telah mendo’akan, mendukung saya selama kuliah dengan memberi perhatian moril, semangat, dan kasih sayang.
6. Rektor Universitas Sriwijaya (Bapak Prof. Dr. Ir. H. Anis Saggaf, MSCE.,), Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (Bapak Prof. Dr. Iskhaq Iskandar), dan Ketua Jurusan Farmasi (Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si.,

- Apt.,) yang telah menyediakan sarana dan prasana yang menunjang penulis selama perkuliahan.
7. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. selaku Ketua Jurusan Farmasi FMIPA Unsri dan Pembimbing Tugas Akhir yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk melakukan penelitian dan penyusunan skripsi.
 8. Ibu Annisa Amriani S, M.Farm., Apt. selaku Pembimbing Akademik yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk melakukan penelitian dan penyusunan skripsi.
 9. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. selaku pembimbing 1 dan Ibu Annisa Amriani S, M.Farm., Apt. selaku pembimbing 2 yang telah bersedia meluangkan waktu, memberikan ilmu, arahan dan saran, serta semangat dan motivasi selama penulis melakukan penelitian hingga penyusunan skripsi terselesaikan.
 10. Dosen penguji Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt., Ibu Annisa Amriani S,M.Farm., Apt., Ibu Dr.Hj. Budi Untari, M.Si.,Apt., Ibu Dr.Miksusanti, M.Si, Ibu Indah Sholihah, M.Sc., Apt., Ibu Rennie Puspa Novita, M.Farm, Klin., Apt., dan Ibu Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt yang telah memberikan masukan dan saran yang sangat mendukung dalam penyusunan skripsi ini hingga selesai.
 11. Seluruh dosen Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, atas semua ilmu dan bimbingan yang diberikan kepada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini selesai.
 12. Seluruh staf (Kak Ria & Kak Adi) serta analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Isti, Kak Putri, Kak Fitri & Kak Erwin) Jurusan Farmasi atas segala bantuan dan dukungan, serta doa dan semangat yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian, hingga penyusunan skripsi ini selesai.
 13. Teman-teman “PP Squad” (Aldy, Oki, Derry, Mario, Livina, Nisa, Pia, Andra, Firda, dan Sinta) dan “SrigalaMapan’16” (Aldy, Derry, Mario, dan Oki) terimakasih atas waktu kalian selama kurang lebih 3,8 tahun ini baik selama di dalam farmasi maupun diluar farmasi, karena telah memberikan keceriaan, selalu mendengarkan keluh kesah, memberikan nasihat, selalu memberikan semangat untuk tetap bangkit disaat terjatuh, selalu berbagi (berbagi tempat tidur, berbagi makan, berbagi minum, dan berbagi pengalaman), dan saling mengingatkan satu sama lain. Tetaplah menjadi sahabat-sahabat yang dibanggakan jangan pernah berubah.
 14. Rekan-Rekan “Kedai Kopi” (Zandy, Zaldi Ph, Elol, Dimas Bcn, Emde, Farhan, Dhorsan, Derry, Andre, Aldy Hl, Mario Dg, Oki Cb, dan Arief), “WarriorSquad”

- (Sultan, Galang, Arief), “DangerSquad” (Zahra, Elol, Aldy), “TemenSeperkos.anTamyiz” (Bang Arsyad, Kak Aan, Kak Iwan, Sultan, Galang, Kholik) serta “PenaklukCovid’19” (Oki, Elol, Ardi, sultan,galang) merupakan tempat saya ber-FGD ria yang memberikan beribu kekonyolan, canda tawa, baik suka maupun duka yang sangat sulit untuk kembali ke masa itu. Terima kasih atas do'a, dukungan, dan semangat kalian selama ini.
15. Sahabat seperjuangan “Farmasi Unsri 2016” (Muslimah, Pagar Biru Squad, Rumah Kita, Kos Mitha, Lampung Squad, dan semua teman “Kelas A”(Lisna, Meutia, Astry, Aisyah, Ayu Dalilah, Aul, Ayu Edil, Runiani, Febby, Peggy, Ola, Xadita, Mareta, Susan Brades), dan “Kelas B” (Adis, Kak Aul, Dani, Taufiq, Virgi, Ari, Lia, Arum, Nd) yang saya banggakan dan tidak bisa saya tuliskan semua namanya satu persatu, yang mampu menciptakan gelak tawa, menghibur dan memberi semangat dikala banyak tugas dan laporan menumpuk.
 16. Teman pertama diFarmasi Oki Saputra dan Sahabat Terbaik M.Aldy Dwi Cahya yang telah baik kepada penulis dan selalu mendo'akan, mendukung, membantu, dan memberi semangat selama masa perkuliahan, penelitian, dan penyusunan makalah skripsi hingga selesai.
 17. Sahabat-sahabat “Futsalku” Kak Dedek, Kak Kiky, Bang Arsyad, Kak aan, Kak Nando, Kak Iwan, Kak Reza, Kak Edward, Kak Arif, Kak Sandy, Kak Andre, Kak Aji, Kak Sholeh, Galang, Arief, Usi, Kholik, Sultan, Farhan, Wendy, dan masih banyak lagi yang tidak bisa saya tuliskan namanya satu persatu. yang telah berolahraga bersama dan bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian, dan penyusunan makalah skripsi hingga selesai.
 18. Seluruh Anggota Sospengmas HKMF yang telah memberikan arti sebuah organisasi, arti kerjasama dalam team, serta mengisi waktu kosong dan menghapuskan kepenatanku dalam berkuliah.
 19. Kating Terbaikku, Kak Damay, Kak Ipir dan Squadnya, Kak Elan, Kak Gj, Kak Wendy, Kak Asfa, Kak Kiky, Kak Rina, Kak Indah, Yuk Dwi, Kak Cahyani, Kak Ria Nanda, Kak Dedek, Kak Intan, Kak Cahyani, Kak Aan, Bang Arsyad, Kak Nando, dan masih banyak lagi yang tidak bisa saya tuliskan namanya satu persatu yang selalu mendo'akan, membantu, mendukung, memberi motivasi dan memberi semangat semasa kuliah dan penyusunan makalah skripsi hingga selesai.
 20. Adik Tingkat Terbaikku, Devio, Hannan, Nabilah Elwin, Bella Jannati, Irani Nanda, Galang, Sultan, Zandy, dan masih banyak lagi yang tidak bisa saya

- tuliskan namanya satu persatu yang selalu mendo'akan, membantu, mendukung, dan memberi semangat semasa kuliah dan penyusunan makalah skripsi hingga selesai.
21. Temen SMA di Universitas Sriwijaya (Ermi, Della, Emon) yang selalu mendengarkan serta berbagi cerita selama kuliah di Universitas Sriwijaya dan tempat berteduh dikala letihnya saya menjalani kuliah di jurusan farmasi serta selalu mendo'akan, membantu, mendukung, dan memberi semangat, semasa kuliah dan penyusunan makalah skripsi hingga selesai.
 22. Seluruh mahasiswa farmasi angkatan 2011, 2012, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, dan 2019 serta teman seperjuangan pengurus di Himpunan Keluarga Mahasiswa Farmasi (HKMF) Universitas Sriwijaya, atas kebersamaan, solidaritas, dan bantuan kepada penulis selama perkuliahan, kepengurusan himpunan, penelitian, dan penyusunan skripsi hingga selesai.
 23. Seluruh pihak yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai.

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

Inderalaya, Juni 2020
Penulis,



Faris Irvan Saputra
NIM. 08061381621055

Preparation and Characterization Submicro Particle of *Poly (Lactic Co-Glycolic Acid)* Loading Salbutamol Sulfate Using Stabilizer Polyvinyl Alcohol

**Faris Irvan Saputra
08061381621055**

ABSTRACT

Salbutamol Sulfate belongs to the Class III Biopharmaceutics Classification System (BCS) which shows that its solubility is high but has a low permeability. Low permeability will affect the bioavailability of a drug so the preparation and characterization of Salbutamol Sulfate is a submicro measure to increase its permeability so as to improve its bioavailability in systemic circulation. Preparation was carried out by a single emulsion solvent evaporation method that uses Poly (Lactic co-Glycolic Acid) (PLGA) polymers and Polyvinyl Alcohol (PVA) stabilizers. Variations in PVA concentrations carried out on the three formulas include 1.6% for formula 1, 2% for formula 2, and 2.4% for formula 3. Determination of the percent efficiency of encapsulation (% EE) results for the three formulas include $89.55 \pm 0.100\%$ (formula 1), $92.48 \pm 0.044\%$ (formula 2), and $90.85 \pm 0.088\%$ (formula 3). Formula 2 is characterized by physical properties using a Particle Size Analyzer (PSA) so that the results for formula 2 are particle diameter 295.63 ± 1.50 nm, size distribution (PDI) 0.43 ± 0.08 , and zeta potential $-1, 37 \pm 0.47$ mV Stability Testing Heating Cooling Cycle Test for 12 days obtained the results in the formula 2 are clear and slightly turbid, there is no phase separation, and there is no aroma of ethyl acetate. The solubility test results show submicro salbutamol sulfate-PLGA soluble in SGF and HCl 5%.

Keywords: Salbutamol Sulfate, PLGA, PVA, Submicro Particles, Percent Encapsulation Efficiency.

**Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel *Poly (Lactic Co-Glycolic Acid)*
Pembawa Salbutamol Sulfat dengan *Stabilizer Polyvinyl Alcohol***

**Faris Irvan Saputra
08061381621055**

ABSTRAK

Salbutamol Sulfat tergolong dalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas III yang menunjukkan bahwa kelarutannya tinggi tetapi memiliki permeabilitas yang rendah. Permeabilitas yang rendah akan mempengaruhi bioavailabilitas suatu obat maka dilakukan preparasi dan karakterisasi terhadap Salbutamol Sulfat menjadi ukuran submikro untuk meningkatkan permeabilitasnya sehingga dapat memperbaiki bioavailabilitasnya pada sirkulasi sistemik. Preparasi dilakukan dengan metode *single emulsion solvent evaporation* yang menggunakan polimer *Poly (Lactic co-Glycolic Acid)* (PLGA) dan *stabilizer Polyvinyl Alcohol* (PVA). Variasi konsentrasi PVA dilakukan terhadap ketiga formula antara lain 1,6 % untuk formula 1, 2 % untuk formula 2, dan 2,4 % untuk formula 3. Penentuan persen efisiensi enkapsulasi (% EE) diperoleh hasil untuk ketiga formula antara lain $89,55 \pm 0,100$ % (formula 1), $92,48 \pm 0,044$ % (formula 2), dan $90,85 \pm 0,088$ % (formula 3). Formula 2 dilakukan karakterisasi terhadap sifat fisika menggunakan *Particle Size Analyzer* (PSA) sehingga diperoleh hasil untuk formula 2 yaitu diameter partikel $295,63 \pm 1,50$ nm, distribusi ukuran (PDI) $0,43 \pm 0,08$, dan zeta potensial $-1,37 \pm 0,47$ mV Pengujian stabilitas *Heating Cooling Cycle Test* selama 12 hari didapat hasil pada formula 2 berwarna bening dan sedikit keruh, tidak terjadi pemisahan fase, dan tidak terdapat aroma etil asetat. Hasil Uji Kelarutan menunjukkan submikro salbutamol sulfat-PLGA larut dalam SGF dan HCl 5%.

Kata kunci: **Salbutamol Sulfat, PLGA, PVA, Submikro Partikel, Persen Efisiensi Enkapsulasi**

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	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>	xi
ABSTRAK	xii
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xv
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviii
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 Salbutamol	5
2.1.1 Farmakokinetik dan Farmakodinamik Salbutamol	6
2.1.2 Bentuk Sediaan dan Dosis Pemberian Salbutamol	7
2.1.3 Efek Samping	8
2.2 Teknologi Partikel	9
2.3 Metode Pembuatan Submikro Partikel	11
2.4 Bahan Pembuatan Submikro Partikel	13
2.4.1 <i>Poly (Lactic-Co-Glycolic Acid)</i> (PLGA)	13
2.4.2 <i>Polyvinyl Alcohol</i> (PVA)	16
2.5 Karakterisasi Partikel	19
2.5.1 Zeta Potensial	19
2.5.2 Diameter dan Distribusi Partikel.....	20
2.6 Persen Efisiensi Enkapsulasi	22
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	24
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	24
3.2 Alat dan Bahan	24
3.2.1 Alat.....	24
3.2.2 Bahan	24
3.3 Preparasi Bahan	25
3.3.1 Preparasi Larutan Induk Salbutamol Sulfat	25
3.3.2 Preparasi <i>Poly (Lactic-Co-Glycolic Acid)</i> (PLGA)	25

	3.3.3 Preparasi <i>Poly (Vinyl Alcohol)</i> (PVA)	25
3.4	Formulasi	26
3.5	Preparasi Partikel Salbutamol Sulfat	26
3.6	Purifikasi Partikel dan Penentuan Persen EE	27
3.7	Evaluasi dan Karakterisasi Partikel	28
	3.7.1 Penentuan Diameter, Distribusi Ukuran, dan Zeta Potensial Partikel	28
3.8	Uji Stabilitas	28
3.9	Uji Kelarutan	29
	3.9.1 Akuades.....	29
	3.9.2 Larutan NaOH 5%	29
	3.9.3 Larutan NaHCO ₃ 5%	29
	3.9.4 Larutan HCl 5%	30
	3.9.5 <i>Simulated Gastric Fluid</i> (SGF).....	30
	3.9.6 <i>Simulated Intestinal Fluid</i> (SIF)	30
3.10	Analisis Data	31
	3.10.1 Penafsiran Data Hasil Uji Persen Efisiensi Enkapsulasi	31
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	32
4.1	Preparasi Bahan	32
4.2	Preparasi Submikro Partikel PLGA-Salbutamol sulfat	33
4.3	Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi (% EE).....	35
4.4	Karakterisasi Submikro Partikel PLGA-Salbutamol sulfat	39
	4.4.1 Penentuan Diameter, Distribusi Ukuran, dan Zeta Potensial Partikel	39
4.5	Uji Stabilitas Submikro Partikel PLGA-Salbutamol sulfat	42
4.6	Uji Kelarutan	43
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN	45
5.1	Kesimpulan	45
5.2	Saran	45
DAFTAR PUSTAKA	47	
LAMPIRAN	53	

DAFTAR SINGKATAN

ADI	: <i>Acceptable Daily Intake</i>
API	: <i>Aqua Pro Injection</i>
ASI	: Air Susu Ibu
AUC	: <i>Area Under Curve</i>
BCS	: <i>Biopharmaceutics Classification System</i>
DE	: <i>Dissolution Efficiency</i>
DLS	: <i>Dynamic Light Scattering</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
EE	: Efisiensi enkapsulasi
LD	: <i>Letal Dose</i>
LSD	: <i>Least Significant Difference</i>
O/W	: <i>Oil/Water</i>
PEG	: Polietilen glikol
PGA	: <i>Poly(Glycolic Acid)</i>
pH	: <i>Potential Hydrogen</i>
pKa	: <i>Professionally Known As</i>
PLA	: <i>Poly(Lactic Acid)</i>
PLGA	: <i>Poly(Lactic-co-Glycolic Acid)</i>
PSA	: <i>Particle Size Analyzer</i>
PVA	: <i>Poly(Vinyl Alcohol)</i>
PVADH	: <i>Polyvinyl alcohol dehydrogenase</i>
R	: Regresi
RSD	: <i>Relative Standard Deviation</i>
SD	: <i>Standard Deviation</i>
SEM	: <i>Scanning Electron Microscopy</i>
Sig	: Signifikansi
TEM	: <i>Transmission Electron Microscopy</i>
Tg	: <i>Transition glass</i>
UV-Vis	: <i>Ultraviolet-Visible</i>
W/O/W	: Water/Oil/Water

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Formulasi partikel PLGA-salbutamol sulfat	26
Tabel 2. Hasil Pengukuran Persen EE.....	37
Tabel 3. Hasil Pengukuran PSA.....	40

DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 1. Struktur kimia salbutamol	6
Gambar 2. Struktur senyawa PLGA	14
Gambar 3. Reaksi hidrolisis senyawa PLGA	16
Gambar 4. Struktur senyawa PVA	17
Gambar 5. Reaksi hidrolisis senyawa PVA	18
Gambar 6. Prinsip kerja DLS	21
Gambar 7. Prinsip kerja spektrofotometer UV-Vis	23

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

Lampiran 1.	Skema Kerja Umum	53
Lampiran 2.	Preparasi Submikro Partikel Salbutamol Sulfat-PLGA	54
Lampiran 3.	Proses Emulsifikasi dan Homogenisasi Partikel	55
Lampiran 4.	Pengukuran Persen EE Salbutamol Sulfat.....	56
Lampiran 5.	Hasil Pengukuran PSA	58
Lampiran 6.	Analisis Data	62
Lampiran 7.	Uji Stabilitas	64
Lampiran 8.	Uji kelarutan	65

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Saluran pernapasan yang terganggu oleh inflamasi kronik dapat menimbulkan penyakit asma dengan melibatkan berbagai sel inflamasi. Hal ini didasarkan oleh hiperaktivitas bronkus dalam berbagai tingkat, obstruksi saluran pernapasan dan gejala pernapasan (mengi dan sesak). Obstruksi jalan napas umumnya bersifat reversibel, namun dapat menjadi kurang reversibel bahkan relatif tidak reversibel tergantung berat dan lamanya penyakit (Priyanto, 2009). Menurut data organisasi kesehatan dunia (WHO), jumlah penderita asma didunia mencapai 300 juta orang. Angka ini diperkirakan meningkat hingga 400 juta orang pada tahun 2025 (Sundaru, 2007).

Terapi penderita asma dapat diobati menggunakan salbutamol sulfat, obat ini merupakan golongan beta-2 agonis yang mempunyai efek bronkodilatasi dan menurunkan permeabilitas kapiler, salbutamol sulfat menstimulasi reseptor β terutama selektif pada reseptor β_2 yang biasa digunakan sebagai terapi akut, serta mempunyai onset terapi yang cepat atau disebut sebagai *Short Acting β_2 -agonist* (SABA), dan memiliki efek samping relatif lebih sedikit (Qureshi *et al.*, 2005). Salbutamol sulfat termasuk dalam klasifikasi BCS kelas III dengan kelarutan yang baik tetapi masih perlu ditingkatkan permeabilitasnya. Alternatif pemberian obat salbutamol sulfat dengan menggunakan rute pemberian inhalasi. Terapi inhalasi pada penyakit asma banyak digunakan serta keberhasilannya cukup baik.

Bentuk sediaan farmasi di perdagangan yang umum digunakan pada terapi asma yaitu tablet, *inhaler*, dan *handihaler*. Penggunaan dari *inhaler* dengan

nebulizer dirancang untuk memudahkan pasien dalam mengkonsumsi obat walaupun dibeli dengan harga yang tinggi. Hal ini dikarenakan memiliki keuntungan dalam terapi inhalasi yang cepat dan efisien. Sedangkan kekurangannya adalah karena alat tambahan berupa *nebulizer* sehingga berdampak pada harga jual sediaan, serta efek sampingnya dapat menimbulkan iritasi pada saluran napas jika diberikan terlalu sering. Selain itu partikel yang dihasilkan ketika disemprotkan tidak seragam ukurannya (Barry *et al.*, 2000).

Teknologi partikel bisa menyeragamkan ukuran partikel. Ukuran partikel yang sangat kecil dalam skala nanometer dapat menembus membran inti sel dan menyebabkan kerusakan genetik yang tidak diinginkan atau mutasi (rawat *et al.*, 2006). Pembuatan submikro partikel yang memiliki ukuran 200 – 500 nm sebagaimana telah dianjurkan dan diperbolehkan dalam bidang farmasi (Reis *et al.*, 2006) dan memiliki berbagai kelebihan dalam penghantaran obat yaitu mengatasi kelarutan zat aktif yang sukar larut, memperbaiki bioavabilitas yang buruk, memodifikasi sistem penghantaran obat sehingga obat dapat langsung menuju daerah yang spesifik, meningkatkan stabilitas zat aktif dari degradasi lingkungan (penguraian enzimatis, oksidasi, hidrolisis), memperbaiki absorpsi suatu senyawa makromolekul, dan mengurangi efek iritasi saluran cerna, sehingga dapat diterima baik oleh tubuh manusia. Pada preparasi submikro partikel dapat dilakukan dengan cara mengenkapsulasi senyawa obat dalam suatu sistem pembawa (Rachmawati *et al.*, 2007).

Preparasi submikro partikel menggunakan *metode emulsion solvent evaporation* harus memperhatikan dua hal yakni polimer dan *stabilizer*. Polimer yang digunakan adalah *poly(lactic-co-glycolic acid)* (PLGA), dimana PLGA

dapat mengatasi kerusakan obat di dalam tubuh, dapat mempertahankan ukuran dari zat aktif yang telah dimodifikasi, serta dapat mengenkapsulasi obat-obat seperti eritromisin, roksitromisin, azithromisin, clindamisin, dan betametason valerat. Kestabilan partikel tidak tergantung pada PLGA tetapi membutuhkan *stabilizer*. *Stabilizer* utama yang digunakan adalah *poly(vinyl alcohol)* (PVA) yang tertentu jumlahnya tergantung zat aktif yang akan dienkapsulasi. PVA bisa berinteraksi menstabilkan PLGA karena memiliki gugus non polar untuk PLGA dan polar untuk air. Enkapsulasi yang tinggi ditunjukkan oleh kestabilan partikel (Vij *et al.*, 2010).

Berdasarkan informasi yang telah dituliskan di atas, maka perlu untuk melakukan preparasi salbutamol sulfat dalam bentuk submikro partikel. Penentuan formula terbaik dapat diketahui dari nilai persen efisiensi enkapsulasi. Karakterisasi diameter dan distribusi partikel dilakukan terhadap partikel yang terbentuk dalam rentang 200 – 500 nm. Karakteristik dari formula terbaik dilihat juga dari distribusi partikel dan zeta potensial. Kestabilan submikro partikel dapat diketahui dengan hasil uji stabilitas dan kelarutannya.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan maka didapat beberapa rumusan masalah antara lain:

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi PVA terhadap nilai efisiensi enkapsulasi (%EE) dari submikro partikel PLGA-salbutamol sulfat?
2. Bagaimana hasil diameter rata-rata, distribusi partikel, dan zeta potensial dari formula terbaik submikro partikel PLGA-salbutamol sulfat yang dihasilkan?

3. Bagaimana kelarutan serta stabilitas dari formula terbaik submikro partikel PLGA-salbutamol sulfat?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan memiliki beberapa tujuan, yakni:

1. Menentukan pengaruh variasi konsentrasi PVA terhadap nilai persen efisiensi enkapsulasi (%EE) dari submikro partikel PLGA-salbutamol sulfat.
2. Menentukan hasil diameter rata-rata, distribusi partikel, dan zeta potensial dari formula terbaik submikro partikel PLGA-salbutamol sulfat yang dihasilkan.
3. Menentukan kelarutan serta stabilitas dari formula terbaik submikro partikel PLGA-salbutamol sulfat.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini antara lain memperluas pemahaman mengenai pengaruh konsentrasi PVA terhadap diameter, distribusi partikel, dan zeta potensial, serta nilai persen efisiensi enkapsulasi yang dihasilkan dari submikro partikel PLGA-salbutamol sulfat, memperbanyak informasi mengenai penggunaan konsentrasi PVA yang terbaik sebagai *stabilizer*, serta menambah kajian ilmiah mengenai kelarutan dan stabilitas dari PLGA-salbutamol sulfat yang berbentuk submikro partikel dibandingkan dengan serbuk salbutamol sulfat murni.

DAFTAR PUSTAKA

- Amin, Z. 2018. *Divisi Pulmonologi*, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, FKUI-Jakarta, Indonesia.
- Andrew. 2016, „Preparasi dan karakterisasi submikro partikel poly (lactic co-glycolic acid) pembawa Roksitromisin dengan stabilizer polyvinyl alcohol“, *Skripsi*, S.Farm, Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya.
- Barry PW, Fouroux B, Pederson S, O'Callaghan C. Nebulizers in childhood. Eur Respir Rev 2000; 10: 527-35.
- 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, Indralaya.
- Berne, B.J. & Pecora, R. 2000, *Dynamic light scattering: With application to chemistry, biology and physic*, Dover Publications, New York, USA.
- Cathomas, R., Hartmann, K., Havryk, A., Joerger, M., Kuhn, M., Paterson, J.W., Robinson, T.D., and Seale, J.P., 2005. In: Aronson, J.K. *Meyler's Side Effect of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reaction an Interaction*, Ed. 15th, Oxford: Elsevier., pp. 1344, 1443, 3093, 3099.
- De, S. & Robinson, D.H. 2004, Particle size and temperature effect on the physical stability of PLGA nanoshperes and microspheres containing bodipy, *AAPS Pharm Sci Tech*, **5(4)**:1-7.
- Departemen Kesehatan RI. 2007. *Pharmaceutical Care untuk Penyakit Asma*. Jakarta: Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan Departemen Kesehatan RI.
- Dolovich MB, Everard ML. Delivery of aerosols to children: devices and inhalation techniques. Dalam: Naspitz C, Szeffler SJ, Tinkelman D, Warner JO. *Textbook of pediatric asthma. An International Perspective*. London: Martin Dunitz Ltd 2001. h. 327-46.
- Gaur, A., Mindha A. & Bhatiya A.L. 2008, Significance of nanotechnology in medical sciences, *AJP*, **1**:80-85.

- Gavini, E., Chetoni, P. & Cossu, M. 2004, PLGA microspheres for the ocular delivery of a peptide drug, vancomycin using emulsification / spray-drying as the preparation method: In vitro / in vivo studies, *Eur J Pharm Biopharm*, **57**:207–212.
- Gaskell, E.E., Hobbs, G., Rostron, C. & Hutcheon, G.A. 2008, Encapsulation and release of α -chymotrypsin from poly(glycerol adipate-co- ω -pentadecalactone) microparticles, *J Microencapsul*, **25**(3):187-195.
- Gentile, P., Chiono, V., Carmagnola, I. & Hatton, P.V. 2014, An overview of poly (lacticco-glycolic)acid (PLGA)-based biomaterials for bone tissue engineering, *Int J Mol Sci*, **15**:3640-3659.
- Hassan, C.M. and Peppas, N.A. 2000. Stucture and Morphology of Freeze/Thawed PVA Hydrogels, *Macromolecules*, No.33: 2427.
- Kelly, H.W., and Sorkness, C.A., 2014. Asthma. In: Dipiro, J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C., Matske G.R., Wells, B.G., and Posey, L.M. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*, Ed. 9th, New York: The McGrawHill Companies, Inc.
- Kemala, T., Budianto, E. & Soegiyono, B. 2010, Preparation and characterization of michrospheres based on blend of poly(lactid acid) and poly (e-caprolactone) with poly(vinyl alcohol) as emulsifier, *Arb J Chem*, **5**:103-108.
- Lacy, C.F., Armstrong, L.L., Goldman, M.P., and Lance, L.L., 2009. *Drug Information Handbook: A Comprehensive Resource for all Clinicians and Healthcare Professionals*, 17th Ed, Ohio: Lexi- Comp, Inc.
- Lanimarta, Y. (2012). Pembuatan dan Uji Penetrasi Nanopartikel Kurkumin Dendrimer Polimidoamin (PAMAM) Generasi-4 dalam Sediaan Gel dengan Menggunakan Sel Difusi FRANZ. Skripsi. Jakarta: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. Universitas Indonesia.
- Lee, S.C., Oh, J.T., Jang, M.H. & Chung, S.I. 1999, Quantitative analysis of polyvinyl alcohol on the surface of poly(d,l-lactide-co-glycolide) microparticles prepared by solvent evaporation method: Effect of particle size and PVA concentration, *Control Release*, **59**(2):123-132.

- Malkki *et al.*, 1990., Decompostion of Salbutamol in Aqueous Solutions. I. The Effect of pH, Temperature and Drug Concentration. *International Journal of Pharmaceutics*, 63 (1990) 17-22.
- Maier, G., Rubino, C., Hsu, R., Grasela, T., and Baurngartner, R.A., 2007. Population pharmacokinetics of (R)-albuterol and (S)-albuterol in pediatric patients aged 4-11 years with asthma. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 20, pp. 534–542.
- Matsumoto *et al.*, 2013. Low-dose salbutamol suppresses airway responsiveness to histamine but not methacholine in subjects ith asthma. *Respiratory Investigation*, 5, pp. 158-165.
- Mardiyanto. 2013, „Investigation of nanoparticulate formulation intended for caffeine delivery into hair follicle“, *Disertasi*, Dr.rer.nat., Department of Pharmacy, Faculty of Science, Saarland University, Saarbruecken, Germany.
- McCall, Rebecca L. dan Sirianni, Rachael W. 2013, PLGA Nanoparticles Formed by Single- or Double-emulsion with Vitamin E-TPGS, *Journal of Visualized Experiments* (82, E51015). DOI:10.3791/51015.
- Muhaimin. 2013, „Study of microparticle preparation by the solvent evaporation method using focused beam reflectance measurement (FBRM)“, *Disertasi*, Dr.rer.Nat., Farmasi, Pharmazie der Freien Universitat, Berlin.
- Murakami, H., Kawashima, Y., Niwa, T., Hino, T., Takeuchi, H. & Kobayashi, M. 1997, Influence of the degrees of hydrolyzation and polyrnerization of poly(vinylalcohol) on the preparation and properties of poly(DL-lactide-co-glycolide) nanoparticle, *Int J Pharm*, 149:43–49.
- Mura, S., Hillaireau, H., Nicolas, J., Droumaguet, B.L., Gueutin, C., Zanna, S., *et al.* 2011, Influence of surface charge on the potential toxicity of PLGA nanoparticles towards calu-3 cells, *Int J Nano*, 6:2591-2605.
- Nimesh, S. & Chandra, R. 2011, *Theory, Techniques and Applications of Nanotechnology in Gene Silencing*, River Publisher, Aalborg, Denmark.
- Panyam, J., Sahoo, S.K., Prabha, S., Bargar, T. & Labhsetvar, V. 2003, Fluorescence and electron microscopy probes for cellular and tissue uptake of poly (D, L-lactide-co-glycolide) nanoparticles, *Int J Pharm*, 262:1–11.

- Pal, S.L., Jana, U., Manna, P.K., Mohanta, G.P. & Manavalan, R. 2011, Nanoparticle: An overview of preparation and characterization, *J of Applied Pharmaceutical Science*, **6**:228-234.
- Park, T.G. 1995, Degradation of poly(lactic-co-glycolic acid) microspheres: Effect of copolymer composition, *Biomaterials* **16**:1123–1130.
- Pubchem Chemistry Database. 2016, Ethyl Acetate, diakses pada tanggal 2 Mei 2016, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/ethyl_acetate>.
- Purnamasari, S.D. 2012, ‘Formulasi dan uji penetrasi natrium dikofenak 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.
- Priyanto, 2009, *Farmakoterapi dan Terminologi Medis*, edisi revisi, Penerbit Rineka Cipta, Jakarta Indonesia.
- Quintanar, G.D., Allémann, E. & Fessi, H. 1998, Preparation techniques and mechanisms of formation of biodegradable nanoparticles from preformed polymers, *Drug Dev Ind Pharm*, **24(12)**:1113-1128.
- Qureshi, F., Zaritsky, A., Wetch, C., Meadows, T., and Burke B.L., 2005. Clinical efficacy of racemic albuterol versus levalbuterol for the treatment of acute pediatric asthma.*Annals of Emergency Medicine*, Vol. 46 No. 1.
- Rachmawati, H., Reker-Smit, C., Hooge, M.N.L., Loenen-Weemaes, A.M.V., Poelstra, K. & Beljaars, L. 2007, Chemical Modification of Interleukin-10 with Mannose 6-Phosphate Groups Yields a Liver-Selective Cytokine, *DMD*, **35**:814-821.
- Rahimnejad *et al.*, 2012. Investigation and Modelling effective Parameters influencing the size of BSA protein nanoparticle of colloidal carrier. *Biotechnology Research Lab.*, Faculty of Chemical Engineering , Iran.
- Rawat, M., Singh, D., Saraf, S. & Saraf, S. 2006, Nanocarriers: Promising vehicle for bioactive drugs, *Biol Pharm Bul*, **29(9)**:1790-1798.
- Rajeshwari, A., Prathna, T.C., Balajee, J., Chandrasekaran, N., Mandal, A.B. & Mukherjee, A. 2013, Computational approach for particle size measurement of silver nanoparticle from electron microscopic image, *IJPSS*, **5**:619-623.

- Refti, W. 2017, "Optimasi dan karakterisasi submikro partikel poly (lactic co-glycolic acid) pembawa Betametason Valerat dengan Variasi Konsentrasi polyvinyl alcohol dan Waktu Sonikasi", *Skripsi*, S.Farm, Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya.
- Reis, C.P., Neufeld, R.J., Riberio, A.J. & Veiga, F. 2006, Nanoencapsulation methods for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles, *Nanomed Nanotechnol, Biol Med*, **2**:8-21.
- Riwayati, I. 2007, Analisa resiko pengaruh partikel nano terhadap kesehatan manusia, *J Sains*, **3(2)**: 17 – 18.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J. and Owen, S.C., 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, fifth edition, Pharmaceutical Press: 14,124-126, 301, 545, 592-593.
- Sari, D.K. & Lestari, R.S.D. 2015, Pengaruh waktu dan kecepatan pengadukan terhadap emulsi minyak biji matahari (*helianthus annuus* L.) dan air, *JIP*, **5(3)**:155-159.
- Schliecker, G., Schmidt, C., Fuchs, S., Wombacher, R., & Kissel, T. 2003, Hydrolytic degradation of poly(lactide-co-glycolide) films: Effect of oligomers on degradation rate and crystallinity, *Int J Pharm*, **266**:39–49.
- Schellenkens, R.C.A., Baltink J.H., Woesthuis, E.M., Stellaard F., Kosterink J.G. W., Woerdenbag, H.J., et al. 2012, Film coated tablets (ColoPulse technology) for targeted delivery in the lower intestinal tract: Influence of the core composition on release characteristics, *Pharm Dev Technol*, **17(1)**:40-47.
- Shi, D. 2004, *Biomedical devices and their application*, 1st edition, Springer-Verlag, New York, USA.
- Shapiro, G.S., Yagen, U., Xiang, J., Kottakis, J., and Cioppa., G.D., 2002. A randomized, double-blind, single-dose, crossover clinical trial of the onset and duration of protection from exercise-induced bronchoconstriction by formoterol adn albuterol. *Clinical Therapeutics*, vol. 24 No. 12.
- Sigma-Aldrich. 2015, *Catalog product*, diakses pada tanggal 2 Desember 2015,

- <<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/pz0007?lang=en®ion=ID>>.
- Skoog, D.A. & West, D.M. 1971, *Principles of Instrumental Analysis*, Holt, Rinehart and Winston, Inc., New York, USA.
- Sun, S.B., Liu, P., Shao, F.M. & Miao, Q.L. 2015. Formulation and evaluation of PLGA nanoparticles loaded capecitabine for prostate cancer, *Int J Clin Exp Med*, **8(10)**:19670-19681.
- Sundaru, H. *Asma (Apa dan bagaimana pengobatannya)*. Jakarta: Balai Penerbit FK UI; 2007.
- Sweetman, S.C., 2009. *Martindale: The Complete Drug Reference*. 36th Ed. London: Pharmaceutical Press., pp: 1121, 1122, 1131, 1135.
- Usaquet, C.X., Martínez, R.H., Aya, B. & Gonzalez, M. 2006, Ultrasound-assisted extraction of polyphenols from red-grape (*vitis vinifera*) residues, *IUFoST*, **38**:1315–1324.
- Vandervoort, J. & Ludwig, A. 2002, Biodegradable stabilizers in the preparation of PLGA nano particles: a factorial design study, *Int J Pharm*, **238**:77-92.
- Vaughn, J.M. and Williams R.O. 2007. Nanoparticle Engineering. In Swarbrick. James. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Third Edition*. Volume 1. New York: Nova Science Publisher, 48.
- Vij, N., Min, T., Marasigan, R., Belcher, C. N., Mazur, S., Ding, H., et al. 2010, Development of PEGylated PLGA nanoparticle for controlled and sustained drug delivery in cystic fibrosis, *J Nanobiotech.*, **8**:22.
- Yuliza, F. 2016, „Preparasi dan karakterisasi submikro partikel poly (lactic co-glycolic acid) dan kitosan pembawa deksametason dengan stabilizer polyvinyl alcohol“, *Skripsi*, S.Farm, Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta.
- 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 Intl*, **41**:61-68.

