

**PREPARASI DAN KARAKTERISASI SUBMIKRO PARTIKEL
POLY LACTIC CO-GLYCOLIC ACID (PLGA) PEMBAWA
EKSTRAK ETANOL DAUN SIRIH (*Piper betle* L.) DENGAN
STABILIZER *POLYVINYL ALCOHOL* (PVA)**

SKRIPSI

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



Oleh:

FADHILA FAJRINI ARDENIS

08061281722054

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

2021

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : Preparasi dan Karakterisasi Submikro partikel *Poly Lactic co-Glicolic Acid* (PLGA) Pembawa Ekstrak Etanol Daun Sirih (*Piper betle* L.) dengan Stabilizer *Polyvinyl Alcohol* (PVA)
Nama Mahasiswa : Fadhila Fajrini Ardenis
NIM : 08061281722054
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 September 2021 dan telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan masukan yang diberikan.

Indralaya, 30 September 2021


Pembimbing :

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

NIP. 197103101998021002

2. apt. Adik Ahmadi, M.Si.

NIP. 199003232019031017

(.....)

(.....)

Pembahas :

1. apt. Fitrya, M.Si.

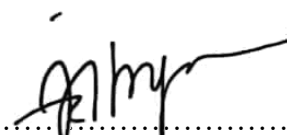
NIP. 197212101999032001

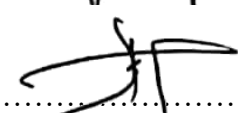
2. apt. Annisa Amriani, S, M.Farm.

NIPUS. 198412292014082201

3. apt. Elsa Fitria Apriani, M.Farm

NIP. 199204142019032031

(.....)

(.....)

(.....)

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, Unsri



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

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Proposal : Preparasi dan Karakterisasi Submikro partikel *Poly Lactic co-Glicolic Acid* (PLGA) Pembawa Ekstrak Etanol Daun Sirih (*Piper betle* L.) dengan Stabilizer *Polyvinyl Alcohol* (PVA)
Nama Mahasiswa : Fadhila Fajrini Ardenis
NIM : 08061281722054
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan dihadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 17 Oktober 2021 dan telah diperbaiki, diperiksa, serta disetujui sesuai dengan masukan yang diberikan.

Inderalaya, 23 November 2021

Pembimbing :

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

Anggota :

1. apt. Adik Ahmadi, M.Si. (.....)
NIP. 199003232019031017

2. apt. Fitriya, M.Si. (.....)
NIP. 197212101999032001

3. apt. Annisa Amriani, S, M.Farm. (.....)
NIPUS. 198412292014082201

4. apt. Elsa Fitria Apriani, M.Farm (.....)
NIP. 199204142019032031

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, Unsri



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

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Fadhila Fajrini Ardenis

NIM : 08061281722054

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, 29 November, 2021

Penulis,



Fadhila Fajrini Ardenis

NIM. 08061281722054

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

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

Nama Mahasiswa : Fadhila Fajrini Ardenis

NIM : 08061281722054

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 Etanol Daun Sirih (*Piper betle* L.) dengan Stabilizer *Polyvinyl Alcohol* (PVA)” 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, 29 November, 2021

Penulis,



Fadhila Fajrini Ardenis

NIM. 08061281722054

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO



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

**Skripsi ini saya persembahkan kepada Keluarga terkasih, para sahabat di
Farmasi Unsri 2017, serta para penuntut ilmu.**

“Karena sesungguhnya, sesudah kesulitan itu ada kemudahan, sesungguhnya,
sesudah kesulitan itu ada kemudahan. Maka apabila kamu telah selesai (dari
sesuatu urusan), kerjakanlah dengan sungguh-sungguh (urusan) yang lain, dan
hanya kepada Rabb-mulah hendaknya kamu berharap”

(Q.S Al-Insyirah: 5-8)

“Cukuplah Allah menjadi pelindung dan cukuplah Allah menjadi penolong
(bagimu)” **(Q.S. An-Nisaa: 45)**

“Sesungguhnya Allah tidak akan mengubah keadaan suatu kaum sebelum mereka
mengubah keadaan mereka sendiri”

(Q.S Ar-Ra’d: 11)

Motto :

Harga kebaikan manusia adalah diukur menurut apa yang telah
dilaksanakan/diperbuatnya

-Ali Bin Abu Thalib-

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 Ekstrak Etanol Daun Sirih (*Piper betle* L.) dengan Stabilizer *Polyvinyl Alcohol* (PVA)”. Shalawat beserta 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. Allah subhanahu wa ta'ala, berkat izin dan kehendak-Nya penulis dapat menyelesaikan studi karena kemudahan yang Allah berikan.
2. Ayah (Getri Ardenis) dan Ummi (Eriyati) tercinta, Adik-Adikku tersayang (Dwi Muharni, Sri Khalisa, Aisya Kemala, dan Zakia Hilma) serta Keluarga yang selalu memberikan do'a, nasihat, dukungan, semangat, dan kasih sayang yang tak ada hentinya. Semoga Allah SWT selalu memberikan kesehatan dan keselamatan untuk kalian.
3. Rektor Universitas Sriwijaya dan Dekan Fakultas MIPA yang telah menyediakan sarana dan prasarana selama perkuliahan dan penelitian hingga selesai.

4. Bapak apt. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si. selaku Ketua Jurusan Farmasi dan sebagai pembimbing I serta Bapak apt. Adik Ahmadi, M.Si. selaku pembimbing II terimakasih telah meluangkan waktunya untuk memberikan ilmu, bimbingan, saran, arahan, dan motivasi bagi penulis sehingga penulisan skripsi ini bisa berjalan dengan lancar.
5. Ibu apt. Annisa Amriani, S, M.Farm., Ibu apt. Fitrya, M.Si., apt. Elsa Fitria Apriani, M.Farm , selaku dosen pembahas dan penguji serta Ibu apt. Dina Permata Wijaya, M.Si. selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan ilmu, saran, nasihat, dan masukan hingga penyusunan skripsi dapat diselesaikan dengan baik.
6. Seluruh dosen Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah memberikan ilmu pengetahuan, motivasi, dan bantuan sehingga penulis dapat menyelesaikan studi dengan lancar.
7. Seluruh staf (Kak Ria dan Kak Erwin) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Isti, dan Kak Fitri) Jurusan Farmasi atas segala bantuan selama perkuliahan dan penyusunan skripsi.
8. Teman seperjuangan skripsi yaitu Indah Dwi Putri, terimakasih atas segala bantuan dan saling menyemangati, mendukung selama proses skripsi ini, terimakasih.
9. Teman-teman seperjuangan jurusan farmasi hannan, indah, ella, zaza, fina, dwi, evelyn dan syndi. Terimakasih selalu memberi semangat, dukungan, motivasi, bantuan, saran, arahan, suka duka, tawa, candaan dan kenangan yang telah kita lakukan bersama. Semoga kita semua bisa sukses dan persahabatan kita bisa tetep awet sampe tua nanti ya Aamiin.

10. Teman-teman seperjuangan Farmasi Unsri angkatan 2017, terutama Kelas B, terimakasih atas kebersamaan dan keseruan yang telah diberikan.
11. Seluruh mahasiswa Farmasi Unsri angkatan 2014, 2015, 2016, 2018, dan 2019 atas kebersamaan dan bantuan yang telah diberikan kepada penulis. Serta kakak asuh (Kak Dhia) atas semangat dan motivasi yang selalu diberikan, semoga masih dapat bertemu di kesempatan lain.
12. Keluarga Permato memberi semangat kepada penulis menyelesaikan tugas akhir, terutama kepada sahabat saya, Fauza, Wafa, Fella, Ayu, Nissa, Zahra, Pia, Qolbi, Ikhsan, Diah, Hadip dan Dimas.
13. Seluruh pihak yang secara langsung maupun tidak langsung, melalui fisik maupun doa 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. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat kepada penulis dan pembaca, serta dapat mendukung dalam kemajuan ilmu pengetahuan.

Indralaya, 29 November, 2021

Penulis,



Fadhila Fajrini Ardenis

NIM. 08061281722054

Preparation and Characterization of Submikro Particles of *Poly Lactic co-Glycolic Acid (PLGA)* Carrier of Betle Leaf (*Piper betle L.*) Ethanol Extract with *Polyvinyl Alcohol (PVA)* as Stabilizer

Fadhila Fajrini Ardenis

08061281722054

ABSTRACT

The ethanol extract of betel leaf has antibacterial activity, namely flavonoids which are unstable to high temperature and intensity, so a polymer-based submicroparticle suspension was made in the form of PLGA and PVA stabilizer. This study aims to determine the effect of variations in the concentration of PVA in the formulation, with flavonoids (quercetin) as the active substance. Preparation of submicro particle suspension using Emulsion Solvent Evaporation method. The study used 3 formulas with variations of PVA 40mg; 50mg, and 60mg; The optimum formula will be determined based on the highest % EE value. Formula 1, 2 and 3 have %EE respectively of 48.63%; 78.36%; 59.90%. The characterization results show the particle size value of 293.8; PDI 0.237; and zeta potential -17.63. The results of the physical stability test showed that there was a change in color to cloudy yellow, fading, there was a slight precipitate (aggregation occurred) on the 12th day, and the aroma did not change, and the pH decreased from 4.93 to 4.7 on the 12th day. Based on the data obtained, formula 2 as the optimum formula and submicro suspension has good particle characteristics but lacks physical stability.

Keywords: Betel Leaf, Flavonoid, PLGA, PVA, Emulsion Solvent Evaporation.

**Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel *Poly Lactic co-Glycolic Acid*
(PLGA) Pembawa Ekstrak Etanol Daun Sirih (*Piper betle L.*) dengan
Stabilizer *Polyvinyl Alcohol* (PVA)**

**Fadhila Fajrini Ardenis
08061281722054**

ABSTRAK

Ekstrak etanol daun sirih memiliki aktivitas antibakteri yaitu flavonoid yang tidak stabil terhadap suhu dan intensitas tinggi, sehingga dilakukan pembuatan suspensi submikro partikel berbasis polimer berupa PLGA dan *stabilizer* PVA. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi PVA dalam formulasi, dengan flavonoid (kuersetin) sebagai zat aktifnya. Pembuatan suspensi submikro partikel menggunakan metode *Emulsion Solvent Evaporation*. Penelitian menggunakan 3 formula dengan variasi PVA 40mg; 50mg, dan 60mg; formula optimum akan ditentukan berdasarkan nilai %EE tertinggi. Formula 1, 2 dan 3 memiliki %EE berturut-turut sebesar 48,63%; 78,36%; 59,90%. Hasil karakterisasi menunjukkan nilai ukuran partikel sebesar 293,8; PDI 0,237; dan zeta potensial -17,63. Hasil uji stabilitas fisik menunjukkan terjadi perubahan warna menjadi kuning keruh, memudar, terdapat sedikit endapan (terjadi agregasi) pada hari ke -12, dan aroma tidak mengalami perubahan, serta pH mengalami penurunan dari 4,93 menjadi 4,7 pada hari ke-12. Berdasarkan data yang didapat, formula 2 sebagai formula optimum dan suspensi submikro memiliki karakteristik partikel yang baik namun kestabilan secara fisik kurang.

Kata Kunci: Daun Sirih, Flavonoid, PLGA, PVA, *Emulsion Solvent Evaporation*.

DAFTAR ISI

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
ABSTRACT.....	xi
ABSTRAK.....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR LAMPIRAN.....	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 Sirih (<i>Piper betle</i> L.)	6
2.1.1 Taksonomi dan Morfologi Siri	6
2.1.2 Kandungan Senyawa Kimia dan Efek Farmakologi	7
2.2 Maserasi	8
2.3 Teknologi Submikro Partikel	8
2.4 Bahan Pembentuk Submikro Partikel	9
2.4.1 <i>Poly Lactic co-Glicolic Acid</i> (PLGA).....	9
2.4.2 <i>Polyvinyl Alcohol</i> (PVA).....	11
2.5 Metode Submikro Partikel	12
2.6 Persen Efisiensi Enkapsulasi.....	14
2.7 Karakterisasi Submikro Partikel	16
2.7.1 Ukuran Partikel dan <i>Poly Dispersity Index</i> (PDI). 16	

	2.7.2 Zeta potensial	17
	2.7.3 <i>Particle Size Analyzer</i> (PSA) dengan Metode DLS	19
BAB III	METODOLOGI PENELITIAN	21
3.1	Waktu dan Tempat Penelitian	21
3.2	Alat dan Bahan	21
	3.2.1 Alat	21
	3.2.2 Bahan	21
3.3	Metode Penelitian	22
	3.3.1 Determinasi Sampel	22
	3.3.2 Pembuatan Simplisia	22
	3.3.3 Karakterisasi Simplisia	22
	3.3.3.1 Penetapan Susut Pengeringan	22
	3.3.3.2 Penetapan Kadar Sari Larut Air	23
	3.3.3.3 Penetapan Kadar Sari Larut Etanol	23
	3.3.4 Preparasi Ekstrak Etanol Daun Sirih	24
	3.3.5 Karakterisasi Ekstrak Daun Sirih	24
	3.3.5.1 Kadar Air	24
	3.3.5.2 Kadar Abu Total	25
	3.3.5.3 Kadar Abu Tidak Larut dalam Asam ..	25
	3.3.6 Skrining Fitokimia	26
	3.3.6.1 Pemeriksaan Alkaloid	26
	3.3.6.2 Pemeriksaan Tanin	26
	3.3.6.3 Pemeriksaan Saponin	26
	3.3.6.4 Pemeriksaan Fenolik	27
	3.3.6.5 Pemeriksaan Steroid dan Terpenoid	27
	3.3.6.6 Pemeriksaan Flavonoid	27
	3.3.7 Pengujian Kadar Total Flavonoid Ekstrak Daun Sirih	27
	3.3.7.1 Pembuatan Larutan Induk	27
	3.3.7.2 Pembuatan Kurva Kalibrasi	28
	3.3.7.3 Pengukuran Kadar Flavonoid Total Ekstrak Daun Sirih	28
3.4	Preparasi Bahan	29
	3.4.1 Preparasi Dispersi Ekstrak Daun Sirih	29
	3.4.2 Preparasi <i>Poly Lactic co-Glicolic Acid</i> (PLGA) ...	29

3.4.3	Preparasi <i>Polyvinil Alcohol</i> (PVA)	29
3.5	Formula	30
3.6	Pembuatan Submikro Partikel.....	30
3.6.1	Purifikasi Submikro Partikel	31
3.7	Analisa Persen Efisiensi Enkapsulasi.....	32
3.7.1	Penetapan Kandungan Flavonoid dalam Suspensi	32
3.7.2	Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi	32
3.7.3	Analisis data	33
3.8	Karakterisasi Submikro Partikel Formula Optimum	33
3.8.1	Pengukuran Ukuran, Zeta Potensial, dan PDI.....	33
3.9	Evaluasi Larutan Submikro Partikel Formula Optimum	34
3.9.1	Uji kelarutan.....	34
3.9.1.1	<i>Aquabidest</i>	34
3.9.1.2	Larutan NaOH 5%.....	34
3.9.1.3	Larutan HCl 5%	34
3.9.2	Pengujian Stabilitas	34
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	36
4.1	Determinasi Sampel	36
4.2	Simplisia.....	36
4.3	Hasil Karakterisasi Simplisia	37
4.3.1	Susut Pengeringan.....	37
4.3.2	Kadar Sari Larut Air dan kadar Sari Larut Etanol	37
4.4	Ekstraksi Daun Sirih	38
4.5	Hasil Karakterisasi Ekstrak.....	39
4.5.1	Kadar Air.....	39
4.5.2	Kadar Abu Total.....	40
4.5.3	Kadar Abu Tidak larut Asam	40
4.6	Hasil Skrining Fitokimia	40
4.7	Kadar Total Flavonoid Ekstrak Daun Sirih.....	42
4.8	Hasil Karakterisasi Bahan	43
4.9	Submikro Partikel	44
4.9.1	Persen Efisiensi Enkapsulasi.....	46
4.9.2	Analisis Data Persen Efisiensi Enkapsulasi	48
4.9.3	Hasil Ukuran Partikel, PDI dan Zeta Potensial Formula Optimum.....	49
4.9.4	Hasil Uji Kelarutan Formula Optimum.....	51

4.9.5 Hasil Pengujian Stabilitas Formula Optimum.....	52
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	55
5.1 Kesimpulan	55
5.2 Saran.....	55
DAFTAR PUSTAKA	57
LAMPIRAN	64
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	97

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Formula submikro partikel PLGA dengan <i>stabilizer</i> PVA.....	30
Tabel 2. Hasil Karakterisasi Simplisia	37
Tabel 3. Hasil Karakterisasi Ekstrak Etanol Daun Sirih	39
Tabel 4. Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Sirih.....	41
Tabel 5. Hasil Persen Efisiensi Enkapsulasi Ekstrak Etanol Daun Sirih	46
Tabel 6. Hasil ukuran Partikel, PDI, dan Zeta Potensial Suspensi Submikro Formula Optimum.....	49
Tabel 7. Pengukuran pH pada Hari ke-0 dan ke-12	53

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. (a) Tumbuhan sirih (b) Daun sirih.....	7
Gambar 2. Struktur PLGA	10
Gambar 3. Struktur PVA.....	11
Gambar 4. Skema proses Pembuatan <i>top-down</i> dan <i>bottom-up</i>	13
Gambar 5. Skema proses <i>emulsion solvent evaporation</i> metode O/W	14
Gambar 6. Ikatan kombinasi PLGA dan PVA	14
Gambar 7. Skema spektroskopi uv-vis.....	16
Gambar 8. Grafik <i>Poly dispersity index</i> (PDI).....	17
Gambar 9. Skema ilustrasi partikel	18
Gambar 10. Grafik Zeta Potensial	19
Gambar 11. Gerak Brown	19
Gambar 12. Prinsip kerja DLS	20
Gambar 13. Skema proses <i>emulsion solvent evaporation</i> dengan O/W	44
Gambar 14. Ikatan antara kuersetin (Flavonoid), PLGA dan PVA	45

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum	64
Lampiran 2. Skema Kerja Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Sirih.....	65
Lampiran 3. Skema Kerja Preparasi Bahan	66
Lampiran 4. Hasil Determinasi Tanaman Sirih.....	69
Lampiran 5. Hasil Karakterisasi Simplisia.....	70
Lampiran 6. Persen Rendemen Ekstrak	72
Lampiran 7. Hasil Karakterisasi Ekstrak	73
Lampiran 8. Hasil Skrining Fitokimia	75
Lampiran 9. Preparasi Bahan dan Suspensi Submikro Partikel.....	78
Lampiran 10. Penimbangan dan Perhitungan Pengenceran Larutan Standar Kuersetin.....	79
Lampiran 11. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum.....	81
Lampiran 12. Hasil Absorbansi dan Grafik Kurva Baku Larutan Standar	82
Lampiran 13. Hasil Kadar Flavonoid Total Ekstrak	83
Lampiran 14. Hasil Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE).....	84
Lampiran 15. Hasil Pengukuran Diameter Partikel dan PDI.....	87
Lampiran 16. Hasil Pengukuran Zeta Potensial	90
Lampiran 17. Hasil Uji Kelarutan Formula Optimum	93
Lampiran 18. Hasil Uji Stabilitas Fisik Formula Optimum.....	94
Lampiran 19. Analisis Data Persen EE menggunakan SPSS 16.0.....	95

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sediaan konvensional topikal anti infeksi pada kulit dari bahan alam banyak memiliki keterbatasan, seperti penggunaan ekstrak daun sirih (*Piper betle* L.). Senyawa ekstrak daun sirih tidak stabil terhadap suhu dan intensitas cahaya tinggi sehingga mudah teroksidasi, seperti flavonoid dan polifenol. Akibatnya ekstrak daun sirih itu mudah rusak, sehingga akan menurunkan kadar senyawa yang berkhasiat di dalamnya (Anlysn *et al.*, 2006). Jika diformulasikan menjadi sediaan konvensional topikal akan terjadi masalah yaitu tidak maksimalnya efek yang dihasilkan, dikarenakan kerusakan senyawa flavonoid dan polifenol pada ekstrak daun sirih, yang sangat penting dalam aktivitas anti bakteri pada kulit. Hal tersebut selaras pada penelitian Nuralifah (2018) yang menyatakan bahwa konsentrasi ekstrak etanol daun sirih yang paling optimal sebesar 2% b/v dan konsentrasi hambat minimum sebesar 0,5% b/v terhadap *Propionibacterium acne*, tetapi setelah dijadikan sediaan krim konvensional terjadi penurunan diameter zona hambatnya.

Salah satu upaya yang dapat dilakukan untuk mempertahankan dan melindungi senyawa ekstrak daun sirih dari kerusakan ialah melapisinya dengan polimer menggunakan sistem submikro partikel. Sehingga saat diformulasikan menjadi obat kulit, ekstrak daun sirih stabil dan layak digunakan. Sistem submikro partikel mempertimbangkan banyaknya zat aktif yang terperap sehingga meningkatkan efek perlindungan obat dari degradasi (Mardiyanto *et al.*, 2019; Saputra *et al.*, 2015; Li *et al.*, 2015).

Sistem submikro partikel tidak hanya meningkatkan stabilitas ekstrak, tetapi juga dapat menurunkan efek samping, hal ini disebabkan oleh ukuran dan dosisnya yang kecil, tentu efek sampingnya juga akan semakin kecil. Penghantaran obat dengan ukuran 200 – 500 nm mampu menembus lapisan-lapisan kulit dengan cepat, sehingga dapat membantu penetrasi obat ke dalam kulit lebih efisien (Kumar *et al.*, 2011; Reis *et al.*, 2006). Keuntungan submikro partikel lainnya yaitu, mengontrol waktu laju degradasi polimer, dan meningkatkan kelarutan obat. Keuntungan tersebut menjadi alasan penghantaran obat dengan sistem submikro partikel lebih baik dibandingkan sediaan konvensional (Kumar *et al.*, 2011).

Sistem submikro partikel dengan menggabungkan obat ke partikel pembawa dengan cara mengenkapsulasi untuk melindungi, mengontrol pelepasan dan absorpsi obat (Kumar *et al.*, 2011). Pembuatan submikro partikel menggunakan material pengenkapsulasi berupa polimer yaitu PLGA (*Poly Lactic co-Glycolic Acid*) sebagai pelindung zat aktif terhadap terhadap degradasi, dan suhu (Ansary, 2014; Mardiyanto, 2018). PLGA merupakan salah satu polimer sintetis yang disetujui oleh FDA yang memiliki potensi luar biasa sebagai sarana pengiriman obat karena biodegradabilitasnya (Senapati *et al.*, 2018). Pada pH asam, PLGA mengalami hidrolisis ikatan ester yang mengakibatkan degradasi polimer menjadi unit asam laktat dan asam glikolat, yang akan masuk ke tahap glikolisis dan siklus kreb, sehingga menghindari masalah toksisitas jangka panjang (Czekanska *et al.*, 2006).

Stabilizer PVA (*Poly Vinyl Alcohol*) dikombinasikan dengan PLGA, dengan tujuan untuk menjaga kestabilan antara fase minyak dan air pada suatu emulsi dikarenakan PVA mempunyai rantai karbon (gugus hidrofob) yang panjang

sehingga dapat membentuk rintangan sterik yang besar di sekeliling droplet emulsi. PVA sebagai stabilizer menghasilkan enkapsulasi yang tinggi mencapai 86,69% (Kemala *et al.*, 2010).

Preparasi submikro partikel menggunakan metode *emulsion solvent evaporation*, tepat untuk obat yang bersifat termolabil, dan ukuran partikel yang dihasilkan terkontrol (Hınca and Calis, 2000). Alasan kombinasi PLGA dan PVA dikarenakan adanya ikatan yang kuat dan sesuai dengan metode *emulsion solvent evaporation*, yang membutuhkan gugus polar dan nonpolar (PLGA) pada proses preparasinya (Lee *et al.*, 1999).

Pengembangan submikro partikel pembawa ekstrak telah dilakukan oleh Sahputra (2019) menggunakan polimer PLGA (*Poly Lactic co-Glycolic Acid*) dan Stabilizer PVA (*Poly Vinyl Alcohol*) dengan ekstrak benalu teh. Penelitian tersebut menghasilkan partikel dengan ukuran yang seragam. Pengukuran diameter terhadap formula optimum yaitu 321,1 nm. Distribusi ukuran partikel diamati melalui *Poly dispersity index* (PDI), didapatkan nilai PDI sebesar 0,299; yang berarti cenderung memiliki distribusi yang homogen. Stabilizer PVA memiliki pengaruh terhadap pengontrolan ukuran dan distribusi partikel (Amdira, 2017). Muatan pada permukaan dari suatu partikel dapat diketahui dengan nilai zeta potensial. Zeta potensial berpengaruh terhadap interaksi antara partikel dan stabilitas yang dihasilkan (Pal *et al.*, 2011). Berdasarkan penelitian Sahputra (2019) didapatkan zeta potensial sebesar +30,95 mV. Penelitian Sahputra (2019) dengan menggunakan polimer PLGA dan stabilizer PVA terbukti menghasilkan submikro partikel dengan evaluasi dan karakterisasi yang mendekati syarat.

Berdasarkan uraian di atas, maka peneliti akan melakukan preparasi dan karakterisasi submikro partikel *Poly Lactic co-Glycolic Acid* (PLGA) pembawa ekstrak etanol daun sirih dengan *Poly Vinyl Alcohol* (PVA) sebagai stabilizer menggunakan metode *emulsion solvent evaporation*.

1.2 Rumusan Masalah

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

14. Berapa nilai persen efisiensi enkapsulasi dari ketiga formula submikro partikel PLGA dan PVA pembawa ekstrak etanol daun sirih dengan metode *Emulsion Solvent Evaporation* sebagai penentu formula optimum?
15. Berapa ukuran partikel, distribusi partikel (PDI), dan nilai zeta potensial dari submikro partikel PLGA dan PVA pembawa ekstrak etanol daun sirih formula optimum?
16. Bagaimana hasil uji stabilitas fisik formula optimum submikro partikel PLGA dan PVA pembawa ekstrak etanol daun sirih dengan menggunakan metode *emulsion solvent evaporation*?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan memiliki beberapa tujuan yaitu :

1. Menentukan nilai persen efisiensi enkapsulasi dari submikro partikel PLGA dan PVA pembawa ekstrak etanol daun sirih.
2. Menentukan ukuran partikel, distribusi partikel (PDI), dan nilai zeta potensial dari formula optimum submikro partikel PLGA dan PVA pembawa ekstrak etanol daun sirih.

3. Mengetahui hasil uji stabilitas fisik formula optimum dari submikro partikel PLGA dan PVA pembawa ekstrak etanol daun sirih dengan metode *emulsion solvent evaporation*.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi pada penelitian-penelitian selanjutnya dibidang teknologi farmasi bahan alam, terkhususnya preparasi dan karakterisasi submikro partikel ekstrak daun sirih (*Piper betle* L.) dengan metode *emulsion solvent evaporation*.

DAFTAR PUSTAKA

- Akhtar, F., Rizvi, M. & Kar, S.K. 2012, Oral Delivery of Curcumin Bound to Chitosan Nanoparticles Cured Plasmodium yoelli Infected Mice, *Biotechnology Advances*, **30(1)**:310-320.
- Amdirah, 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, nderalaya, Indonesia.
- Anlysn Eric, Dougherty, and Dennis. 2006, *Modern Physical Organic chemistry*, University Science Books Sausalito, California.
- Ansary, R. H., Awang, M. B., and Rahman M. M. 2014, Biodegradable Poly (D, L-lactic-co-glycolic acid)-Based Micro/Nanoparticles for Sustained Release of Protein Drugs. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, **13(7)** : 1179-1190.
- Athari, S. S., Mortaz, E., Pourpak, Z., Moin, M., & Moazzeni, S. M. 2006, VIP-loaded PLGA as an Anti-Athma Nanodrug Candidate. *Comp Clin Pathol*, **25** : 791-796.
- Berne, B.J. & Pecora, R. 2000, *Dynamic light scattering: With application to chemistry, biology and physic*, Dover Publications, New York, USA.
- Bustan, M.D., Febriyani, R. & Pakpahan, H. 2008, Pengaruh waktu ekstraksi dan ukuran partikel terhadap berat oleoresin jahe yang diperoleh dalam berbagai jumlah pelarut, *Jurnal Teknik Kimia*,**15**: 16 – 26.
- Chang, C. C., Yang, M. H., Wen, H. M., Chern, J. C., 2002. Estimation of total flavonoid content in propolis by two complementary colorimetric methods. *J Food Drug Ana.* **10(1)**: 178-182.
- Czekanska, E.M., Geng, J., Glinka, M., White, K., Kanczler, J., Evans, N.D., Oreffo, R.O., Bradley, M. 2011. Combinatorial delivery of bioactive molecules by a nanoparticle-decorated and functionalized biodegradable scaffold. *J. Mater. Chem. B*, **6**, 4437–4445.
- D'Addio, S. M., *et al.* 2012, Effects of Block Copolymer Properties on Nanocarrier Protection from *in vivo* Clearance. *Journal of Controlled Release*, **162** : 208-2017.

- Damayanti R, dan Mulyono. 2003, *Khasiat & Manfaat Daun Sirih: Obat Mujarab dari Masa ke Masa*, Agromedia Pustaka, Jakarta, Indonesia.
- De, S. and Robinson, D.H. 2004, Particle Size and Temperature Effect on The Physical Stability of PLGA Nanospheres and Microspheres Containing Bodipy, *AAPS Pharm Sci Tech*, **5(4)**:1-7.
- Delie, F. and Blanco, M.J. 2005. Polymeric Particulate to Improve Oral Bioavailability of Peptide Drugs. *Molecules, National Library of Medicine*, **10(1)** : 65-80.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1979, *Farmakope Indonesia Edisi edisi ketiga*. Direktorat Jendral POM, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan dan Kesejahteraan Sosial Republik Indonesia. 2000. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia (I) Jilid 1*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2017, *Farmakope Herbal Indonesia Edisi II*. Direktorat Jendral POM, Jakarta, Indonesia.
- Dhakar, R.C., Maurya, S.D. & Saluja, V. 2012, From formulation variables to drug entrapment efficiency of microspheres: a technical review, *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, **2(6)**: 128 – 133.
- Dharma, A.P. 1985, *Tanaman Obat Tradisional Indonesia*, Balai Pustaka, Jakarta, Indonesia.
- Gandjar, I.G., dan Rohman, A. 2012, Analisis Obat Secara Spektrofotometri dan Kromatografi, *Yogyakarta :Pustaka Pelajar*, **316** : 368-381
- Gentile, P., Chino, V., Carmagnola, I. and Hatton, V.P. 2014, An overview of poly for non statisticians, *Int J Endocrinology Metabolism*, **10(2)**: 486-489.
- Ghasemi, A., & Zahediasl, S. 2012, Normality Test For Statistical Analysis : A Guide For Non-Statisticians. *Int J Endocrinology Metabolism*, **10(2)** : 486-489.
- Gomez, C.I. 2012, *Nanoparticle fabrication and characterization for biomedical research applications*, Thermo Scientific Nandrop Product, USA.

- Guirguis, O.W. & Moselhey, M.T.H. 2012, Thermal and structural studies of poly(vinyl alcohol) and hiddroxypropyl cellulose blends, *Natural Science*, **4(1)**: 117 – 135.
- Hallagan J.B. 2003, Polyvinyl Alcohol Notification, U.S. Food & Drug Administration, Diakses pada 9 September 2020, <http://www.fda.gov/downloads/Food/IngredientsPackagingLabelling/GRAS/Noticelinventory/UCM267720.pdf>.
- 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.
- Hincal, A.A. and Calis, S. 2000, Microsphere preparation by solvent evaporation method, Dalam Donald L. W., *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, USA.
- Harborne, J.B. 1987, *Metode Fitokimia*, terbitan ke-2, diterjemahkan dari Bahasa Inggris oleh Padmawinata, K., Penerbit ITB, Bandung, Indonesia.
- Hunter, RJ, 2013. *Zeta Potential in Colloid Science: Principles dan Aplications*. Academic Press. USA
- Jahanshahi, M. & Babaei, Z. 2008, Protein nanopartikel: A unique system as drug delivery vehicle, *J Biotechnology*, **7(25)**: 4926 – 4934.
- Jonassen, H. 2014, Polysaccharide Based Nanoparticles for Drug Delivery Applications. *Thesis* School of Pharmacy, Faculty of Matematics and Natural Sciences, University of Oslo.
- Kemala, T., Budianto, E. & Soegiyono, B. 2010, Preparation and characterization of michrospheres based on blend of *poly(lactid acid)* and *poly(ecaprolactone)* with *poly(vinyl alcohol)* as emulsifier, *Arb J Chem*, **5**:103-108.
- Kumar, B. P., Chandiran, I. S., Bhavya, B., & Sindhuri, M. 2011, Microparticulate Drug Delivery System: A Review, *Indian Journal of Pharmaceutical Science & Research*, **1(1)**: 19–37.
- Kumar, D.P., Subas, D., Subrata, C. & Soumen, R. 2012, Formulation and Evaluation of Solid Lipid Nanoparticles of a Poorly Water Soluble Model Drug Ibuprofen, *J. Pharm*, **3(12)** : 132-137.

- Kurniawan, Annisa, T.P., Indah, T.L. 2021, Analisis Kadar Flavonoid Total Ekstrak Sirih Hijau (*Piper betle* L.).
- Lanimarta, Y. 2012, 'Pembuatan dan uji penetrasi nanopartikel kurkumin dendrimer poliamidoamin (PAMAN) generasi 4 dalam sediaan gel dengan menggunakan sel difusi franz', *Skripsi*, S.Farm, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Lee, Y.S., Choi, J.G., Kang, O.K., Shin, S., Oh, Y.C., Chae, H.S., et al. 2008, Invitro activity of methyl gallate isolated from galla rhois alone and in combination with ciprofloxacin against clinical isolates of salmonella, *J Microbiologi Biotechnol*, **18(11)**: 1848 – 1852.
- Mardiyanto. 2013, Investigation of Nanoparticulate Formulation Intended for Caffeine Delivery into Hair Follicle *Disertation*, Dr.rere.nat., Faculty III, Chemical, Pharmacy, and Biological, Saarland University, Germany.
- Mardiyanto, Fithri N. A., dan Raefty W. 2018, Optimasi Formula Sumikro Partikel Poly (Lactic-co-Glycolic Acid) Pembawa Betametason Valerat dengan Variasi Konsentrasi Poly (Vinyl Alcohol) dan Waktu Sonikasi, *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, **5 (1)**: 55-65.
- Mardiyanto, Herlina, Najma A., F., dan Yutry Rahmi. 2019, Formulasi dan Evaluasi Sediaan Submikro Partikel Gelas-ionik Pembawa Ekstrak Daun *Pluchea Indica* Sebagai Antibakteri pada Kulit Tikus Putih Jantan Galur Wistart, *J Sains Farm Klin*, **6(2)**:171-179.
- Markham, K. R. 1988, *The Flavonoids, Advanced in Research Since 1980*, Chapman and Hall, London.
- Mohanraj, V.J. & Chen, Y. 2006, Nanoparticles-a review, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, **5(1)**: 561 – 573.
- Muhaimin. 2013,'Study od microparticle preparation by the solvent evaporation method using focused beam reflectance measurement (FEBRM)', *Diserasi*, Dr.rer.nat., Institute of Pharmacy, Department of Biology, Chemistry and Pharmacy, Free University of Berlin, Berlin, Germany.
- Murakami, H., Kawashima, Y., Niwa, T., Hino, T., Takeuchi, H. & Kobayashi, M. 1997, Influence of the degrees of hydrolyzation and polimerization of poly(vinylalcohol) on the preparation and properties of poly(dl-lactide-co-glycolide) nanoparticle, *Int J Pharm*, **149**: 43 – 49.

- Nuralifah. 2018, Uji Aktivitas Sediaan Krim Anti Jerawat Ekstrak Etanol Terpurifikasi Daun Sirih (*Piper betle* L) dengan Basis Vanishing Cream Terhadap *Propionibacterium acne*, *Jurnal Farmasi Sains dan Kesehatan*, **4(2)**.
- Pal, L.S., Jana, U., Manna, P.K., Mohanta, G.P. & Manavalan, R. 2011, Nanoparticles an Overview of Preparation and Characterization, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, **1(6)**: 228-234.
- Patravale, V.B., Date, A.A., Kulkarni, R.M. 2004. Nanosuspensions: a promising drug delivery strategy. *J Pharm Pharmacol*, **56(7)**: 827-40.
- Pham, DD., Fattal, E. & Tsapis, N. 2012, Pulmonary drug delivery systems for tuberculosis treatment, *Int J Pharm*, **478**: 517 – 529.
- Q. Xu, M. Hashimoto, T. T. Dang. 2009, “Preparation of monodisperse biodegradable polymer microparticles using a microfluidic flow-focusing device for controlled drug delivery,” *Small*, **5(13)**:1575–1581.
- Refti, W. 2017, ‘Optimasi dan karakterisasi formula sub-mikro 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, Indonesia
- Reis, C.P., Neufeld, R.J., Ribeiro, A.J. & Veiga, F. 2006, Nanoencapsulation methods for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, **2**: 8-21.
- Rowe, Raymond C., Paul, J., Sheskey, & Marian, E. (eds). 2009, *Handbook of pharmaceutical excipients*, 6th edition, The Pharmaceutical Press, Washington, USA.
- Rusdi. 1990. *Tetumbuhan Sebagai Sumber Bahan Obat*, Pusat Penelitian Universitas Andalas, Padang.
- Sahputra, A.B. 2019, ‘Preparasi Dan Karakterisasi Submikro Partikel *Poly-(Lactic-Co-Glycolic Acid)* Pembawa Ekstrak Benalu Teh (*Scurrula Atropurpurea* Bl. Dans) Sebagai Antioksidan’, *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, FMIPA, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia.

- Sangi, M., Runtuwene, M. R. J., Simbala, H. E. I., dan Makang, V. M. A. 2008, Analisa Fitokimia Tumbuhan Obat di Minahasa Utara. *Chem Prog*, **1(1)** : 47-53.
- Saputra Gia, Nera Umilia Purwanti, dan Wintari Taurina. 2015, Karakterisasi nanoenkapsulasi kitosan ekstrak etanol 70% daun sirih (*Piper betle* Linn) dengan metode gelas ionic, *naskah publikasi*, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Pontianak, Indonesia.
- Saraswati, D. 2011. Pengaruh Konsentrasi Ekstrak Daun Sirih Terhadap Daya Hambat Escherichia Coli. Universitas Negeri Gorontalo. *Jurnal Health& Sport*, **3(2)**.
- Science-Lab. 2005, Material Safety Data Sheet Polyvinyl Alcohol, Sciencelab.com, Inc. Houston, USA.
- Senapati, S., Mahanta, A.K., Kumar, S., Maiti, P. 2018, Controlled drug delivery vehicles for cancer treatment and their performance. *Signal Transduct. Target. Ther.* **3** 7.
- Sigma-Aldrich, 2016, Sodium Alginate, Catalog product, diakses tanggal 21 Juli 2016, <<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/w201502?lang=en®ion=ID>>.reinforcement of nanoparticles obtained by an ionic cross-linking process, *Iranian Polymer Journal*, **20(5)**: 445 - 456.
- Skoog, D. A., West, D. M., Holler, F. J. 1990. *Analytical Chemistry, 5th ed.* Harcourt Brace Jovanovich College Publishers. New York. p. 402.
- 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 Collaquium*, **12**: 18 – 26.
- Soheyla Honary and Foruhe. 2013, Zahir Tropical, *Journal of Pharmaceutical Research*, **12 (2)**: 265-273.
- Soppinath, K.S., Aminabhavi, T. M., Kulkurni, A.R. and Rudzinski, W.E. 2011, Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery services, *Journal Control Release*, **70**: 1-20.
- Takeuchi, H. & Yamamoto, Y. 2001, Mucoadhesive nanoparticulate system for peptide drug delivery, *Advanced Drug Delivery Review*, 47:39-54.

- Tsukada, Yusuke., & Hiroyuki Tsujimoto. 2013, Development of Drug-eluting Stent Coated with PLGA Nanoparticles as Drug Carriers, *KONA Powder and Particle Journal*, **30** : 1-2.
- Tutorvista. 2017, *Brownian Motion*, diakses pada tanggal 1 agustus 2018, <<http://www.tutorvista.com/content/physic/physics/physics/matter/broni-anmotin.php>>
- Ugochukwu, Solomon Charles., Arukwe Uche I., and Onuoha Ifeanyi. 2013, Preliminary Phytochemical Screening of Different Solvent Extracts of Stem Bark and Roots of *Dennetia tripetala* G. Baker., *Asian Journal of Plant Science and Research*, **3(3)**: 10-13.
- Wang Yichao, Puwang Li, Thao Truong-Dinh Tran, Juan Zhang, and Lingxue Kong. 2015. Manufacturing Techniques and Surface Engineering, *Nanomaterials*, **6 (26)**.
- Woodruff, M.A & Hutmacher, D.W. 2010, The return of a forgotten polymer polycaprolactone in the 21st century, *Progress in Polymer Science*, **35(10)**:1217-1256.
- Vaughn, J.M and Williams, RO. 2007, Nanopartikel engineering. Swarbrick James, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 3th Edition, Volume I, *Infora Healthcare*, New York, Amerika Serikat.
- 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.
- Yeo, Y. and K. Park. 2004, Control of encapsulation efficiency and initial burst in polymeric microparticle systems. *Archives of Pharmacal Research*, **27(1)**: 1-12.
- Y. Wang, X. Yang, W. Liu, F. Zhang, Q. Cai, and X. Deng. 2013, Controlled release behaviour of protein-loaded microparticles prepared via coaxial or emulsion electrospray, *Journal of Microencapsulation*, **30(5)**: 490–497.
- Zolnik, B. S., and Burgess, D. J. 2007, Effect of Acidic pH on PLGA Microsphere Degradation and Release. *Journal of Controlled Release*, **122** : 338-344.