

OPTIMASI WAKTU SONIKASI, KADAR *POLY(LACTIC-CO-GLYCOLIC ACID)*, DAN *POLY(VINYL ALCOHOL)* PADA FORMULASI MIKROPARTIKEL FIKOSIANIN DENGAN DESAIN *BOX-BEHNKEN*

SKRIPSI

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



Oleh :

MELANY AMDIRA

08121006027

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

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL



Judul Makalah : OPTIMASI WAKTU SONIKASI, KADAR
POLY(LACTIC-CO-GLYCOLIC ACID), DAN
POLY(VINYL ALCOHOL) PADA FORMULASI
MIKROPARTIKEL FIKOSIANIN DENGAN
DESAIN *BOX-BEHNKEN*

Nama Mahasiswa : MELANY AMDIRA
NIM : 08121006027
Program Studi : FARMASI

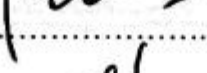


Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Sriwijaya pada tanggal 8 Desember 2016 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 25 Desember 2016


Pembimbing :

1. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. (.....)
NIP. 197103101998021002
2. Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt. (.....)
NIP. 198803252015042002

Pembahas :

1. Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt. (.....)
NIP. 195810261987032002
2. Herlina, M.Kes., Apt. (.....)
NIP. 197107031998022001
3. Laida Neti Mulyani, M.Si. (.....)
NIP. 198504262015042002

Mengetahui
Ketua Program Studi Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI


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

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI


Judul Makalah : OPTIMASI WAKTU SONIKASI, KADAR
POLY(LACTIC-CO-GLYCOLIC ACID), DAN
POLY(VINYL ALCOHOL) PADA FORMULASI
MIKROPARTIKEL FIKOSIANIN DENGAN
DESAIN *BOX-BEHNKEN*

Nama Mahasiswa : MELANY AMDIRA
NIM : 08121006027
Program Studi : FARMASI


Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Sriwijaya pada tanggal 17 Januari 2017 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan panitia sidang.

Inderalaya, 19 Januari 2017

Ketua :

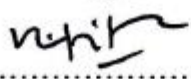
1. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. (.....)
NIP. 197103101998021002

Anggota :

1. Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt. (.....)
NIP. 198803252015042002

2. Laida Neti Mulyani, M.Si. (.....)
NIP. 198504262015042002

3. Indah Solihah, M.Sc., Apt. (.....)
NIP. 198803082015107201

4. Nikita Surya Dharma, M.Farm., Apt. (.....)
NIP. 199004272015107201

Mengetahui
Ketua Program Studi Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI


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

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Melany Amdira

NIM : 08121006027

Fakultas/Program Studi : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi


Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain.

Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini yang berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, Januari 2017
Penulis,




Melany Amdira
NIM. 08121006027

HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

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

Nama Mahasiswa : Melany Amdira
NIM : 08121006027
Fakultas/Program Studi : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif” (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Optimasi Waktu Sonikasi, Kadar *Poly(Lactic-co-Glycolic Acid)*, dan *Poly(Vinyl Alcohol)* pada Formulasi Mikropartikel Fikosianin dengan Desain *Box-Behnken*” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalihmedia/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, Januari 2017
Penulis,

Melany Amdira
NIM. 08121006027

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

اللَّهُمَّ لَا سَهْلَ إِلَّا مَا جَعَلْتَهُ سَهْلًا وَأَنْتَ تَجْعَلُ الْحَزْنَ إِذَا شِئْتَ سَهْلًا

”Ya Allah, tidak ada kemudahan kecuali yang Engkau buat mudah, dan Engkau menjadikan kesedihan (kesulitan), jika Engkau kehendaki pasti akan menjadi mudah”

فَإِنَّ مَعَ الْعُسْرِ يُسْرًا ﴿٥﴾ إِنَّ مَعَ الْعُسْرِ يُسْرًا ﴿٦﴾
فَإِذَا فَرَغْتَ فَانصَبْ ﴿٧﴾ وَإِلَىٰ رَبِّكَ فَارْغَبْ ﴿٨﴾

“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” (QS. Al-Insyirah : 5-8)

*Skripsi ini saya persembahkan untuk Papa, Mama tercinta,
Uni Melly, Nadhifa, dan Kinan tersayang,
serta para sahabat seperjuangan di Farmasi Unsri 2012.*

Motto:

*Memulai dengan penuh keyakinan
Menjalankan dengan penuh keikhlasan
Menyelesaikan dengan penuh kebahagiaan*

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT karena berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi yang berjudul “Optimasi Waktu Sonikasi, Kadar *Poly(Lactic-co-Glycolic Acid)*, dan *Poly(Vinyl Alcohol)* pada Formulasi Mikropartikel Fikosianin dengan Desain *Box-Behnken*”. Shalawat beserta salam senantiasa terlimpah curahkan kepada Nabi besar Muhammad SAW. Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada 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 terimakasih kepada:

1. Papa dan Mama tercinta, Drs. Zainul Amri dan Dra. Myra Kemala, yang telah begitu sabar dan tak henti-hentinya memberikan doa, cinta, kasih sayang, semangat, dukungan, motivasi, dan nasehat kepada penulis sehingga penulis mampu menyelesaikan skripsi dan perkuliahan ini dengan baik.
2. Saudari dan saudaraku tersayang, Uni Melly Amdira, Nadhifa Rahmi Amdira, dan Kinan Rifky Hawari atas segala cinta, kasih sayang, dan dukungan yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi ini hingga selesai.
3. Umi Zaidar dan Buya Dailami Hamid yang selalu memberikan doa dan semangat agar penulis mampu menyelesaikan studi S1 dan dapat segera melanjutkan pendidikan ke jenjang yang lebih tinggi.
4. Rektor Universitas Sriwijaya, Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, serta Ketua Program Studi Farmasi yang telah menyediakan sarana dan prasana selama perkuliahan dan penelitian hingga selesai.
5. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt., selaku dosen pembimbing pertama yang telah meluangkan waktu, serta memberikan ilmu, bimbingan, dan saran kepada penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi ini hingga selesai.
6. Ibu Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku dosen pembimbing kedua yang telah memberikan ilmu, semangat, motivasi, kepercayaan, doa,

saran, dan nasihat kepada penulis selama penelitian hingga penyusunan skripsi ini selesai.

7. Ibu Akrimah, M.Si. dan Laida Neti Mulyani, M.Si., selaku dosen pembimbing akademik atas semua dukungan dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi selesai.
8. Ibu Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt., Herlina, M.Kes., Apt., Laida Neti Mulyani, M.Si., Indah Solihah, M.Sc., Apt., Nikita Surya Dharma, M.Farm., Apt., dan Bapak Shaum Shiyon, M.Sc., Apt., selaku dosen pembahas dan penguji atas masukan dan saran yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi ini hingga selesai.
9. Seluruh dosen Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, atas semua ilmu, saran, dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini selesai.
10. Seluruh staf (Eka Ria, A.Md dan Supriadi) dan analis laboratorium Program Studi Farmasi atas segala bantuan, dukungan, semangat, dan doa yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian, hingga penyusunan skripsi ini selesai.
11. Teman satu tim bimbingan, penelitian, dan revisian Dino Haryono atas segala kesabaran, bantuan, saran, dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis dari awal pengerjaan proposal, penelitian, seminar hasil, hingga penyusunan skripsi ini selesai.
12. Sahabatku D'CAMELA, yakni Dwi Nindya Sari, Carlina Bella, Rizki Arasyia, dan Anton Stefanus Waruwu yang begitu sabar dan selalu memberikan dukungan, motivasi, semangat, saran, nasihat, suka, duka, dan kebahagiaan selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini selesai.
13. Teman seperjuangan bimbingan, revisian, dan pendaftaran seminar hasil Randi Hermawan, Kak Chintya Arditta, dan Kak Debie Yolanda atas segala bantuan, dukungan, motivasi, dan saran yang telah diberikan kepada penulis hingga penyusunan skripsi ini selesai.
14. Teman-temanku Randi Nopyasin A., Try Saputra, Andrew, Anggia P., Anindita D.G., Alinda T., Nurfitriana, Vicky A., dan Martina T. yang telah

membantu dalam memberikan ilmu, motivasi, saran, dan semangat kepada penulis dalam pengerjaan hingga penyusunan skripsi ini selesai.

15. Teman-temanku tersayang Rizky Sintya, Lita Rizkika S., Fera Permatasari, Fanny Surviva R., Dani F.H., Mutiara Bella., Yulisa R.A., Monica Marcella., Hasti Rizky W., Anis A.A., M. Nuryadin, Thio H., M.Fithri, Ahmad Faiz T., Dero Prima, Erick A.W., dan Indra W., serta teman-teman FARMASI UNSRI 2012, terima kasih atas segala dukungan, semangat, motivasi, canda, tawa, suka, dan duka yang telah kita lewati bersama selama 4,5 tahun ini.
16. Teman satu atap yang tergabung dalam Kosan Dinavilli, yakni Dwi Lestari, Okta Verida Andriani, Arimia, Astiara Larasati, Annisa, dan Elvira Anggraini atas segala dukungan, bantuan, kebersamaan, keceriaan, dan kebahagiaan yang telah diberikan kepada penulis selama 4,5 tahun ini.
17. Adik-adik kesayangan diantaranya Putri Mundari, Putri Novita Sari, dan Adnan, serta kakak-kakak Farmasi UNSRI 2011 dan adik-adik Farmasi UNSRI 2013, 2014, dan 2015 yang telah memberikan ilmu, bantuan, dan semangat sehingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan ini dengan baik.
18. Seluruh pihak yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

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. Hanya kepada Allah SWT penulis menyerahkan segalanya, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan seluruh pembaca.

Inderalaya, Januari 2017

Penulis,

Melany Amdira

NIM. 08121006027

Optimization of Sonication Time, Poly(Lactic-co-Glycolic Acid), and Poly(Vinyl Alcohol) Concentration on Formulation of Phycocyanin Microparticle with Box-Behnken Design

Melany Amdira
08121006027

ABSTRACT

A research on the optimization of the influence of sonication time, Poly(Lactic-co-Glycolic Acid) (PLGA) concentration, and Poly(Vinyl Alcohol) (PVA) formulation of phycocyanin microparticle with Box-Behnken design has been done. Phycocyanin is a greenish-blue pigment derived from *Spirulina platensis* which has antioxidant activity and prevents premature aging. Phycocyanin preparation into microparticle dosage form using polymer PLGA and stabilizer PVA with double emulsion solvent evaporation method aims to improve the stability of phycocyanin. The optimization of phycocyanin microparticle with Box-Behnken design in Design-Expert[®]10 program is useful to see the variation effect of PLGA concentration (0,1-2%), PVA concentration (1-2%), and sonication time (5-30 minutes) toward the test responses such as percent efficiency encapsulation (%EE), viscosity, and pH. The optimum formula is obtained from the values of the test responses of 15 basic formulas. The optimum formula compositions obtained are PLGA concentration 0.1%, PVA concentration 1.22%, and sonication time 5 minutes, with the test response values are %EE of 92.235%, viscosity of 0,940 cP, and pH of 7. The freeze drying result of optimum formula reaches a good percent process yield (%PY) which of 59.373%. The analysis of average diameter, poly dispersity index (PDI), and zeta potential using particle size analyzer (PSA) are 1.565 μm , 0.541, and -2.2 mV. The analysis of particle morphology using scanning electron microscopy (SEM) showed an inter-particle agglomeration. The microparticle dosage forms manage to increase the phycocyanin stability indicated by concentration percentage decrease. The stability test is conducted on microparticle dosage forms and free phycocyanin. The results of percent concentration decrease obtained from thermodynamic stability test for 2 cycles are each 23.571% and 62.544%, while the results of pH stability test at pH 6,8 are 20.941% and 25.806%. The analysis FTIR (*Fourier Transform Infrared*) shows no chemical interaction in phycocyanin and polymer PLGA-PVA on the results of the infrared spectrum of phycocyanin microparticle.

Key Words: Phycocyanin, Microparticle, PLGA, PVA, Sonication Time

Optimasi Waktu Sonikasi, Kadar *Poly(Lactic-co-Glycolic Acid)*, dan *Poly(Vinyl Alcohol)* pada Formulasi Mikropartikel Fikosianin dengan Desain *Box-Behnken*

**Melany Amdira
08121006027**

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian mengenai optimasi waktu sonikasi, kadar *Poly(Lactic-co-Glycolic Acid)*, dan *Poly(Vinyl Alcohol)* pada formulasi mikropartikel fikosianin dengan desain *Box-Behnken*. Fikosianin merupakan pigmen biru yang berasal dari *Spirulina platensis* yang memiliki aktivitas sebagai antioksidan dan mencegah penuaan dini. Preparasi fikosianin menjadi bentuk sediaan mikropartikel menggunakan polimer penjerap PLGA dan stabilizer PVA dengan metode *double emulsion solvent evaporation* bertujuan untuk meningkatkan stabilitas fikosianin. Optimasi mikropartikel fikosianin dengan desain *Box-Behnken* pada program Design-Expert[®]10 berguna untuk melihat pengaruh variasi konsentrasi PLGA (0,1 – 2%), konsentrasi PVA (1 – 2%), dan waktu sonikasi (5 – 30 menit) terhadap respon uji seperti persen efisiensi enkapsulasi (%EE), viskositas, dan pH. Formula optimum diperoleh dari hasil respon uji 15 formula dasar. Komposisi formula optimum yang didapatkan yaitu konsentrasi PLGA 0,1%, konsentrasi PVA 1,22%, dan waktu sonikasi 5 menit dengan nilai respon uji %EE 92,235%, viskositas 0,940 cP, dan pH 7. Hasil *freeze drying* formula optimum menghasilkan persen *process yield* (%PY) yang baik sebesar 59,373%. Hasil rata-rata diameter, distribusi ukuran (PDI), dan zeta potensial menggunakan alat *particle size analyzer* (PSA) adalah 1,565 μm , 0,541, dan -2,2 mV. Hasil morfologi partikel menggunakan alat *scanning electron microscopy* (SEM) menunjukkan terjadinya aglomerasi antar partikel. Bentuk sediaan mikropartikel berhasil meningkatkan stabilitas fikosianin yang ditunjukkan melalui persen penurunan kadar. Uji stabilitas dilakukan terhadap bentuk sediaan mikropartikel dan fikosianin bebas. Uji stabilitas termodinamik selama 2 siklus diperoleh hasil persen penurunan kadar masing-masing sebesar 23,571% dan 62,544%, sedangkan pengujian stabilitas pH pada pH 6,8 yaitu 20,941% dan 25,806%. Analisis FTIR (*Fourier Transform Infrared*) menunjukkan tidak adanya interaksi kimia antara fikosianin dengan polimer PLGA-PVA pada hasil spektrum inframerah mikropartikel fikosianin.

Kata Kunci: Fikosianin, Mikropartikel, PLGA, PVA, Waktu Sonikasi

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
ABSTRACT.....	x
ABSTRAK	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Perumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 <i>Spirulina platensis</i>	6
2.1.1 Klasifikasi dan Morfologi.....	6
2.2 Fikosianin	7
2.2.1 Sifat Fisikokimia dan Stabilitas.....	8
2.2.2 Manfaat Fikosianin.....	9
2.3 Hubungan Radikal Bebas dengan Penuaan Dini	10
2.4 Teknologi Partikel	11
2.4.1 Mikroenkapsulasi	11
2.4.2 Metode Preparasi Partikel.....	12
2.4.3 Bahan Pembuat Mikropartikel.....	13
2.4.3.1 <i>Poly (Lactic-Co-Glycolic Acid)</i> (PLGA)	14
2.4.3.2 <i>Poly (Vinyl Alcohol)</i> (PVA)	16
2.5 Sonikasi	17
2.6 <i>Freeze Drying</i>	18
2.7 Evaluasi Respon dan Karakterisasi Partikel	19
2.7.1 Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi (% EE).....	20
2.7.2 Viskositas	20
2.7.3 Persen <i>Process Yield</i> (% PY)	21
2.7.4 Diameter dan Distribusi Ukuran Partikel	22
2.7.5 Zeta Potensial Partikel.....	22
2.7.6 Morfologi Partikel	23

2.7.7 Stabilitas Partikel.....	24
2.7.8 Analisis <i>Fourier Transform Infrared</i> (FTIR)	24
2.8 Desain <i>Box-Behnken</i>	25
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	27
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian.....	27
3.2 Alat dan Bahan	27
3.2.1 Alat	27
3.2.2 Bahan.....	28
3.3 Metode Penelitian	28
3.3.1 Penentuan Formula dengan Desain <i>Box-Behnken</i>	28
3.3.2 Preparasi Dapar Fosfat pH 6,8.....	29
3.3.3 Preparasi Dispersi Fikosianin 700 ppm.....	29
3.3.4 Preparasi Larutan Induk PLGA 5% b/v.....	29
3.3.5 Preparasi Larutan Induk PVA 5% b/v	30
3.3.6 Preparasi Mikropartikel Fikosianin	30
3.4 Pengujian Respon Mikropartikel Fikosianin	30
3.4.1 Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE).....	31
3.4.2 Pengujian Viskositas	32
3.4.3 Pengukuran pH.....	32
3.4.4 Pengujian Stabilitas Termodinamik	32
3.5 Optimasi Formula Mikropartikel Fikosianin.....	32
3.6 Evaluasi dan Karakterisasi Formula Optimum.....	33
3.6.1 Penentuan Diameter, Distribusi Ukuran, dan Zeta Potensial Partikel	33
3.6.2 Penentuan Morfologi Partikel.....	33
3.6.3 Penentuan Persen <i>Process Yield</i> (% PY).....	34
3.6.4 Pengujian Stabilitas Berdasarkan Variasi pH.....	34
3.6.4.1 Preparasi Dapar Asam Klorida pH 1,2	34
3.6.4.2 Preparasi Dapar Asetat pH 3,2 dan 5,2.....	34
3.6.4.3 Preparasi Dapar Fosfat pH 7,4.....	35
3.6.4.4 Uji Stabilitas Berdasarkan Variasi pH.....	35
3.6.5 Analisis FTIR	35
3.7 Analisis Data	36
3.7.1 Analisis Lima Belas Formula.....	36
3.7.2 Analisis Formula Optimum.....	36
3.7.3 Analisis Stabilitas Berdasarkan Variasi pH	37
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	38
4.1 Preparasi Bahan	38
4.1.1 Preparasi Dispersi Fikosianin	38
4.1.2 Preparasi Larutan PLGA	39
4.1.3 Preparasi Larutan PVA.....	39
4.2 Pembuatan Mikropartikel Fikosianin	40
4.3 Analisis Mikropartikel Fikosianin	41
4.3.1 Analisis Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE) Mikropartikel Fikosianin	42
4.3.1.1 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Ekstrak Fikosianin	42

4.3.1.2 Kurva Kalibrasi Ekstrak Fikosianin untuk Penentuan %EE.....	43
4.3.1.3 Analisis %EE Mikropartikel Fikosianin.....	44
4.3.2 Analisis Viskositas Mikropartikel Fikosianin	48
4.3.3 Analisis pH Mikropartikel Fikosianin.....	51
4.3.4 Analisis Stabilitas Termodinamik	53
4.4 Optimasi Formula Mikropartikel Fikosianin.....	53
4.5 Analisis Formula Optimum Mikropartikel Fikosianin	55
4.5.1 Pengamatan Visual dan Karakteristik Formula Optimum Mikropartikel Fikosianin.....	56
4.5.2 Analisis Diameter, Distribusi Ukuran, dan Zeta Potensial Partikel Mikropartikel Fikosianin	56
4.5.3 Pengamatan Morfologi Partikel Mikropartikel Fikosianin	59
4.5.4 Analisis Stabilitas Termodinamik Formula Optimum Mikropartikel Fikosianin.....	60
4.5.5 Penentuan Persen <i>Process Yield</i> (%PY) Formula Optimum Mikropartikel Fikosianin	62
4.5.6 Analisis Stabilitas Sediaan Berdasarkan Variasi pH Formula Optimum Mikropartikel Fikosianin	63
4.5.7 Analisis FTIR Formula Optimum Mikropartikel Fikosianin	66
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	69
5.1 Kesimpulan.....	69
5.2 Saran	70
DAFTAR PUSTAKA	71
LAMPIRAN.....	79
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	116

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Susunan level faktor variabel bebas	28
Tabel 2. Formula dasar mikropartikel fikosianin	29
Tabel 3. Target optimal respon	33
Tabel 4. Persen EE lima belas formula mikropartikel fikosianin	45
Tabel 5. Viskositas lima belas formula mikropartikel fikosianin	49
Tabel 6. Proporsi formula optimum dan nilai respon yang dihasilkan oleh program DX [®] 10	54
Tabel 7. Hasil uji proporsi formula optimum mikropartikel fikosianin ...	55
Tabel 8. Perbandingan hasil prediksi dan penelitian	55
Tabel 9. Hasil uji stabilitas termodinamik formula optimum mikropartikel fikosianin	60
Tabel 10. Hasil uji stabilitas formula optimum mikropartikel fikosianin berdasarkan variasi pH	63
Tabel 11. Interpretasi spektrum IR mikropartikel fikosianin dengan ekstrak fikosianin	68
Tabel 12. Interpretasi spektrum IR mikropartikel fikosianin dengan Polimer PLGA-PVA	68

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. <i>Spirulina platensis</i> dengan perbesaran 400x (a) dan trikoma pada <i>Spirulina Platensis</i> (b)	6
Gambar 2. Pigmen fikosianin bentuk serbuk (a) dan cair (b)	8
Gambar 3. Struktur kimia fikosianin.....	9
Gambar 4. Reaksi antara fikosianin dengan radikal bebas	10
Gambar 5. Mikropartikel fikosianin, PLGA, dan PVA	12
Gambar 6. Struktur kimia PLGA	14
Gambar 7. Reaksi hidrolisis PLGA.....	15
Gambar 8. Struktur kimia PVA.....	16
Gambar 9. Reaksi hidrolisis PVA	17
Gambar 10. Proses sonikasi sonikator <i>probe</i> (a) dan sonikator <i>cleaner</i> (b).....	18
Gambar 11. <i>Contour plot</i> (a) dan sebaran data (b) respon %EE	47
Gambar 12. <i>Contour plot</i> (a) dan sebaran data (b) respon viskositas.....	50
Gambar 13. <i>Contour plot</i> (a) dan sebaran data (b) respon pH.....	52
Gambar 14. Hasil pengamatan SEM mikropartikel fikosianin perbesaran 50x (a) dan 100x (b)	59
Gambar 15. Grafik persen penurunan kadar mikropartikel fikosianin hasil uji stabilitas termodinamik	61
Gambar 16. Mikropartikel fikosianin sebelum (a) dan setelah (b) <i>freeze drying</i>	62
Gambar 17. Grafik penurunan kadar mikropartikel fikosianin berdasarkan stabilitas pH	64
Gambar 18. Spektrum FTIR	67
Gambar 19. Kelima belas formula (a) dan formula optimum (b) mikropartikel fikosianin.....	81
Gambar 20. Grafik panjang gelombang maksimum (a) dan puncak panjang gelombang maksimum (b) fikosianin dalam dapar fosfat pH 6,8.....	82
Gambar 21. Tampilan fisik stabilitas termodinamik kelima belas formula mikropartikel fikosianin	89
Gambar 22. <i>Independent t-test</i> %EE (a) dan viskositas (b) mikropartikel fikosianin.....	96
Gambar 23. Spektrum FTIR ekstrak fikosianin.....	113
Gambar 24. Spektrum FTIR PLGA-PVA	114
Gambar 25. Spektrum FTIR mikropartikel fikosianin.....	115

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum	79
Lampiran 2. Perhitungan Rendemen dan Kemurnian Fikosianin	80
Lampiran 3. Mikropartikel Fikosianin PLGA-PVA	81
Lampiran 4. Panjang Gelombang Ekstrak Fikosianin dengan Spektrofotometer UV-Vis	82
Lampiran 5. Kurva Kalibrasi Ekstrak Fikosianin	83
Lampiran 6. Hasil Pengujian %EE Mikropartikel Fikosianin	84
Lampiran 7. Hasil Pengujian Viskositas Mikropartikel Fikosianin	86
Lampiran 8. Hasil Pengujian Stabilitas Termodinamik Mikropartikel Fikosianin	88
Lampiran 9. Tampilan Analisis Respon %EE Lima Belas Formula Mikropartikel Fikosianin dengan Design Expert®10	90
Lampiran 10. Tampilan Analisis Respon Viskositas Lima Belas Formula Mikropartikel Fikosianin dengan Design Expert®10	92
Lampiran 11. Tampilan Analisis Respon pH Lima Belas Formula Mikropartikel Fikosianin dengan Design Expert®10	94
Lampiran 12. <i>Independent T-test</i> Data Prediksi dan Data Penelitian Formula Optimum Mikropartikel Fikosianin	96
Lampiran 13. Hasil PSA Mikropartikel Fikosianin PLGA-PVA	97
Lampiran 14. Hasil SEM Mikropartikel Fikosianin PLGA-PVA	100
Lampiran 15. Hasil Pengujian Stabilitas Termodinamik Formula Optimum Mikropartikel Fikosianin	101
Lampiran 16. Kurva Kalibrasi Uji Stabilitas Formula Optimum Mikropartikel Fikosianin Berdasarkan Variasi pH	105
Lampiran 17. Hasil Pengujian Stabilitas Formula Optimum Mikropartikel Fikosianin Berdasarkan Variasi pH	108
Lampiran 18. Hasil Olah Data SPSS	109
Lampiran 19. Analisis FTIR (<i>Fourier Transform Infrared</i>)	113

DAFTAR SINGKATAN

APC	: Allofikosianin
BSE	: <i>Backscattered Electron</i>
CPC	: C-fikosianin
CPS	: <i>Centipoise</i>
Da	: <i>Dalton</i>
DLS	: <i>Dynamic Light Scattering</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DX	: <i>Design Expert</i>
EE	: Efisiensi Enkapsulasi
FTIR	: <i>Fourier Transform Infra Red</i>
IC	: <i>Inhibition Concentration</i>
KHz	: <i>Kilo Hertz</i>
kV	: <i>Kilo Volts</i>
LD	: <i>Lethal Dose</i>
LSD	: <i>Least Significant Difference</i>
O/W	: <i>Oil/Water</i>
PDI	: <i>Polydispersity Index</i>
PGA	: <i>Poly(Glycolic Acid)</i>
pH	: <i>Potential Hydrogen</i>
PLA	: <i>Poly(Lactic Acid)</i>
PLGA	: <i>Poly(Lactic-co-Glycolic Acid)</i>
PPM	: <i>Parts Per Million</i>
PSA	: <i>Particle Size Analyzer</i>
PVA	: <i>Poly(Vinyl Alcohol)</i>
PY	: <i>Process Yield</i>
R	: Koefisien korelasi
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
RPM	: <i>Rate Per Minute</i>
RSD	: <i>Relative Standard Deviation</i>
RSE	: <i>Residual Standard Error</i>
RSM	: <i>Response Surface Methodology</i>
SD	: <i>Standard Deviation</i>
SE	: <i>Secondary Electron</i>
SEM	: <i>Scanning Electron Microscopy</i>
Sig	: Signifikansi
TEM	: <i>Transmission Electron Microscopy</i>
Tg	: <i>Transition Glass</i>
USP	: <i>United States Pharmacopeia</i>
UV-Vis	: <i>Ultraviolet-Visible</i>
W ₁ /O/W ₂	: <i>Water₁/Oil/Water₂</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pigmen fikosianin merupakan pigmen yang terdapat dalam mikroalga *Spirulina platensis*. Pigmen fikosianin termasuk kelompok pigmen fikobiliprotein yang memiliki jumlah lebih dari 20% bobot kering *Spirulina platensis* (Romay *et al.*, 1998). Selain berperan sebagai pewarna biru alami pada makanan, fikosianin memiliki aktivitas sebagai antioksidan dan mampu mencegah penuaan dini (*anti aging*) dengan cara menangkal radikal nitrit oksida sebesar 64,6% ($IC_{50} = 10 \mu\text{g/mL}$) dan mencegah kerusakan DNA maksimum ($IC_{50} = 4 \mu\text{g/mL}$) (Kamble *et al.*, 2013). Fikosianin dapat menangkal radikal bebas seperti radikal HO^{\bullet} ($IC_{50} = 0,91 \text{ mg/mL}$) dan radikal RO^{\bullet} ($IC_{50} = 76 \mu\text{g/mL}$), serta dapat menghambat peroksidasi lipid pada membran mikrosomal hati ($IC_{50} = 12 \text{ mg/mL}$) (Romay *et al.*, 1998). Uji aktivitas antioksidan fikosianin secara *in vitro* menggunakan metode DPPH (*1,1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl*) menunjukkan nilai IC_{50} sebesar 760,697 ppm (Peramahani, 2016).

Stabilitas warna biru pada pigmen fikosianin berkaitan dengan aktivitas antioksidan yang dihasilkan yang dipengaruhi oleh suhu lingkungan sekitar. Menurut Sarada (1999), fikosianin dalam bentuk cair memiliki stabilitas yang cukup baik pada suhu 4 – 10°C. Fikosianin dalam bentuk cair tidak stabil pada suhu lebih dari 40°C (Yu *and* Rui, 2013). Hal ini disebabkan karena struktur kromofor pada rantai tetrapirel terbuka (fikosianobilin) akan terdegradasi pada suhu tinggi yang mengakibatkan terjadi pemudaran warna biru pada pigmen, sehingga mengurangi aktivitas antioksidan pada pigmen ini. oleh sebab itu,

diperlukan suatu teknologi farmasi yang mampu meningkatkan stabilitas pigmen fikosianin agar dapat terlindungi dari kontak dengan suhu tinggi dan mencegah pigmen mengalami kerusakan (degradasi). Salah satunya adalah dengan mengaplikasikan teknologi mikroenkapsulasi, sehingga akan menghasilkan sediaan mikropartikel fikosianin yang dapat dimanfaatkan sebagai bahan aktif pada sediaan kosmetika.

Mikroenkapsulasi adalah proses terselubungnya partikel padat, cair, atau gas yang berukuran mikro ke dalam pelapis membran yang bersifat inert, sehingga dapat melindungi partikel tersebut dari lingkungan luar (Ghosh, 2006). Hasil dari proses mikroenkapsulasi akan menghasilkan suatu partikel yang memiliki diameter antara 1 – 800 μm yang disebut sebagai mikropartikel (Thies, 1996). Teknologi mikroenkapsulasi dapat dilakukan untuk melindungi zat aktif obat yang tidak stabil dan sensitif terhadap lingkungan, sehingga mampu meningkatkan stabilitas zat aktif (Ghosh, 2006). Preparasi mikropartikel fikosianin yang bersifat hidrofil dapat dilakukan menggunakan metode *double emulsion solvent evaporation* ($w_1/o/w_2$) (Amjadi *et al.*, 2013).

Poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA) merupakan polimer sintesis yang banyak digunakan untuk keperluan biomedis karena bersifat biokompatibel dan biodegradabel. PLGA memiliki kemurnian dan reproduktibilitas lebih baik jika dibandingkan dengan polimer alami (Astete *and* Sabliov, 2006). *Poly (vinyl alcohol)* (PVA) dipilih sebagai *stabilizer* karena dapat mencegah koalesensi pada globul sebelum terbentuknya partikel (Ganti *et al.*, 2010). Salah satu teknik untuk memperoleh partikel berukuran mikro adalah dengan proses sonikasi, yakni pemberian energi ultrasonik berfrekuensi 20 – 1000 kHz yang dapat memecah

ikatan antar molekul sehingga menghasilkan ukuran partikel yang lebih kecil (Sugita *et al.*, 2013).

Berdasarkan kelebihan teknik enkapsulasi dalam meningkatkan stabilitas fikosianin, maka peneliti termotivasi untuk mengetahui proporsi optimum PLGA, PVA, dan waktu sonikasi yang dibutuhkan untuk menghasilkan formula optimum mikropartikel fikosianin. Penentuan formula optimum dengan desain *Box-Behnken* pada program Design Expert (DX[®]) 10 untuk menentukan respon persen efisiensi enkapsulasi (%EE), viskositas, dan pH sediaan. Karakterisasi hasil formula optimum yang akan dilakukan antara lain %EE, viskositas, pH, stabilitas termodinamik, persen *process yield* (%PY), morfologi, diameter dan distribusi ukuran, zeta potensial partikel, stabilitas berdasarkan variasi pH, serta analisis *fourier transform infrared* (FTIR).

1.2 Perumusan Masalah

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

1. Bagaimana hasil evaluasi %EE, viskositas, dan pH dari mikropartikel fikosianin yang dipreparasi menggunakan PLGA, PVA, dan waktu sonikasi?
2. Berapa proporsi optimum PLGA, PVA, dan waktu sonikasi yang dibutuhkan untuk memperoleh formula optimum mikropartikel fikosianin?
3. Berapa hasil evaluasi %PY, ukuran partikel, distribusi ukuran (PDI), dan zeta potensial partikel terhadap formula optimum mikropartikel fikosianin yang diperoleh?

4. Bagaimana hasil morfologi partikel pada formula optimum mikropartikel fikosianin?
5. Bagaimana hasil stabilitas termodinamik dan stabilitas pH terhadap formula optimum mikropartikel fikosianin yang diperoleh?
6. Bagaimana hasil analisis FTIR formula optimum mikropartikel fikosianin?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian yang dilakukan memiliki beberapa tujuan, yakni:

1. Mengetahui hasil evaluasi %EE, viskositas, dan pH dari mikropartikel fikosianin yang dipreparasi dengan PLGA, PVA, dan waktu sonikasi.
2. Menentukan proporsi optimum PLGA, PVA, dan waktu sonikasi yang dibutuhkan untuk memperoleh formula optimum mikropartikel fikosianin.
3. Mengetahui hasil %PY, ukuran partikel, distribusi ukuran (PDI), dan zeta potensial partikel formula optimum mikropartikel fikosianin.
4. Mengetahui hasil bentuk morfologi partikel pada formula optimum mikropartikel fikosianin.
5. Mengetahui stabilitas termodinamik dan stabilitas pH terhadap formula optimum mikropartikel fikosianin yang diperoleh
6. Mengetahui hasil analisis FTIR pada formula optimum mikropartikel fikosianin.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi penulis dan pembaca, antara lain memberikan informasi mengenai pengaruh proporsi komponen PLGA, PVA, dan waktu sonikasi terhadap hasil respon serta karakterisasi mikropartikel fikosianin pada formula optimum. Memberikan

informasi tentang kestabilan mikropartikel fikosianin terhadap pengaruh suhu dan pH, serta sebagai informasi untuk pengembangan sediaan mikropartikel fikosianin sebagai zat aktif pada sediaan krim anti *aging* yang dapat bermanfaat dalam bidang kosmetika.

DAFTAR PUSTAKA

- Abfa, I.K., Prasetyo, B. & Susanto, A.B. 2013, Karakteristik fikokeritrin sebagai pigmen asesoris pada rumput laut merah serta manfaatnya, *Seminar Nasional Pendidikan Biologi FKIP UNS*, 1-7.
- Agrawal, C.C., Huang, D., Schmitz, J.P. & Athanasiou, K.A. 1997, Elevated temperature degradation of a 50:50 copolymer of PLA-PGA, *J Pharm Sci*, **2**:346-352.
- Ahkam, M. 2011, 'Sintesis dan karakterisasi membran nanozeolit Y untuk aplikasi pemisahan gas metanol-etanol', *Skripsi*, S.Si, Program Studi Ekstensi Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Ali, S.K. & Saleh, A.M. 2012, Spirulina - an overview, *Int J Pharm Pharm Sci*, **4(3)**:9-15.
- Amjadi, I., Rabiee, M. & Hosseini, M.S. 2013, Anticancer activity of nanoparticles based on PLGA and its co-polymer : In vitro evaluation, *Iran J Pharm Res*, **12(4)**:623-634.
- Anaspec. 2016, *Catalog product*, diakses pada tanggal 9 Februari 2016, <<http://www.anaspec.com/products/product.asp?id=29040>>.
- Andrew. 2016, 'Preparasi dan karakterisasi submikro partikel *poly(lactic-co-glycolic acid)* pembawa roksitromisin dengan *stabilizer poly(vinyl alcohol)*', *Skripsi*, S.Farm, Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia.
- Anggraeni, N.D. 2008, Analisa SEM (Scanning Electron Microscopy) dalam pemantauan proses oksidasi magnetite menjadi hematite, *Prosiding Seminar Nasional VII Rekayasa dan Aplikasi Teknik Mesin di Industri*, Kampus Itenas, Bandung.
- AOAC (Official Method of Analysis). 2012, Guidelines for dietary supplements and botanicals appendix.
- Ariyandi, N., Sudaryanto., Kurniati, M., Mujamilah, & Ari, H. 2007, Pembuatan nanosfer berbasis biodegradabel polilaktat (PLA) dengan metode ultrasonik, *Indonesian J Mat Sci*, **8(2)**:182-186.
- Asif, H.M., Kumar, R.A., Rao, T.R. & Anjum, M. 2014, Preparation and evaluation of ethylcellulose microspheres prepared by solvent evaporation technique, *Int J Pharm Pharm Sci*, **6(7)**:264-266.

- Astete, C.R.R. 2005, 'Synthesis of poly(DL-lactide-co-glycolide) nanoparticles with entrapped magnetite', *Thesis*, Master of Science, Department of Biological and Agricultural Engineering, University of Chile, Chile.
- Astete, C.E. & Sabliov, C.M. 2006, Synthesis and characterization of PLGA nanoparticles, *J Biomater Sci Polymer Edn*, **17(3)**:247-289.
- Bhattacharyya, B. & Majumdar, D.K. 1999, A modified ostwald viscometer, *J Chem Edu*, **50(3)**:194.
- Bootz, A., Vogel, V., Schubert, D. & Kreuter, J. 2003, Comparison of scanning electron microscopy, dynamic light scattering and analytical ultracentrifugation for the sizing of poly (butyl cyanoacrylate) nanoparticles, *European J of Pharm Biopharm*, **57**:369-375.
- Butar, R.B. 2011, 'Perancangan alat ukur viskositas oli (pelumas) berbasis mikrokontroler ATMega8535', *Skripsi*, S.Si, Departemen Fisika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia.
- Candra, B.A. 2011, 'Karakteristik pigmen fikosianin dari *Spirulina fusiformis* yang dikeringkan dan diamobilisasi', *Skripsi*, S.Pi, Departemen Teknologi Hasil Perairan, Fakultas Perikanan dan Ilmu Kelautan, Institut Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia.
- Chithrani, D.B. 2011, Optimization of bio-Nano interface using gold nanostructures as a model nanoparticle system, *Insciences Journal*, **1(3)**:115-135.
- Dahlan, S. 2004. *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan*, Salemba Medika, Jakarta, Indonesia.
- Derringer, G. & Suich, R. 2002, Simultaneous optimization of several response variables, *J Quality Tech*, **12**:214-219.
- Duangsee, R., Phoopat, N. & Ningsanond, S. 2009, Phycocyanin extraction from *Spirulina platensis* and extract stability under various pH and temperatur, *As J Food Ag-Ind*, **2(4)**:819-826.
- Fathinatullabibah, Kawiji & Khasanah, L.U. 2014, Stabilitas antosianin ekstrak daun jati (*Tectona grandis*) terhadap perlakuan pH dan suhu, *Ind Food Technol*, **3(2)**:60-63.
- Fatimah, I. 2003, Analisis fenol dalam sampel air menggunakan spektrofotometri derivatif. *Jurnal Logika*, **9(10)**:1410-2315.
- Fessenden, R.J. & Fessenden, J.S. 1986. *Kimia Organik Jilid 1*, Edisi Ketiga, Penerbit Erlangga, Jakarta, Indonesia.

- Francisco, E.D.L.C., Yudong, Z., Erika, T., Wei, L., Wenhui, S. & Krishna, B. 2012, Zeta potential of modified multi-walled carbon nanotubes in presence of poly (vinyl alcohol) hydrogel, *Int J Electrochem Sci*, **7**:3577-3590.
- Ganti, V., Mengesha, A.E., Lek, J.M. & Youan, B.C. 2010, Statistical analysis of low molecular mass heparin nanoencapsulation, *Acta Pharm*, **60(3)**:281-293.
- 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.
- Ghosh, S.K. 2006, *Functional Coatings and Microencapsulation: A General Perspective*, Wiley-VCH, Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany.
- Goldman, R. & Klatz, R. 2007, *The New Anti Aging Revolution*, Printmate Sdn. Bhd., Malaysia.
- Hielscher, 2016. *Probe type sonication vs. ultrasonic bath: An efficiency comparison*, diakses pada tanggal 9 September 2016, <<https://www.hielscher.com/probe-type-sonication-vs-ultrasonic-bath-an-efficiency-comparison.htm>>.
- Hua, T.C., Liu, B.L. & Zhang, H. 2010, *Freeze-drying of pharmaceutical and food products*, Woodhead Publishing Ltd, Cambridge, UK.
- Hussain, K.A. & Ismael, S.M.H. 2012, Investigation of the best parameters influences on intrinsic viscosity in polymer and recomputed QSPR model, *Int J Chem Tech Res*, **4(4)**:1408-1416.
- Isnansetyo, A. & Kurniastuty. 1995, *Teknik Kultur Phytoplankton dan Zooplankton*, Kanisius, Yogyakarta, Indonesia.
- Jahanshahi, M. & Babaei, Z. 2008, Protein nanoparticle: A unique system as drug delivery vehicles, *J Biotech*, **7(25)**:4926-34.
- Kabinawa, N.K. 2006, *Spirulina: Ganggang Penggempur Aneka Penyakit*, Agromedia Pustaka, Tangerang, Indonesia.
- Kemala, T., Budianto, E. & Soegiyono, B. 2010, Preparation and characterization of microspheres based on blend of poly(lactic acid) and poly(ϵ -caprolactone) with poly(vinyl alcohol) as emulsifier, *Arab J Chem*, **5**:103-108.
- Kencana, A.L. 2009, 'Perlakuan sonikasi terhadap kitosan : Viskositas dan bobot molekul kitosan', *Skripsi*, S.Si, Departemen Fisika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia.

- Kumar, D., Dhar, D.W., Pabbi, S., Kumar, N. & Walla, S. 2014, Extraction and purification of C-phycoyanin from *Spirulina platensis* (CCC540), *Ind J Plant Physiol*, **19(2)**:184-188.
- Kusuma, E.A.S., Panggabean, A.S. & Arafat, Y. 2015, Optimasi kinerja analitik pada penentuan kadar fosfor sebagai P₂O₅ pada abu batubara dengan metode spektrofotometer visible, *Jurnal Kimia Mulawarman*, **13(1)**:9-14.
- Leblanc, G.E., Secco, R.A. & Kostic, M. 1999, *Viscosity Measurement*, CRC Press, Boca Raton, USA.
- Liptak, B.G. 2003, *Analytical Instrumentation*, Chilton Book Company, Radnor, Pennsylvania.
- Loong, N.C., Basri, M., Fang, L.F., Masoumi, H.R.F., Tripathy, M., Karjiban, R.A. & Malek, E.A. 2014, Comparison of Box–Behnken and central composite designs in optimization of fullerene loaded palm-based nano-emulsions for cosmeceutical application, *Ind Crop Prod*, **59**:309-317.
- Machado, S.R.P. & Evangelista, R.C. 2010, Development and characterization of cefoxitin loaded D,L-PLA nanoparticles, *Rev Cienc Farm Basica Apl*, **31(3)**:193-202.
- Mardiyanto. 2013, ‘Investigation of nanoparticulate formulation intended for caffeine delivery into hair follicle’, *Disertasi*, Dr.rer.nat., Departement of Pharmacy, Faculty of Science, Saarland University, Saarbruecken, Germany.
- Martien, R., Adhyatmika, Irianto, I.D.K., Farida, V. & Sari, D.P. 2012, Perkembangan teknologi nanopartikel sebagai sistem pengantaran obat, *J Pharm*, **8(1)**:133-139.
- Martin, A., Swarbrick, J. & Cammarata, A. 1993, *Farmasi Fisik: Dasar-dasar Farmasi Fisik dalam Ilmu Farmasetik*, Edisi Ketiga, UI-Press., Jakarta, Indonesia.
- McCall, R.L. & Sirianni, R.W. 2013, PLGA nanoparticles formed by single- or double-emulsion with vitamin ETPGS, *J Vis Exp*, **82**: 1-8.
- Merck. 2016, *pH-Indicator strips*, diakses pada tanggal 9 Februari 2016. <http://www.merckmillipore.com/ID/id/products/analytcs-sample-prep/test-kits-and-photometric-methods/visual-tests-for-semi-quantitative-analyses/ph-tests/ph-indicator-strips/UJWb.qB.jtAAAAE_9A93.Lxj.nav>.
- Mishra, S.K., Shrivastav, A. & Mishra, S. 2008, Effect of preservatives for food grade C-PC from *Spirulina platensis*, *Proc Biochem*, **43(4)**:339–345.
- Montgomery, D.C. 2001. *Design and Analisis of Experiments*, 5th edition, John Wiley & Sons Inc, New York, USA.

- Mukerjee, A. & Vishwanatha, J.K. 2009, Formulation, characterization, and evaluation of curcumin-loaded PLGA nanospheres for cancer therapy, *Anticancer Res*, **29**:3867-3876.
- 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., Kobayashi, M., Takeuchi, H. & Kawashima, Y. 1999, Preparation of poly(DL-lactide-co-glycolide) nanoparticles by modified spontaneous emulsification solvent diffusion method, *Int J Pharm*, **187**(1):143-152.
- Niazi, S.K. 2004, *Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations: Semisolid Products*, CRC Press., Florida, USA.
- Nixon, W.C. 1971, The general principles of scanning electron microscopy, *Phil Trans Roy Soc Lond B*, **261**:45-50.
- Nurmiah, S., Syarief, R., Sukarno, Peranginangin, R. & Nurtama, B. 2012, Aplikasi *response surface methodology* pada optimalisasi kondisi proses pengolahan *alkali treated cottonii* (ATC), *JPB Kelautan dan Perikanan*, **8**(1): 9-22.
- Pal, L.S., Jana, U., Manna, P.K., Mohanta, G.P. & Manavalan, R. 2011, Nanoparticle: An overview of preparation and characterization, *J Pharm Sci*, **1**(6):228-238.
- Parasmayanti, F. 2014, 'Pengaruh lama sonikasi pada pembuatan film PANI-Ag/Ni terhadap kristalinitas dan konduktivitasnya', *Skripsi*, S.Si, Program Studi Fisika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Malang, Malang, Indonesia.
- Pascoe. 2008, *Acid – Base Balance for Your Patients – naturally*, 2nd edition, Pascoe Vital GmbH, Giessen, Germany.
- Peramahani, A. 2016, 'Aktivitas antioksidan dari kombinasi fikosianin *Spirulina platensis* dan ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) secara in vitro dan in vivo', *Skripsi*, S.Farm, Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia.
- Peres, L.B., Peres L.B, Araujo, P.H.H. & Sayer, C. 2015, Solid lipid nanoparticles for encapsulation of hydrophilic drugs by an organic solvent free double emulsion technique, *Colloid Surface B*, **140**(1):317-323.
- Praveen, S.M. 2006, 'Simulation of particle agglomeration using dissipative particle dynamic', *Thesis*, M.Si, Mechanical Engineering, Texas A&M University, USA.

- Pratiwi, T.L., Iriawan, E.D. & Sari, L.O.R.K. 2015, 'Optimasi konsentrasi kitosan dan lama pengadukan dalam preparasi microspheres metformin hidroklorida', *Jurnal Pustaka Kesehatan*, **3(3)**:408-413.
- Rahmawati, S., Prasetyoko, D. & Ediati, R. 2012, Sintesis partikel nano CaO dengan metode kopresipitasi dan karakterisasinya, *Prosiding Tugas Akhir Semester Genap*, Institut Teknologi Sepuluh Nopember, Surabaya, Indonesia.
- Rakhmaningtyas, W.A. 2012, 'Preparasi dan karakterisasi nanopartikel sambung silang kitosan-natrium tripolifosfat dalam sediaan film bukal verapamil hidroklorida', *Skripsi*, S.Farm, Program Studi Ekstensi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Ridlo, A., Sedjati, S. & Supriyanti, E. 2015, Aktivitas anti oksidan fikosianin dari *Spirulina Sp.* menggunakan metode transfer elektron dengan DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil), *Jurnal Kelautan Tropis*, **18(2)**:58-63.
- Romay, C., Armesto, J., Ramirez, D., Gonzalez, R., Ledon, N. & Garcia, I. 1998, Antioxidant and anti-inflammatory properties of C-phycocyanin from Blue-Green Algae, *Inflamm Res*, **47(1)**:36-41.
- Romay, C., Gonzales, R., Ledon, N., Ramirez, D. & Rimbau, V. 2003, C-phycocyanin: a biliprotein with antioxidant, anti-inflammatory and neuroprotective effects, *Current Protein and Peptide Sci*, **4(3)**:207-216.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J. & Quinn, M.E. 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th edition, Pharmaceutical Press, London, UK.
- Sah, E. & Sah, H. 2015, Recent trends in preparation of poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles by mixing polymeric organic solution with antisolvent, *J Nanomaterials*, **2015**: 1-22.
- Sarada, R., Pillai, M.G. & Ravishankar, G.A. 1999, Phycocyanin from *Spirulina sp.*: Influence of processing of biomass on phycocyanin yield, analysis of efficiency of extraction methods and stability studies on phycocyanin, *Proc Biochem*, **34(8)**:795-801.
- Science Lab. 2016, *Polyvinyl alcohol MSDS*, diakses pada tanggal 16 Februari 2016, <<http://www.sciencelab.com/msds.php?msdsId=9927396>>.
- Sedjati, S., Yudiati, E. & Suryono. 2012, Profil pigmen polar dan non polar mikroalga laut spirulina sp. dan potensinya sebagai pewarna alami, *J Food Mar*, **17(3)**:176-181.
- Shukla, J.B. & Patel, S.J. 2010, Formulation and evaluation of self micro emulsifying system of candesartan cilexetil, *Int J Pharm Pharm Sci*, **2(4)**:143-146.

- Sigma-Aldrich. 2016, *Catalog product*, diakses pada tanggal 9 Februari 2016, <<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/739952?lang=en®ion=ID>>.
- Simon, C.G., Khatri, C.A., Wight, S.A. & Wang, F.W. 2002, Preliminary report on the biocompatibility of a moldable, resorbable, composite bone graft consisting of calcium phosphate cement and poly(lactide-co-glycolide) microspheres, *J Orthopaed Res*, **20**:473-482.
- Sirait, M., Gea, S. Motlan & Marlianto, E. 2014, Effect of mixed nanoparticles ZnS and polyvinyl alcohol (PVA) against nanocomposite mechanical properties of PVA / ZnS, *Am J Phys Chem*, **3(1)**:5-8.
- Soares, S., Fonte, P., Costa, A., Andrade, J.C., Seabra, V., Reis, S., *et al.* 2012, Effect of cryoprotectants on the porosity and stability of insulin-loaded PLGA nanoparticles after freeze-drying, *Biomatter*, **2(4)**:329-339.
- Stevanovic, M. & Uskokovic, D. 2009, Poly(lactide-co-glycolide)-based micro and nanoparticles for the controlled drug delivery of vitamins, *Curr Nanosci*, **5(1)**: 1-15.
- Sugita, P., Ambarsari, L. & Farichah, F. 2013, Increasing amount and entrapment efficiency of chitosan-ketoprofen nanoparticle using ultrasonication method with varied time and amplitude, *IJRRAS*, **14(3)**:612-618.
- Sukmawati, A., Ratna, Y., Arifah, S.W., Lisdayani & Sholichah, L. 2015, Formulasi dan evaluasi mikropartikel dexamethasone lepas lambat dengan matriks ethyl cellulose (EC), *University Research Colloquium*, **12**:18-26.
- Thies, C. 1996, *A Survey of Microencapsulation Processes*, In Simon Benita, *Microencapsulation and Industrial Applications*, Maecel Dekker Imp, New York, USA.
- Tranggono, R.I. & Latifah, F. 2007, *Buku Pegangan Ilmu Pengetahuan Kosmetik*, Gramedia Pustaka Utama, Jakarta, Indonesia.
- Tripathi, A., Gupta, R. & Saraf, S.A. 2010, PLGA nanoparticles of anti tubercular drug: Drug loading and release studies of a water in-soluble drug, *Int J Pharmtech Res*, **2(3)**:2116-2123.
- Ultrawave, 2016, *Why use ultrasonic cleaning?*, diakses pada tanggal 14 April 2016, <<http://www.ultrawave.co.uk/why-use-ultrasonic-cleaning.html>>.
- USP. 2013, *The United States Pharmacopoeia 36 – The National Formulary 31*, United States Pharmacopoeia Convention, Inc, United States.
- Valensa. 2011, *The Wonder Molecule Called Phycocyanin*, Parry Nutraceuticals, Valensa International, Florida, USA.

- Venture Chemical Ltd. 2016, *Application of PLGA nanospheres for skincare cosmetics*, diakses pada tanggal 16 Februari 2016, <<http://www.pla-drugcarrier.com/application/nanospheres.html>>.
- Wulandari, D.A., Setyaningsih, I., Syafrudin, D. & Asih, P.B.S. 2016, Ekstraksi fikosianin dari *Spirulina platensis* dan aktivitas antimalaria secara invitro, *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, **19(1)**:17-25.
- Yan, M., Liu, B., Jiao, X. & Qin, S. 2014, Preparation of phycocyanin microcapsules and it's properties, *J Food Bioprod Process*, **92(1)**:89-97.
- Yu, O.U. & Rui, Y.E. 2013, Study on the stability of phycocyanin from *Spirulina platensis*, *Food Res Int*, **4(1)**:201-221.
- Yulvianti, M., Ernayati, W., Tarsono, Alfian, M.R. 2015, Pemanfaatan ampas kelapa sebagai bahan baku tepung kelapa tinggi serat dengan metode *freeze drying*, *Jurnal Integrasi Proses*, **5(2)**:101-107.
- Zheng, J., Inoguchi, T., Sasaki, S., Maeda, Y., McCarty, M.F., Fujii, M. *et al.* 2013, Phycocyanin and phycocyanobilin from *Spirulina platensis* protect against diabetic nephropathy by inhibiting oxidative stress, *Am J Physiol*, **304(2)**:110-120.