

**PREPARASI DAN KARAKTERISASI SUBMIKRO PARTIKEL
POLY-(LACTIC-CO-GLYCOLIC ACID) PEMBAWA EKSTRAK
DAUN PEGAGAN (*Centella asiatica* (L.) Urban) DENGAN
VARIASI KONSENTRASI *POLYVINYL ALCOHOL***

SKRIPSI

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



Oleh:

REZITA GUNAWAN TANJUNG

08061381621072

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

2020

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel *Poly-(Lactic-Co-Glycolic Acid)* Pembawa Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica* (L) Urban) Dengan Variasi Konsentrasi *Polyvinyl Alcohol*

Nama Mahasiswa : REZITA GUNAWAN TANJUNG


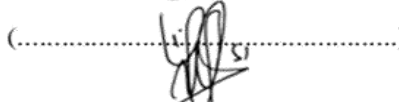
NIM : 08061381621072

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 27 Juli 2020 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 1 Agustus 2020

Pembimbing:

1. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt
NIP. 197103101998021002 
2. Indah Solihah, M.Sc., Apt
NIP.198803082019032015 

Pembahas:

1. Herlina, M.Kes., Apt
NIP. 197107031998022001 
2. Dr. Nirwan Syarif, M.Si
NIP. 197010011999031003 
3. Dr. Miksusanti, M.Si
NIP. 196807231992032003 

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI



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

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Makalah Hasil : Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel *Poly-(Lactic-co-Glicolic Acid)* Pembawa Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica* (L) Urban) Dengan Variasi Konsentrasi *PolyVinyl Alcohol*

Nama Mahasiswa : Rezita Gunawan Tanjung

NIM : 08061381621072

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 11 September 2020 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 29 September 2020

Ketua:

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



(.....)

Anggota :

1. Indah Solihah, M.Sc., Apt
NIP.198803082019032015
2. Herlina, M. Kes., Apt.
NIP. 197107031998022001
3. Dr. Miksusanti, M.Si
NIP. 196807231994032003
4. Dr. Nirwan Syarif, M.Si
NIP. 197010011999031003



(.....)



(.....)



(.....)



(.....)

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 : Rezita Gunawan Tanjung
NIM : 08061381621072
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.

Indralaya, 2 Oktober 2020
Penulis,

Rezita Gunawan Tanjung
NIM. 08061381621072

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

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

Nama Mahasiswa : Rezita Gunawan Tanjung
NIM : 08061381621072
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: “Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel *poly-(Lactic-Co-Glycolic Acid)* Pembawa Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica* (L) Urban) Dengan Variasi Konsentrasi *Polyvinyl Alcohol*” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media /memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Indralaya, 2 Oktober 2020

Rezita Gunawan Tanjung
NIM. 08061381621072

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

Alhamdulillah...

Skripsi ini saya persembahkan kepada Papa, Mama, Adik perempuan, Kakak laki-laki, Keluarga Besar, Para Dosen, Sahabat, Teman seperjuangan Farmasi UNSRI 2016 yang saya sayangi, serta Almamater tercinta.

Motto:

“Indeed Allah SWT never fails his promises”

(Quran 3:9)

“Sometimes life is risking everything for a dream, no one can see but you”

KATA PENGANTAR

Assalamu‘alaikum warohmatullahi wabarokatuh

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT karena berkat rahmat, ridho, dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel *Poly(Lactic-co-Glycolic Acid)* Pembawa Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica* (L) Urban) dengan Variasi Konsentrasi *PolyVinyl Alcohol*”. Shalawat beserta salam senantiasa terlimpah curahkan kepada Nabi besar Muhammad SAW, kepada keluarga, para sahabatnya hingga umatnya hingga akhir zaman. Penulisan skripsi ini dibuat untuk memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) di Program Studi 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 terima kasih kepada:

1. Kedua orang tua tercinta penulis, Papa Ir. Hendra Gunawan Tanjung dan Mama Elvira Anas, A.Md, adik perempuan tercinta Anggi Anggraini Tanjung dan kakak laki-laki Muhammad Reza Tanjung, atas kasih sayang, doa, motivasi, nasihat, serta dukungan mental dan finansial yang tak henti-hentinya diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan di perkuliahan sampai mendapatkan gelar sarjana farmasi ini.
2. Rektor Universitas Sriwijaya dan Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam serta Ketua Program Studi Farmasi yang telah menyediakan sarana dan prasarana selama perkuliahan dan penelitian hingga selesai.
3. Bapak Dr.rer.nat Mardiyanto, M.Si., Apt. dan Ibu Indah Solihah, S.Farm, M.Sc., Apt. selaku dosen pembimbing pertama dan kedua yang telah memberikan ide, bimbingan, motivasi, semangat, nasihat dan berbagai masukan untuk menyelesaikan penelitian ini dengan baik.
4. Segenap dosen pembahas dan penguji (Ibu Miksusanti, M.Si, Ibu Herlina, M.Kes., Apt., serta Bapak Nirwan Syarif, M.Si) atas segala saran, dan ilmu yang telah memberikan saran , motivasi, dan masukan yang baik dan membangun

5. Seluruh staf (Kak Ria & Kak Adi) serta analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Isti, Kak Putri, Kak Fitri & Kak Erwin) atas segala bantuannya selama ini.
6. Seluruh dosen Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, atas semua ilmu serta nasihat yang telah diberikan kepada penulis sejak awal perkuliahan dan selama penyusunan skripsi ini sampai dengan selesai.
7. Sahabat seperjuangan dari awal perkuliahan dan rekan penelitian, Rezki Zahwa Novia atas dukungan, kerja sama, suka duka, dan semangat yang telah diberikan selama masa perkuliahan dan penelitian. Semoga kita sukses kedepannya dan bisa melanjutkan pendidikan bersama lagi.
8. Para sahabat “Pensil inul” Dhia Husna Endriaty, Siti Aulia, Ade Ira, dan Dian noptiana atas canda tawa, berbagi informasi, saling membantu, saling menghargai, menyayangi selama 4 tahun ini serta berbagai hal yang telah kita buat sebagai kenangan, semoga selamanya akan terus terkenang dan dikenang-kenang.
9. Teman-teman yang telah membantu selama masa perkuliahan, penelitian, dan berbagi kenangan, Muflihah Amalia, Annisa Dhea Safera, Nengah Ridwan dan Sacharum Noor Zhafiroh.
10. Sahabat-sahabatku yang terbaik yang tidak bisa disebutkan nama grupnya Sisca Novianti, Tara Alina Rizki, M. Ridho Arya, Syaidina Ariq, dan M. Ilham Kurnia atas semua bantuan, semangat, pengertian, doa, telinga dan pundak yang akan selalu ada ketika dibutuhkan. Semoga akan selamanya
11. Para Sahabatku yang terbaik Putri Yusella, Annisa Nanda Anindita, Gabal Elma, serta Rani Tiara Putri atas semua doa, dukungan, motivasi, dan canda tawa dari awal sampai akhir perjuangan menyelesaikan penelitian ini. Semoga akan selamanya
12. Teman-teman seperjuangan Farmasi 2016 yang telah berbagi suka-duka serta kenangan, dan telah banyak membantu selama ini.
13. Mahasiswa farmasi angkatan 2013, 2014, 2015, 2017, 2018, dan 2019 atas kebersamaan, dukungan, dan bantuan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian, sampai penyusunan skripsi ini selesai.
14. Seluruh pihak yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini, baik terlibat secara langsung maupun tidak yang tidak bisa penulis sebut satu-persatu. Semoga Allah memberkahi dan 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. Penulis sangat berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan seluruh pembaca.

Indralaya, 2 Oktober 2020

Rezita Gunawan Tanjung

NIM. 08061381621072

Preparation and Characterization
Submicro Particle of *Poly(lactic-Co-Glycolic Acid)* Loading Extract (*Centella asiatica* (L) Urban) Leaves With The Variation Concentration of *Polyvinyl Alcohol*

Rezita Gunawan Tanjung
08061381621072

ABSTRACT

Pegagan is a herbaceous plant that is believed by the people of Indonesia to have many benefits such as anti-inflammatory, anti-oxidant and anti-cholinergic. The manufacture of pegagan leaves (*Centella asiatica* (L) Urban) in the form of submicro particle scale aims to overcome the problem of extracts in solubility and stability in the drug formula. Submicro particle preparation extraction using single emulsion solvent evaporation method with *poly (lactic-co-glycolic acid)* (PLGA) polymers and *poly (vinyl alcohol) stabilizers* (PVA). Submicro particle formulation with a variation concentration of PVA was carried out in this study to determine the effect of PVA concentrations on the characterization of PLGA-pegagan leaf extract particles produced on the value of percent encapsulation efficiency (% EE) and stability with the heating cooling cycle method. The concentration of PVA used 40 mg formula 1, 50 mg of formula 2, and 60 mg of formula 3. Characterization of submicro particle with PSA to measure particle size, PDI (*Poly Dispersity Index*) and potential zeta value. The proportion of the optimum formula components obtained were 40 mg PVA (Formula 1) with response values which resulted %EE 90.22%. Characterization of particle size 252.1 nm; PDI value is 0.255; and zeta potential value is -0.6 mV. Measurement of the optimum pH of the formula for 6 cycles showed an insignificant increase in pH values with a range of 5.37-5.87 included in the category of a good pH range of drug preparations.

Keywords: Pegagan (*Centella asiatica* (L) Urban), *Single emulsion solvent evaporation method*, PVA, PLGA

Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel *Poly-(Lactic-Co-Glycolic Acid)* Pembawa Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica* (L) Urban) Dengan Variasi Konsentrasi *Polyvinyl Alcohol*

**Rezita Gunawan Tanjung
08061381621072**

ABSTRAK

Tanaman pegagan merupakan tanaman herba yang dipercaya oleh masyarakat Indonesia memiliki banyak khasiat seperti anti inflamasi, anti oksidan dan anti kolinergik. Pembuatan daun pegagan (*Centella asiatica* (L) Urban) ke dalam bentuk skala submikro partikel bertujuan untuk mengatasi permasalahan ekstrak dalam kelarutan dan kestabilan di dalam formula obat. Preperasi submikro partikel dengan ekstraksi dilakukan dengan metode *single emulsion solvent evaporation* yang menggunakan polimer *poly (lactic-co-glycolic acid)* (PLGA) dan *stabilizer poly(vinyl alcohol)* (PVA). Formulasi submikro partikel dengan variasi konsentrasi PVA dilakukan pada penelitian ini untuk mengetahui pengaruh konsentrasi PVA terhadap karakterisasi submikro partikel PLGA-ekstrak daun pegagan yang dihasilkan terhadap nilai persen efisiensi enkapsulasi (%EE) dan stabilitas dengan metode *heating cooling cycle* . Konsentrasi PVA yang digunakan 40 mg formula 1, 50 mg formula 2, dan 60 mg formula 3. Karakterisasi submikro partikel dengan alat PSA untuk mengukur ukuran partikel, PDI (*Poly Dispersity Index*) dan nilai zeta potensial. Proporsi komponen formula optimum yang didapatkan pada konsentrasi PVA 40 mg (formula 1) dengan nilai respon %EE 90,22%. Karakterisasi ukuran partikel 252,1 nm; nilai PDI 0,255; dan zeta potensial -0,6 mV. Pengukuran pH formula optimum selama 6 siklus menunjukkan adanya peningkatan nilai pH yang tidak signifikan dengan rentang 5,37-5,87 masuk dalam kategori rentang pH sediaan obat yang baik.

Kata kunci : Pegagan (*Centella asiatica* (L) Urban), Metode *single emulsion solvent evaporation*, PVA, PLGA

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 MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
<i>ABSTRACT</i>	x
ABSTRAK.....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
DAFTAR SINGKATAN.....	xviii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Tanaman Pegagan.....	6
2.1.1 Deskripsi Tanaman.....	6
2.2 Kandungan Kimia Daun Pegagan.....	7
2.2.1 Kuersetin.....	8
2.3 Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE).....	10
2.4 Teknologi Partikel.....	11
2.4.1 Metode Preperasi Partikel.....	11
2.5 Bahan Pembuatan Submikro Partikel.....	13
2.5.1 <i>Poly-(Lactic-Co-Glycolic Acid)</i> (PLGA).....	14
2.5.2 <i>Polyvinyl Alcohol</i> (PVA).....	16
2.6 Karakterisasi Partikel.....	18
2.6.1 Ukuran dan Distribusi Partikel.....	18
2.6.2 Zeta Potensial.....	20
2.7 Spektrofotometri UV-Vis.....	21
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	23
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian.....	23
3.2 Alat dan Bahan.....	23
3.2.1 Alat.....	23
3.2.2 Bahan.....	23
3.3 Metode Penelitian.....	24
3.3.1 Preparasi Sampel.....	24
3.3.2 Preparasi Ekstrak Etanol Daun Pegagan.....	24
3.3.3 Preperasi <i>Poly-(Lactic-Co-Glycolic Acid)</i> (PLGA).....	24
3.3.4 Preperasi <i>Polyvinyl Alcohol</i> (PVA).....	25
3.4 Skrinning Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Pegagan.....	25

3.4.1 Pemeriksaan Flavonoid dan Fenolik	25
3.4.2 Pemeriksaan Alkaloid, Steroid, dan Terpenoid	25
3.4.4 Pemeriksaan Saponin.....	26
3.4.5 Pemeriksaan Tanin	26
3.5 Pengukuran Kadar Kuersetin	27
3.5.1 Pembuatan Larutan Standar Kuersetin	27
3.5.2 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum dan Pembuatan Kurva Kalibrasi Kuersetin	27
3.5.3 Pengukuran Kadar Flavonoid Total Pada Ekstrak Etanol Daun Pegagan.....	28
3.6 Formula.....	28
3.7 Pembuatan Submikro Partikel Ekstrak Etanol Daun Pegagan	29
3.8 Purifikasi Submikro Partikel Ekstrak Etanol Daun Pegagan.....	30
3.9 Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulai (%EE)	30
3.10 Uji Stabilitas Fisik dan Pengaruh Suhu	31
3.11 Evaluasi dan Karakterisasi Partikel	31
3.11.1 Penentuan Diameter, Distribusi Ukuran, dan Zeta Potensial ..	31
3.12 Analisis Data.....	32
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	33
4.1 Preparasi Ekstrak Daun Pegagan	33
4.2 Preparasi Bahan	34
4.3 Analisis Uji Kandungan Fitokimia Ekstrak Daun Pegagan	36
4.3.1 Pemeriksaan Flavonoid dan Fenolik	37
4.3.2 Pemeriksaan Alkaloid, Steroid, dan Terpenoid.....	38
4.3.3 Pemeriksaan Saponin	40
4.3.4 Pemeriksaan Tanin	41
4.4 Pengukuran Kadar Kuersetin.....	41
4.4.1 Pembuatan Larutan Standar Kuersetin.....	41
4.4.2 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum dan Pembuatan Kurva Kalibrasi Kuersetin.....	41
4.4.3 Pengukuran Kadar Flavonoid Total pada Ekstrak Etanol Daun Pegagan	43
4.5 Pembuatan Submikro Partikel Ekstrak Etanol Daun Pegagan	43
4.6 Purifikasi Submikro Partikel Ekstrak Daun Pegagan	47
4.7 Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE).....	48
4.8 Evaluasi dan Karakterisasi Submikro Partikel Ekstrak Daun Pegagan .	51
4.9 Uji Stabilitas Fisik dan Pengaruh Suhu	54
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	57
5.1 Kesimpulan	57
5.2 Saran	57
DAFTAR PUSTAKA.....	59

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Formulasi Partikel PLGA-Ekstrak Daun Pegagan.....	29
Tabel 2. Hasil Analisis Kandungan Fitokimia Daun Pegagan.....	37
Tabel 3. Persen EE Submikro Partikel Ekstrak Daun Pegagan	48
Tabel 4. Hasil Karakterisasi Submikro Partikel Ekstrak Daun Pegagan	52
Tabel 5. Hasil Uji Stabilitas Formula Optimum Submikro Partikel Ekstrak Daun Pegagan.....	55

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Tanaman Pegagan (<i>Centella asiatica</i> (L.) Urban.)	6
Gambar 2. Struktur Kuersetin	9
Gambar 3. Struktur Senyawa PLGA	15
Gambar 4. Struktur Senyawa PVA	17
Gambar 5. Gerak Brown	19
Gambar 6. Prinsip Kerja DLS	20
Gambar 7. Reaksi Senyawa Flavonoid dengan Sebuk Mg dan HCl.....	38
Gambar 8. Reaksi Alkaloid dengan Pereaksi Dragendorff	39
Gambar 9. Reaksi Alkaloid dengan Pereaksi Wagner	40
Gambar 10. Proses Emulsifikasi.....	44
Gambar 11. Proses Evaporasi	46
Gambar 12. Ikatan Antara Kuersetin, PLGA, dan PVA	46
Gambar 13. Submikro Partikel Ekstrak Daun Pegagan	49
Gambar 14. PVA Melindungi Ekstrak Daun Pegagan Secara Sterik	50
Gambar 15. Pengaruh Zeta Potensial Terhadap Stabilitas Partikel.....	54

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum.....	66
Lampiran 2. Skema Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Pegagan	67
Lampiran 3. Skema Kerja Preparasi Bahan	68
Lampiran 4. Formulasi Submikro Partikel Ekstrak Daun Pegagan	69
Lampiran 5. Perhitungan Bahan	70
Lampiran 6. Hasil Analisis Kandungan Fitokimia Ekstrak Daun Pegagan.....	72
Lampiran 7. Determinasi Daun Pegagan	73
Lampiran 8. Submikro Partikel Ekstrak Daun Pegagan	74
Lampiran 9. Purifikasi Submikro Partikel Ekstrak Daun Pegagan.....	75
Lampiran 10. Skema Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi	76
Lampiran 11. Analisis Data Persen EE.....	77
Lampiran 12. Penentuan Kurva Baku Kuersetin	78
Lampiran 13. Penentuan Kadar Flavonoid Total.....	80
Lampiran 14. Penentuan Persen EE.....	81
Lampiran 15. Pengukuran Diameter Ukuran, PDI, dan Zeta Potensial.....	82
Lampiran 16. Organoleptik Uji Stabilitas Formula Optimum.....	84

DAFTAR SINGKATAN

ANOVA	: <i>Analysis Of Variance</i>
API	: <i>Aqua Pro Injection</i>
CV	: <i>Coefficient of Variation</i>
DLS	: <i>Dynamic Light Scattering</i>
EE	: Efisiensi Enkapsulasi
kgBB	: Kilogram Berat Badan
kHz	: <i>Kilohertz</i>
LogP	: Logarithm of Partition
LSD	: <i>Least Significant Difference</i>
Nm	: Nano Meter
O/W	: <i>Oil in Water</i>
P.A.	: <i>Pro Analysis</i>
PDI	: <i>Poly Dispersity Index</i>
pH	: <i>Potential of Hydrogen</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>
P-value	: <i>Probability Value</i>
R	: Regresi
RPM	: <i>Rotation Per Minute</i>
SD	: <i>Standard Deviation</i>
Sig	: Signifikansi
SPSS®	: <i>Statistical Package for teh Social Sciences</i>
UV-Vis	: <i>Ultraviolet-Visible</i>
W/O	: <i>Water in Oil</i>
°C	: Deraja

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pegagan (*Centella asiatica* (L.)Urban) merupakan tanaman herba tahunan yang tumbuh menjalar dan berbunga sepanjang tahun. Salah satu tanaman obat yang dipercaya masyarakat untuk meningkatkan kemampuan memori dan pembelajaran yang mungkin berhubungan dengan aktivitas antioksidan, antiinflamasi, neuroprotektif, prokolinerjik, dan antikolinerjik (Joshi dan Parle, 2006) yaitu Pegagan atau Antanan (*Centella asiatica* (L) Urban). Tanaman Pegagan mengandung senyawa flavonoid total 0,556% b/b dan kandungan total fenol sebesar 0,825% (Sutardi, 2008) dan nilai IC₅₀ kuat sebesar 20,43 ppm (Widyani dkk, 2019) yang mampu memberikan efek antioksidan. Senyawa antioksidan dalam daun pegagan akan menghambat aktivitas radikal bebas dalam tubuh secara memotong reaksi oksidasi berantai radikal bebas (Winarsih, 2007).

Permasalahan ekstrak yang dimanfaatkan sebagai bahan obat yaitu ekstrak yang tidak stabil sehingga diformulasikan ke dalam bentuk sediaan dengan mempertimbangkan zat pembawa yang tepat. Pembuatan obat ke dalam bentuk submikro partikel diyakini akan mampu meningkatkan luas permukaan sehingga meningkatkan kelarutan obat. Selain itu, bentuk submikro partikel dapat meningkatkan kemampuan penetrasi ekstrak daun pegagan sehingga mampu meningkatkan efek pada lokasi target. Dewasa ini pemanfaatan nanopartikel sedang berkembang di berbagai bidang. Nanopartikel adalah partikel yang berukuran 10-1000 nm terdiri dari bahan polimer alami maupun sintesis, dapat digunakan sebagai pembawa obat dengan cara melarutkan, memerangkap,

mengkapsulasi, menjerap atau menempelkan zat aktif (Mohanraj & Chen, 2006). Tujuan utama dalam mendesain nanopartikel sebagai system penghantaran obat adalah untuk mengontrol ukuran partikel, sifat permukaan dan pelepasan zat aktif untuk memperoleh aksi spesifik obat secara farmakologis (Jahanshahi *and* Babaei, 2008) dan desain nanopartikel adalah bentuk submikro partikel.

Submikro merupakan salah satu bentuk desain nanopartikel untuk pengembangan sistem penghantaran obat dengan kelebihan dalam penghantaran obat yaitu mengatasi kelarutan zat aktif yang sukar larut, memperbaiki bioavailabilitas yang buruk, memodifikasi system penghantaran obat sehingga obat dapat langsung menuju daerah yang spesifik, meningkatkan stabilitas zat aktif dari degradasi lingkungan (penguraian enzimatis, oksidasi, hidrolisis), memperbaiki absorbs suatu senyawa makromolekul, dan mengurangi efek iritasi saluran cerna. Ukuran submikro memperpanjang pelepasan obat selama proses transport obat ke sasaran dan dapat diterapkan untuk berbagai sasaran pengobatan karena submikro partikel masuk ke dalam darah dan dibawa ke target pengobatan.

Komponen penting pembuatan submikro ini yaitu polimer penjerap dan stabilisator pada penelitian ini dilakukan pembuatan submikro partikel ekstrak daun pegagan menggunakan polimer (pelindung partikel obat) yakni PLGA (poly(lactic-co-glycolic acid) dan stabilisator PVA yang mampu menghasilkan distribusi ukuran partikel yang homogen (Rowe et al.,2009). Polimer PLGA ini bersifat *biocompatible*, *biodegradable*, dan *flexible*, serta memiliki efek samping yang rendah ketika digunakan untuk aplikasi biomedis sebagai pembawa obat (Virlanet *al*, 2015) yang telah banyak digunakan dan dioptimasi penggunaannya sebagai zat pembawa obat. PVA yang digunakan sebagai emulsifier dan stabilizer

dengan sifat tidak menimbulkan efek toksik, tidak bersifat karsinogenik, mudah dalam pengolahan dan mampu teradhesi pada jaringan biologis (Hassan *and* Peppas, 2000; Mardiyanto, 2013) juga belum banyak dilakukan proses optimasi konsentrasi PVA sebagai *stabilizer agent* sehingga karena alasan tersebut dilakukan pada penelitian ini variasi konsentrasi PVA. Ukuran partikel yang diharapkan terbentuk yaitu 200–500 nm karena semakin kecil ukuran partikel maka luas permukaan partikel akan semakin besar sehingga obat akan meningkat permeabilitasnya (Guirguis, 2013). Selain itu penggunaan PLGA dan PVA akan meningkatkan aktivitas obat dan efisiensi obat serthaaafuya keamanan obat sehingga mencegah obat untuk bereaksi pada tempat yang tidak diharapkan (Martindkk., 2012; Mardiyanto, 2013).

Penentuan formula optimum dapat dilakukan dengan cara menentukan persen efisiensi enkapsulasi (%EE) dari submikro partikel. Formula optimum yang dihasilkan kemudian digunakan untuk mengetahui karakter submikro partikel yang dihasilkan, melalui analisis ukuran partikel, pengukuran zeta potensial, dan *poly dispersity index* (PDI) serta dilakukan evaluasi dengan mengamati stabilitas fisik submikro partikel dengan menggunakan alat PSA. Parameter kestabilan submikro partikel dilihat dari PDI (*poly dipersity index*) dan zeta potensial yang dihasilkan. Nilai PDI menunjukkan keseragaman ukuran dari partikel submikro yang dihasilkan, sedangkan zeta potensial menunjukkan kestabilan partikel submikro.

1.2 Rumusan Masalah

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

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi PVA terhadap persen efisiensi enkapsulasi (%EE) submikro partikel ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban)?
2. Bagaimana ukuran partikel, PDI (*poly dispersity index*), dan zeta potensial formula optimum submikro partikel ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban)?
3. Stabilitas formula optimum submikro partikel ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) dengan menggunakan metode *Heating Cooling cycle* ?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan memiliki beberapa tujuan, yakni :

1. Menentukan pengaruh variasi konsentrasi PVA terhadap persen efisiensi enkapsulasi (%EE) submikro partikel ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban)
2. Menentukan ukuran partikel, PDI (*poly dispersity index*), dan zeta potensial formula optimum submikro partikel ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban)
3. Menentukan stabilitas formula optimum submikro partikel ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) dengan menggunakan metode *Heating Cooling cycle* ?

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini yaitu untuk memberikan informasi kepada pembaca dan memberikan referensi pada peneliti selanjutnya dalam memperdalam dan memperluas pemahaman mengenai preperasi dan karakterisasi submikro partikel ekstrak pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) dengan stabilitas dan efektifitas yang lebih meningkat dengan variasi konsentrasi PVA bagi submikro partikel, stabilitas formula optimum submikro partikel ekstrak pegagan (*Centella asiatica* (L.)Urban).

DAFTAR PUSTAKA

- Allen, L.V., Popovich, N.G. & Ansel, H.C. 2011, *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*, 9 th edition, Lippincott Williams & Wilkins, London, Inggris.
- Amalia, A., Mahdi, J. & Effionora, A. 2015, Preparasi dan karakterisasi sediaan *solid lipid nanoparticle* (SLN) gliklazid, *J Ilmu Kefarmasian Indonesia*, **13(1)**: 108 -114
- 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.
- Annisya, D. P. 2019, Formulasi Gel Transfersom Ekstrak Etanol Kulit Buah Petai (*Parkia speciosa* Hassk.) Dengan Variasi Jenis Dan KonsentrasiBasis Gel, *Skripsi, S.Farm., Farmasi, Farmasi, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia*.
- Ariyandi, N., Sudaryanto, M., Kurniati., Mujamilah & Ari, H. 2007, Pembuatan nanosfer berbasis biodegradable polilaktat (PLA) dengan metode ultrasonik, *J Sains Materi Indonesia*, **8(2)**: 182 - 186.
- Bala, I., Hariharan, S. & Kumar, M.N. 2004, PLGA nanoparticlesin drug delivery: The state of the art, *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, **21(5)**: 387–442.
- Bermawie, N., S. Purwiyanti, dan Mardiana. 2008. Keragaan sifat morfologi, hasil, dan mutu plasma nutfah pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban). *Bul. Penel. Tan. Rempah dan Obat XIX* (1): 1–18.
- Cavalier, M., Benoit, J.P. & Thies, C. 1986, The formation and characterization of hydrocortisone-loaded poly((+/-)-lactide) microspheres, *J Pharm Pharmacol*,**38**:249-253.
- Chang, K.C&Xu, B.J. ., 2002, A comparative study on phenolic profiles and antioxidant activities of legumes as affected by extraction solvent, *J Food Sci*, **72(2)**: 159 – 166.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995, *Farmakope Indonesia*,edisi ke-4, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.

- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2000, *Standar-standar Pedoman Pelaksanaan Uji Klinik Obat Tradisional*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Ditjen POM. 1995, *Materia medika Indonesia*, edisi ke-6, Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Effendy. 2007. *Perspektif Baru Kimia Koordinasi Jilid I*. Malang: Banyu Media Publishing.
- 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.
- 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**(3): 3640 – 3659.
- Gomez-Curet, I. 2012, *Nanoparticle fabrication and characterization for biomedical research applications*, Thermo Scientific Nanodrop Product, USA.
- Halimah, N. 2010. Uji Fitokimia dan Uji Toksisitas Ekstrak Tanaman Anting-Anting (*Acalypha indica* Linn.) Terhadap Larva Udang *Artemia salina* Leach. *Skripsi Tidak Diterbitkan*. Malang: Jurusan Kimia Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
- Harmita, A.P.T. 2006, *Analisis fisikokimia*, UI Press, Jakarta, 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*, **153**: 37 – 65.
- Holistic Health Solution. (2011), *Khasiat Fantastis Kulit Manggis*. Grasindo, Jakarta :17-71.
- Hincal, A.A. & Calis, S. 2000, Microsphere preparation by solvent evaporation method, dalam Donald L. W., *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, USA..
- Jahanshahi, M. & Babaei, Z. 2008, Protein nanopartikel: a unique system as drug delivery vehicle, *J Biotechnology*, **7**(25): 4926 – 4934.
- Jahanshahi, M. dan Babaei Z. 2008, Protein Nanoparticle : A Unique System as Drug Delivery Vehicles, *African J. Of Biotech*, **7**:4926-4934.
- Joshi, H. and M. Parle. 2006. Brahmi Rasayana Improves Learning and Memory in mice. *eCAM*. **3**(1):79- 85.

- Kemala, T., Budianto, E. & Soegiyono, B. 2010, Preparation and characterization of microspheres based on blend of *poly(lactid acid)* and *poly(ϵ -caprolactone)* with *poly(vinyl alcohol)* as emulsifier, *Arb J Chem*, **5**:103-108.
- Kim M, Lee H, Lim B, Ha K, Kim S, So I, *et al.* 2014, Quercetin induces apoptosis by inhibiting MAPKs and TRPM7 channels in AGS cells. *Int J Mol Med*. **33(1)**:1657–1663..
- Kumalasari, E. & Sulistyani, N. 2011. Aktivitas antifungi ekstrak etanol batang binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steen.) terhadap *Candida albicans* serta skrining fitokimia, *J Ilmiah Kefarmasian*, **1(2)**: 51 – 62.
- Lanimarta, Y. 2012, Pembuatan dan uji penetrasi nanopartikel kurkumin dendrimer poliamidoamin (PAMAN) generasi 4 dalam sediaan del dengan menggunakan sel difusi *franz*, *Skripsi*, S.Farm, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- M, Bayynatul. , A, Rabiatul. 2014, Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica* (L) Urban) Pada Ovarium Mencit (*Musmuculus*). Malang, Indonesia.
- Mardiyanto. 2013, Investigation of nanoparticulate formulation intended for caffeine delivery to hair follicles, *Dissertation*, Dr.rer.nat., Faculty III, Chemical, Pharmacy, and Biological, Saarland University, Germany.
- Mardiyanto, Herlina, Fithri, N.A. 2019, Formulasi dan Evaluasi Sediaan Submikro Partikel Gelasi – Ionik Pembawa Ekstrak Daun *Pluchea indica* sebagai Antibakteri pada Kulit Tikus Putih Jantan Galur Wistart, *Jurnal Sains dan Klinis*, **6(2)**: 171-179.
- Marliana, S.D., Suryanti, V. & Suyono. 2005, Skrining fitokimia dan analisis kromatografi lapis tipis komponen kimia buah lambu siam (*Sechium edule* J) dalam ekstrak etanol, **3(1)**: 26 – 31.
- Martien, R., Adhyatmika, Iramie, D.K.I.,Verda, F. & Purwita, S. 2012, Perkembangan teknologi nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat, *Majalah Farmaseutik*, **8(1)**: 133 – 144.
- Martinho N. 2011, Recent Advances in Drug Delivery Systems. *J Biomater Nanobiotechnology*, **2(5)**:510–26.
- Miroslav, V. 2007, *Detection and identification of organic compound*, New York, Planum Publishing Corporation and SNTC Publisher of Technical Literatur, New York, USA
- Mohanraj, V.J. & Chen, Y. 2006, Nanoparticles-a review, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, **5(1)**: 561 – 573 .

- 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.
- Murakami, H., Kawashima, Y., Niwa, T., Hino, T., Takeuchi, H. & Kobayashi, M. 1997, Influence of the degrees of hydrolyzation and polymerization of poly(vinylalcohol) on the preparation and properties of poly(dl-lactide-coglycolide) nanoparticle, *Int J Pharm*, **149**: 43 - 49.
- Nakahira, A., Nakamura S. & Horimoto M. 2007, Synthesis of modified hydroxyapatite (HAP) substituted with Fe ion for DDS application, *Osaka: IEEE Transactions on Magnetic*, **43(6)**: 2465 – 2467.
- Nisa, V.M., Zahara, M. & Pudji, A. 2013, Efek pemberian ekstrak daun singkong (*Manihot esculenta*) terhadap proses penyembuhan luka gingivaltikus (*Rattus norvegicus*), *Artikel Ilmiah Hasil Penelitian Mahasiswa*, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember, Jember.
- Nurkurniawan, T. 2018, Formulasi dan Karakterisasi Nanopartikel Polimer PLGA Ekstrak Etil Asetat Akar Sarang Semut (*Myrmecodia ruberosa* Jack) dengan variasi Perbandingan Konsentrasi PVA, *Skripsi*, S.Farm, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta, Indonesia.
- Ou, B., Huang, D.J., Woodill, M.H., Flanagan, J.A., and Deemer, E.K., 2002, Analysis of Antioxidant Activities of Common Vegetables Employing Oxygen Radical Absorbance Capacity (ORAC) and Ferric Reducing Antioxidant Power (FRAP) Assays: A Comparative Study, *J. Agric. Food Chem.*, **50**: 3122-3128.
- Pal, L.S., Jana U., Manna, P.K., Mohanta, G.P. & Manavaiab, R. 2011, Nanoparticle: An overview of preparation and characterization, *J Pharm Sci*, **6**: 2228 – 238.
- Pimpang, P. & Supab, C. 2011, Monodispersity and stability of gold nanoparticles stabilized by using poly(vinyl alcohol), *J of Science*, **38(1)**: 31 – 38.
- 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.
- Poulain, N. & Nakache, E. 1998, Nanoparticles from vesicles polymerization II evaluation of their encapsulation capacity, *J Polym Sci*, **36**: 3035 – 3043.
- Puspa, et al., Standarisasi Ekstrak Pegagan, *Centella Asiatica* Sebagai Obat Herbal Terstandar Hepatoprotektor, *JKTI*, **17(2)**: 185-193.

- Rakhmaningtyas, A.W. 2012, Preparasi dan karakterisasi nanopartikel sambung silang kitosan-natrium tripolifosfat dalam sediaan film bukal verapamil hidroklorida, *Skripsi*, S.Farm, FMIPA, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Rassouli, A., Alwan, A., Fatemeh, A., Sayed, M.P., Mehdi, E. & Gholam R.S. 2016, Pharmacokinetics and bioavailability of three promising tilmicosinloaded lipid nanoparticles in comparison with tilmicosin phosphate following oral administration in broiler chickens, *Turkish J of Veterinary and Animal Sciences*, **40**: 540 - 547.
- Novia, R. Z., 2020, Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel *Poly-(Lactic-Co-Glycolic Acid)* Pembawa Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera Lamk.*) dengan Variasi Konsentrasi PVA, *skripsi*, S.Farm, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Palembang.
- Rohyami, Y., 2009, Penentuan Kandungan Flavonoid dari Ekstrak Metanol Daging Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa Scheff Boerl*), *Jurnal Logika*, 2009:5
- Rowe, Raymond C., Paul, J., Sheskey & Marian, E. (eds). 2009, *Handbook of pharmaceutical excipients*, 6th edition, The Pharmaceutical Press, Washington, USA.
- Saifudin, Azis, Viessa, R. & Hilwan, Y.T. 2011, *Standarisasi bahan obat alam*, Graha Ilmu, Yogyakarta, Indonesia.
- Saputra, A.B. 2019, Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel Poly-(Lactic-Co-Glycolic-Acid) Pembawa Ekstrak Benalu Teh (*Scurrula atropurpurea* BL. Dans) dengan Stabilizer Poly(Vinyl Alcohol) dan Variasi Waktu Sonikasi, *Skripsi*, S.Farm, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- Sansdrap, P and Moes, A.J. 1993, Influence of manufacturing parameters on the size characteristics and the release profiles of nifedipine from poly(DL-lactide-co-glycolide) microspheres, *International Journal of Pharmaceutics*, **98**: 157-164.
- Sastrohamidjojo, S. 2007, *Dasar-dasar spektrofotokopi*, edisi ke-2, Liberty, Yogyakarta, Indonesia.
- Schirmer, J. 1982. Ionization energies of some molecules found in interstellar clouds calculated by a green's function method, *Journal of electron Spectroscopy and Related Phenomena*, **28(1)**: 45 – 78.
- Setiabudi, D.S. & Tukiran. 2017, Uji skrining fitokimia ekstrak methanol kulit batang tumbuhan klampok watu (*Szygium litorale*), *Journal of Chemistry*, **6(3)**: 157.

- Setyowati, W.A.E., Ariani, S.R.D., Ashadi., Mulyani, B. & Rahmawati, C.P. 2014, Skrinning fitokimia dan identifikasi komponen utama ekstrak methanol kulit durian (*durio zibethinus murr.*) varietas petruk, *Skripsi*, S.Farm., Fakultas Farmasi, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia.
- Sembiring, R.S. 2013, Penyediaan nanokomposit karet alam-g-glycidyl methacrylate/bentonit, *Tesis*, M.Si., Program Studi Ilmu Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia.
- Shivappasad, H. N., S. Mohan, M.D. Kharya, M. R. Shiradkar, & K. Lakshman.,2005. *In-Vitro models for antioxidant activity evaluation :A review*.<http://www.pharmainfo.net/reviews/vitro-models-antioxidant-activity-evaluation- review>
- Soppinath, K.S., Aminabhavi, T.M., Kulkurni, A.R. & Rudzinski, W.E. 2001, Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery services, *Journal Control Release*, **70**: 1 – 20.
- Sigma-Aldrich. 2018, *PLGA*, diakses pada tanggal 30 agustus 2018, <http://www.sigmaaldrich.com/>
- Sutardi. 2008, *Kandungan Bahan Aktif Tanaman Pegagan dan Khasiatnya Untuk Meningkatkan Sistem Imun Tubuh*, Litbang Pertanian, **35**: 121-130.
- Steenis CGGJ Van. 1997. *Flora*. Surjowinoto M, penerjemah; Jakarta: Pradnya Paramitha Pr. Terjemahan dari: *Flora*.
- Tanzila, Agfadila., Putu, A., Ni Nyoman, P., Kemampuan Daya Hambat Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) Terhadap Pertumbuhan *Escherichia coli* ATCC8739, *Jurnal ITEPA*, **6(2)**: 21-29.
- Thangaraj, P. 2016, *Pharmacological Assays of Plant-Based Natural Products*, Springer International Publishing, Switzerland, pp: 58-61.
- Tutorvista. 2017, *Brownian Motion*, diakses pada tanggal 1 Agustus 2018, <http://www.tutorvista.com/content/physics/physics/matter/brownianmotinp hp>
- 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. & William, R.O. 2007. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Third Edition Volume I*, Informa Healthcare, New York, USA.
- Versich, 2000. *Flavour Encapsulation*, diakses pada tanggal 12 Agustus 2015,<http://www.rtdodge.com/fl-ovw.htm>.

- Voight, R.1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Diterjemahkan oleh Soedani Noerono Soewandi, Apt. Yogyakarta: Universitas Gajah Mada press
- Wagner, H. & Bland, S. 1996, *Plant drug analysis: A thin layer chromatography atlas*, 2nd edition, Springer, Berlin, Jerman.
- Wardiyati, S. 2004, Pemanfaatan ultrasonik dalam bidang kimia, *Prosiding Pertemuan Ilmiah Ilmu Pengetahuan dan Teknologi Bahan*, Puslitbang Iptek Bahan, 419 - 425.
- Widyani, M., Ulfa, M., Wirasisya, D.G. 2019, Efek Penghambatan Radikal Bebas Infusa dan Ekstrak Etanol Herba Pegagan (*Centella Asiatica* (L.) Urb) Dengan Metode DPPH, *J. Pijar MIPA*, vol(14): 100-106
- Winarsi, H. 2007, *Antioksidan alami dan radikal bebas*, edisi ke-1, Kanisius, Yogyakarta, Indonesia.
- Winesfin, Refti. 2017, Optimssidan Karakterisasi Formula Submikro Partikel *Poly (Lactic-Co-Glycolic Acid)* Pembawa Betametason Valerat Dengan Variasi Konsenstrasi *Poly(Vinyl Alcohol)* dan Waktu Sonikasi, *Skripsi*, S.Farm., Farmasi, Farmasi, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia.
- Wisniewska, M. 2010, The temperature effect of electrokinetic properties of the silica-polyvinyl alcohol (PVA) system, *Colloid Polym Sci*, 289: 341 - 344.
- Yen, G.C. dan H.Y. Chen. (1995). Antioxidant Activity of Various Tea Extracts in Relation to Their Antimutagenicity. *J. Agric. Food. Chem.* Hal 27-32
- Yih, T.C. & Fandi, M. 2006, Engineered nanoparticles as precise drug delivery system, *J Cellular Biochemistry*, **97**: 1184 – 1190.
- 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.