

**PREPARASI DAN KARAKTERISASI SUBMIKRO PARTIKEL
POLY(LACTIC-CO-GLYCOLIC ACID) PEMBAWA
KLINDAMISIN DENGAN VARIASI KECEPATAN *ULTRA*
*TURRAX***

SKRIPSI

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



Oleh :

RANDI HERMAWAN

08121006005

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

2017

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah : PREPARASI DAN KARAKTERISASI SUBMIKRO
PARTIKEL *POLY(LACTIC-CO-GLYCOLIC ACID)*
PEMBAWA KLINDAMISIN DENGAN VARIASI
KECEPATAN *ULTRA TURRAX*

Nama Mahasiswa : RANDI HERMAWAN
NIM : 08121006005
Program Studi : FARMASI

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

Inderalaya, 22 Desember 2016

Pembimbing :

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

(.....
.....
.....)

Pembahas :

1. Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt.
NIP. 195810261987032002
2. Herlina, M.Kes., Apt.
NIP. 197107031998022001
3. Yosua Maranatha Sihotang, M.Si., Apt.
NIK. 1671071509900014

(.....
.....
.....)

Mengetahui
Kepala Program Studi Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI



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

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : PREPARASI DAN KARAKTERISASI SUBMIKRO
PARTIKEL *POLY(LACTIC-CO-GLYCOLIC ACID)*
PEMBAWA KLINDAMISIN DENGAN VARIASI
KECEPATAN *ULTRA TURRAX*

Nama Mahasiswa : RANDI HERMAWAN
NIM : 08121006005
Program Studi : FARMASI

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

Inderalaya, 19 Januari 2017

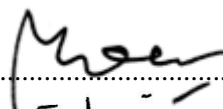
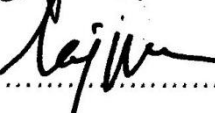
Ketua :

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

()

Anggota :

1. Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt.
NIP. 195810261987032002
2. Fitriya, M.Si., Apt.
NIP. 197212101999032001
3. Najma Annuria Fithri, M.Sc., Apt.
NIP. 198803252015042002
4. Annisa Amriani, M. Farm., Apt.
NIPUS. 198412292015107201

()
()
()
()

Mengetahui
Ketua Program Studi Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI

()

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

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Randi Hermawan

NIM : 08121006005

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, 20 Januari 2017
Penulis,



Randi Hermawan
NIM. 08121006005

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

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

Nama Mahasiswa : Randi Hermawan
NIM : 08121006005
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-exclusive royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel *Poly(Lactic-co-Glycolic Acid)* Pembawa Klindamisin dengan Variasi Kecepatan *Ultra Turrax*” 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, 20 Januari 2017
Penulis,



Randi Hermawan
NIM. 08121006005

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

Subhanallah, Walhamdulillah, Walailaha illallah, Wallahu Akbar

Segala Puji Bagi Allah, Tuhan Semesta Alam

Kupersembahkan skripsi ini kepada:

Kedua Orang Tuaku tercinta,

Kelurgaku,

Teman-temanku,

Para Pencari Ilmu yang Haus Akan Ilmu Pengetahuan

Motto:

“Jangan pernah takut untuk gagal, karena gagal membuat kita menjadi kuat dan mencoba untuk mengatasi kegagalan tersebut hingga kita tahu mengapa kita mengalami kegagalan”

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas karunia dan rahmat-Nya sehingga dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel *Poly (Lactic-co-Glycolic Acid)* Pembawa Klindamisin dengan Variasi Kecepatan *Ultra Turrax*” ini dengan baik. Penyusunan skripsi ini bertujuan sebagai salah satu syarat untuk dapat meraih gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) di program studi farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Sriwijaya.

Skripsi ini memuat informasi mengenai penggunaan *ultra turrax* sebagai salah satu alat *homogenizer* pada teknologi partikel yang berguna untuk meningkatkan karakter dari partikel zat aktif, khususnya dalam hal ini adalah partikel klindamisin. Penulis berharap penelitian ini tidak hanya sebatas ini saja, tetapi dapat dilanjutkan dan dikembangkan kembali sehingga mampu memperbaiki kekurangan dari skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak akan selesai bila tidak mendapatkan bantuan dari pihak-pihak terkait. Izinkan saya sebagai penulis pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati untuk mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Mama dan Papa tercinta serta kedua kakakku yang telah memberikan dukungan dan motivasinya selama ini yang tidak bisa penulis ungkapkan dengan kata-kata sehingga berkat mereka penulis mampu menyelesaikan kuliah di farmasi UNSRI.
2. 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.
3. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. selaku pembimbing pertama yang telah memberikan ide, arahan, bimbingan, serta motivasi untuk selalu semangat dalam menyelesaikan penelitian ini.
4. Ibu Najma Annuria Fithri, M.Sc., Apt. selaku pembimbing kedua yang selalu memberi arahan untuk kesempurnaan skripsi ini dan motivasi yang terus

penulis ingat bahwa “tidak ada penelitian yang gagal, yang benar adalah bagaimana kita bisa menjelaskan fenomena dari hal tersebut sehingga mampu meyakinkan fenomena yang terjadi”.

5. Bapak Shaum Shiyon, M.Sc., Apt. dan Bapak Yosua Maranatha Sihotang, M.Si., Apt. sebagai pembimbing akademik penulis yang telah memberikan arahan, masukan, dan sekaligus motivasi untuk terus selalu maju dan menjadi lebih baik.
6. Ibu Dr. Budi Untari, M.Si., Apt., Ibu Herlina, M.Kes., Apt., dan Bapak Yosua Maranatha Sihotang, M.Si., Apt. selaku dosen penguji atas kritik dan saran yang telah diberikan untuk kesempurnaan skripsi ini.
7. Seluruh dosen Program Studi Farmasi FMIPA UNSRI dan dosen FMIPA lainnya yang mengajar di farmasi atas ilmu dan bantuan yang telah diberikan selama ini.
8. Seluruh staf di farmasi UNSRI (Eka Ria, A.Md dan Supriadi) dan seluruh analis di farmasi UNSRI atas bantuannya selama ini.
9. Bapak Yandi Syukri, M.Si., Apt. dan Bapak Bambang Hernawan Nugroho, M.Sc., Apt., selaku Kepala Laboratorium Nanofabrication di farmasi UII yang telah memberikan kesempatan dan bantuan untuk melakukan penelitian disana.
10. Teman-teman dan adik-adik dari farmasi UII (Fahmi, Fajar, Beni, Suci, dan Cita) serta analis di farmasi UII (Mas Hartanto dan Mas Angga) atas waktu dan bantuannya selama ini.
11. Tim penelitian sepekerjaan skripsi pengaruh mekanik teknologi partikel (Randi Nopyasin Arganata, Indah Dwi Mandala, dan M. Arif Akbar) untuk kerjasama dan bantuannya selama ini. Tetap kompak selalu dan Sukses.
12. Teman-teman sepekerjaan nanoteknologi (Try Saputra, Andrew, Jeffrey Y) yang telah membimbing penulis saat proses awal penelitian berlangsung hingga selesai dan teman-teman nanoteknologi lainnya (Ahmad Faiz, M. Fithri, Thio H, Erick Agung, Indra W) yang telah menemani penulis dalam menyelesaikan penelitiannya.
13. Teman sepekerjaan saat seminar hasil, Melany Amdira dan Dino Haryono yang tanpa lelah mengurus berkas-berkas untuk semhas dan akhirnya bisa terlewati bersama tanpa lelah revisi bersama dan kak Chintya Arditta serta

Debie Yolanda yang juga menjadi teman seperjuangan penulis saat revisi dan semhas.

14. Teman seperjuangan di farmasi UNSRI dan di Inderalaya yang sama-sama memiliki mimpi dan cita-cita besar untuk maju ke depan, Anton dan Rizki Arasyia, teman ngobrol saat praktikum, teman yang setuju untuk memanfaatkan libur semaksimal mungkin dan sama-sama masuk lewat jalur undangan.
15. Teman-teman farmasi angkatan 2012 (Dani Fitrah, Rizky S, M.Rizky, Nuryadin, Hasti R, Fera, Chai, Idan, Bella, Fanny, Dwi, Lita, Caca, Anis, Anin, Alin, Vicky, dll) atas bantuan, kenangan, dan canda tawa selama kuliah di sini. Semoga kita semua akan menjadi orang sukses dan dapat berjumpa kembali di lain kesempatan.
16. Kakak dan adik-adik tingkat di farmasi UNSRI (2011 {Rinda, Gita Z, Soimah, Dero, dll}, 2013, 2014 {Damai, Ria, Arina, Veni, Ajeng, Fildya, dll} dan 2015) atas bantuan dan semangatnya. Sukses selalu.
17. Teman seperjuangan dari SMA hingga sekarang, Arif dan Rezi yang selalu berjuang dan memiliki mimpi dan impian besar yang sama, semoga kita bisa mencapai mimpi dan harapan kita.
18. Semua pihak terkait yang telah memberikan bantuan yang tidak bisa penulis sebutkan satu per satu.

Akhir kata, penulis menerima semua kritik dan saran dari semua pihak demi kemajuan dan untuk perbaikan agar skripsi ini menjadi lebih baik lagi. Harapan penulis semoga skripsi bisa menambah khasanah pengetahuan bagi pembaca dan dapat berguna dalam memajukan ilmu pengobatan di bidang farmasi.

Indralaya, Januari 2017

Penulis,



Randi Hermawan
NIM 08121006005

Preparation and Characterization of Submicro Particles Poly(Lactic-co-Glycolic Acid) Loading Clindamycin with Ultra Turrax Speed Variation

Randi Hermawan
08121006005

ABSTRACT

Preparation of submicro particles aims to increase clindamycin penetration into the skin intended to inhibit the growth of acne caused of bacteria *P. acnes* was effectively. Preparation of clindamycin in the form of submicro particles consisted of PLGA as polimer which were stabilized by PVA using emulsion solvent evaporation method. Submicro particles component was consisted of clindamycin, PLGA, PVA, and ethyl acetate using ultra turrax with speed variation at 11.000, 13.000, and 15.000 rpm. All three formulas consecutively generate entrapment efficiency percentage (%EE) of $67,70 \pm 2,128\%$; $66,833 \pm 4,901\%$; and $71,40 \pm 1,539\%$. The third formula using ultra turrax 15.000 rpm produced the highest EE percentage so that the third formula was the optimum formula. The result of submicro particles characterization such as diameter and particles distribution (Poly Dispersity Index/PDI) and potential zeta using Particle Size Analyzer (PSA) were 413,3 nm; 0,244; and -17,2 mV. Morphology particle of optimum formula was observed using Transmission Electron Microscope (TEM) showed spheric particles and homogen which PDI of 0,125. Particles permeability was observed through in vitro diffusion testing using Franz diffusion cell. The result of diffusion test during 24 hours showed the highest diffusion of PLGA-clindamycin submicro particles was $18,252 \pm 0,302\%$, compared with pure clindamycin solution and comercial clindamycin dosage form with diffusiom percentage each of $14,379 \pm 0,145\%$ and $15,105 \pm 0,013\%$. The compartment analysis of submicro particles optimum formula showed that this formula followed two compartment (without lag time). Shelf life and half life testing from optimum formula using variation in temperature of 40; 50; and 60°C produced a shelf life for 29 days and half life 260 days with the test duration during 2 days than pure clindamycin solution which decreased level of 90% within 5 hours at 60°C. Expiration time of submicro particles was longer and could be improved the permeability.

Key words: Clindamycin, Submicro Particles, Ultra Turrax, PLGA, Shelf Life

Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel *Poly(Lactic-co-Glycolic Acid)* Pembawa Klindamisin dengan Variasi Kecepatan *Ultra Turrax*

Randi Hermawan
08121006005

ABSTRAK

Pembuatan submikro partikel bertujuan untuk meningkatkan penetrasi klindamisin di dalam kulit sehingga dapat menghambat pertumbuhan *P. acnes* sebagai penyebab jerawat secara efektif. Preparasi klindamisin dalam bentuk submikro partikel terdiri dari polimer PLGA yang distabilkan oleh PVA menggunakan metode *emulsion solvent evaporation*. Komponen submikro partikel terdiri dari klindamisin, PLGA, PVA, dan etil asetat menggunakan variasi kecepatan *ultra turrax* sebesar 11.000, 13.000 dan 15.000 rpm. Ketiga formula menghasilkan persen *entrapment efficiency* (EE) masing-masing sebesar $67,70 \pm 2,128\%$; $66,833 \pm 4,901\%$; dan $71,40 \pm 1,539\%$. Formula ketiga dengan penggunaan kecepatan 15.000 rpm menghasilkan persen EE yang paling tinggi sehingga merupakan formula optimum. Hasil karakterisasi submikro partikel seperti diameter dan distribusi partikel (*Poly Dispersity Index/PDI*), serta zeta potensial menggunakan alat *particle size analyzer* (PSA) pada formula optimum adalah 413,3 nm; 0,244; dan -17,2 mV. Morfologi partikel formula optimum diamati dengan menggunakan alat *transmission electron microscope* (TEM) menunjukkan partikel berbentuk *spheric* dan terpisah dengan baik yang memiliki nilai PDI sebesar 0,125. Permeabilitas partikel diamati melalui pengujian difusi secara *in vitro* menggunakan sel difusi Franz. Hasil uji difusi selama 24 jam menunjukkan persen terdifusi yang paling tinggi pada submikro partikel PLGA-klindamisin sebesar $18,252 \pm 0,302\%$, dibandingkan dengan larutan klindamisin murni dan sediaan klindamisin di pasaran dengan nilai persen terdifusi masing-masing sebesar $14,379 \pm 0,145\%$ dan $15,105 \pm 0,013\%$. Hasil analisis kompartemen formula optimum submikro partikel menunjukkan bahwa formula ini termasuk ke dalam kompartemen dua (tanpa *lag time*). Pengujian *shelf life* dan *half life* formula optimum menggunakan variasi suhu sebesar 40; 50; dan 60°C menghasilkan *shelf life* selama 29 hari dan *half life* selama 260 hari dengan lama pengujian selama 2 hari dibandingkan dengan larutan klindamisin murni yang mengalami penurunan kadar 90% dalam waktu 5 jam pada suhu 60°C. Submikro partikel memiliki waktu kedaluwarsa yang lebih lama, dan dapat meningkatkan permeabilitas.

Kata kunci: Klindamisin, Submikro Partikel, *Ultra Turrax*, PLGA, *Shelf Life*

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
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
BABI 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.....	5
2.1 Submikro Partikel	5
2.1.1 Metode Pembuatan Submikro Partikel.....	6
2.2 Pengaruh <i>Ultra Turrax</i> terhadap Keseragaman dan Ukuran Partikel	8
2.3 Sistem Penghantaran Obat Submikro Partikel Secara Topikal	12
2.3.1 Kulit sebagai Tempat Penghantaran Submikro Partikel	12
2.3.2 Kulit sebagai Penghalang untuk Penetrasi Submikro Partikel.....	13
2.3.3 Karakteristik Submikro Partikel pada Kulit Manusia ...	15
2.4 Bahan Pembuatan Submikro Partikel PLGA-Klindamisin	15
2.4.1 Klindamisin Hidroklorida	16
2.4.1.1 Farmakodinamik Klindamisin.....	17
2.4.1.2 Farmakokinetik Klindamisin.....	18
2.4.1.3 Interaksi Obat	18
2.4.2 PLGA (<i>Poly Lactic-co-Glycolic Acid</i>)	19
2.4.3 PVA (<i>Polyvinyl Alcohol</i>).....	21
2.5 Karakterisasi Submikro Partikel.....	23
2.5.1 Morfologi Partikel	23

2.5.2	Diameter dan Distribusi Partikel	25
2.5.3	Zeta Potensial	26
2.5.4	Persen <i>Entrapment Efficiency</i> (%EE).....	28
2.5.5	Pengukuran Laju Difusi	29
2.5.6	Stabilitas Termodinamik Partikel.....	31
2.5.6.1	<i>Half Life</i> (t_{50}) dan <i>Shelf Life</i> (t_{90}).....	33
BAB III	METODOLOGI PENELITIAN	35
3.1	Waktu dan Tempat Penelitian	35
3.2	Alat dan Bahan	35
3.2.1	Alat.....	35
3.2.2	Bahan.....	36
3.3	Preparasi Bahan.....	36
3.3.1	Preparasi Dispersi Klindamisin.....	36
3.3.2	Preparasi PVA.....	36
3.3.3	Preparasi PLGA	37
3.4	Formula	37
3.5	Pembuatan Submikro Partikel PLGA Pembawa Klindamisin	37
3.6	Purifikasi Partikel dan Penentuan Persen EE (%EE)	38
3.7	Penentuan pH	39
3.8	Pengujian Stabilitas Termodinamik	39
3.9	Uji Difusi Secara <i>In Vitro</i>	40
3.9.1	Pembuatan Dapar Asetat (pH 5,4)	40
3.9.2	Pembuatan Kurva Kalibrasi	40
3.9.3	Uji Penetrasi menggunakan Sel Difusi <i>Franz</i>	40
3.10	Evaluasi dan Karakterisasi Partikel.....	42
3.10.1	Penentuan Sifat Fisika Partikel	42
3.10.2	Penentuan Morfologi Partikel	43
3.11	Analisis Data	43
3.11.1	Penafsiran Data Hasil TEM dan PSA	43
3.11.2	Penafsiran Data Hasil Uji Persen EE (%EE)	43
3.11.3	Penafsiran Difusi.....	44
3.11.3.1	Analisis Hasil Difusi	44
3.11.3.2	Analisis Kompartemen.....	44
3.11.4	Penafsiran Stabilitas.....	45
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	46
4.1	Preparasi Bahan.....	46
4.2	Pembuatan Submikro Partikel PLGA-Klindamisin	48
4.3	Purifikasi Submikro Partikel	50
4.4	Penentuan Persen <i>Entrapment Efficiency</i> (EE)	51
4.5	Evaluasi dan Karakterisasi Submikro Partikel PLGA- Klindamisin	55
4.5.1	Diameter dan Distribusi Partikel.....	55
4.5.2	Zeta Potensial Submikro Partikel PLGA- Klindamisin	57
4.5.3	Penentuan Morfologi Submikro Partikel PLGA- Klindamisin	59
4.6	Uji Stabilitas.....	62

4.6.1 Analisis Stabilitas Fisik Submikro Partikel PLGA-Klindamisin.....	62
4.6.2 Penentuan <i>Half Life</i> (t_{50}) dan <i>Shelf Life</i> (t_{90}) Submikro Partikel PLGA-Klindamisin	64
4.7 Uji Penetrasi Submikro Partikel PLGA-Klindamisin secara <i>In Vitro</i>	68
4.7.1 Pembuatan Kurva Kalibrasi Dapar Asetat pH 5,4	68
4.7.2 Uji Penetrasi Klindamisin	68
4.7.3 Analisis Kompartemen Hasil Difusi Formula Optimum Submikro Partikel PLGA-Klindamisin.....	74
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	78
5.1 Kesimpulan.....	78
5.2 Saran.....	79
DAFTAR PUSTAKA	80
LAMPIRAN.....	89
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	138

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Penentuan waktu paruh dan waktu kadaluarsa berdasarkan orde reaksi	34
Tabel 2. Formula submikro partikel PLGA pembawa klindamisin	37
Tabel 3. Model prediksi (Qc) dan model observasi (Qo) hasil WinSAAM [®] model dua kompartemen formula optimum submikro partikel	113
Tabel 4. Model prediksi (Qc) dan model observasi (Qo) hasil WinSAAM [®] model tiga kompartemen formula optimum submikro partikel	114
Tabel 5. Model prediksi (Qc) dan model observasi (Qo) hasil WinSAAM [®] model dua kompartemen larutan murni	115
Tabel 6. Model prediksi (Qc) dan model observasi (Qo) hasil WinSAAM [®] model tiga kompartemen larutan murni	116
Tabel 7. Model prediksi (Qc) dan model observasi (Qo) hasil WinSAAM [®] model dua kompartemen sediaan komersial	117
Tabel 8. Model prediksi (Qc) dan model observasi (Qo) hasil WinSAAM [®] model tiga kompartemen sediaan komersial	118

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Pembentukan PLGA-klindamisin yang dilapisi oleh PVA	7
Gambar 2. Prinsip kerja <i>ultra turrax</i> (i) dan mekanisme kerja <i>ultra turrax</i> (ii).....	9
Gambar 3. Tiga jalur submikro partikel berpenetrasi menuju kulit	14
Gambar 4. Struktur kimia klindamisin hidroklorida	17
Gambar 5. Struktur kimia PLGA	20
Gambar 6. Struktur kimia PVA.....	22
Gambar 7. Prinsip kerja TEM	24
Gambar 8. Komponen instrumen PSA.....	26
Gambar 9. Ikatan antara PVA dengan PLGA	28
Gambar 10. Sel difusi Franz	31
Gambar 11. Hasil uji morfologi partikel PLGA-klindamisin formula optimum menggunakan TEM (a) dan <i>image J</i> (b)	61
Gambar 12. Grafik distribusi ukuran partikel TEM	62
Gambar 13. Grafik lama siklus pengujian terhadap pH sediaan.....	64
Gambar 14. Grafik perbedaan suhu terhadap penurunan kadar formula optimum submikro partikel PLGA-klindamisin	65
Gambar 15. Perbandingan persen terdifusi submikro partikel PLGA-klindamisin dengan larutan murni klindamisin dan sediaan klindamisin di pasaran	70
Gambar 16. Skema model kompartemen (a) model 2 (b) model 3.....	75
Gambar 17. Panjang gelombang maksimum klindamisin dalam etanol 96%	92
Gambar 18. Panjang gelombang maksimum (a) dan puncak panjang gelombang maksimum (b) klindamisin dalam dapar asetat pH 5,4.....	93
Gambar 19. Kurva kalibrasi persen EE klindamisin	94
Gambar 20. Pemilihan partikel PLGA-klindamisin hasil olah <i>image J</i>	103
Gambar 21. Grafik distribusi ukuran partikel TEM	104
Gambar 22. Kurva kalibrasi uji difusi klindamisin	105
Gambar 23. Grafik rata-rata persen terdifusi submikro partikel PLGA-klindamisin terhadap waktu	106
Gambar 24. Grafik rata-rata persen terdifusi larutan murni klindamisin terhadap waktu	107
Gambar 25. Grafik rata-rata persen terdifusi sediaan klindamisin di pasaran terhadap waktu.....	108
Gambar 26. Grafik submikro partikel PLGA-klindamisin suhu 40°C	120
Gambar 27. Grafik submikro partikel PLGA-klindamisin suhu 50°C	120
Gambar 28. Grafik submikro partikel PLGA-klindamisin suhu 60°C	121
Gambar 29. Grafik penentuan nilai tetapan laju reaksi.....	121

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum	89
Lampiran 2. <i>Certificate of Analysis</i>	90
Lampiran 3. Submikro Partikel PLGA-Klindamisin	91
Lampiran 4. Pengukuran Panjang Gelombang Maksimum Klindamisin	92
Lampiran 5. Kurva Kalibrasi Persen EE Klindamisin	94
Lampiran 6. Persen EE.....	95
Lampiran 7. Sertifikat Ukuran dan PDI Formula 1 PLGA- Klindamisin	96
Lampiran 8. Sertifikat Ukuran dan PDI Formula 2 PLGA- Klindamisin	97
Lampiran 9. Sertifikat Ukuran dan PDI Formula 3 PLGA- Klindamisin	98
Lampiran 10. Sertifikat Zeta Potensial Formula 1 PLGA-Klindamisin ..	99
Lampiran 11. Sertifikat Zeta Potensial Formula 2 PLGA-Klindamisin ..	100
Lampiran 12. Sertifikat Zeta Potensial Formula 3 PLGA-Klindamisin ..	101
Lampiran 13. Pengujian Stabilitas Sediaan.....	102
Lampiran 14. Hasil Olah Gambar TEM menggunakan <i>Image J</i> [®]	103
Lampiran 15. Hasil TEM	104
Lampiran 16. Kurva Kalibrasi Uji Difusi Klindamisin.....	105
Lampiran 17. Perhitungan Hasil Uji Difusi Klindamisin	106
Lampiran 18. Analisis Kompartmen Formula Optimum Submikro Partikel PLGA-Klindamisin	110
Lampiran 19. Penentuan <i>Shelf Life</i> (t_{90}) dan <i>Half Life</i> (t_{50}) Submikro Partikel PLGA-Klindamisin	119
Lampiran 20. Hasil Olah Data SPSS.....	124
Lampiran 21. Analisis Korelasi antara Ukuran Partikel, PDI, dan Zeta Potensial	134
Lampiran 22. Analisis Korelasi antara Persen EE dengan PDI, Ukuran Partikel, dan Zeta Potensial.....	136

DAFTAR SINGKATAN

ADI	: <i>Acceptable Daily Intake</i>
API	: <i>Aqua Pro Injection</i>
BCS	: <i>Biopharmaceutics Classification System</i>
CV	: <i>Coefficient of Variance</i>
DLS	: <i>Dynamic Light Scattering</i>
EE	: <i>Entrapment Efficiency</i>
LSD	: <i>Least Significant Difference</i>
O/W	: <i>Oil/Water</i>
PCL-TPGS	: <i>Poly(ϵ-caprolactone) – alphotocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate</i>
PDI	: <i>Poly Dispersity Index</i>
PEG	: <i>Polietilen glikol</i>
PGA	: <i>Poly(Glycolic Acid)</i>
pH	: <i>Potential Hydrogen</i>
pKa	: <i>Derajat Disosiasi Asam</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>
R	: <i>Correlation Coefficient</i>
RSD	: <i>Relative Standard Deviation</i>
SD	: <i>Standard Deviation</i>
SEM	: <i>Scanning Electron Microscopy</i>
Sig	: <i>Signifikansi</i>
TEM	: <i>Transmission Electron Microscopy</i>
UV-Vis	: <i>Ultraviolet-Visible</i>
W/O/W	: <i>Water/Oil/Water</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Masalah umum pada formulasi antibiotik topikal klindamisin yang beredar secara komersial (gel dan losion) adalah efek samping obat yang ditimbulkan, seperti iritasi kulit, eritema, kulit kering, terkelupas hingga menjadi kasar. Rendahnya bioavailabilitas pada formulasi antibiotik topikal klindamisin (5 – 8%) menyebabkan klindamisin sulit berpenetrasi ke dalam bagian stratum korneum pada kulit (Abdellatif *and* Tawfeek, 2015). Masalah lainnya yang timbul berupa molekul bebas dari klindamisin yang digunakan dalam pengobatan jerawat sebagian besar tidak dapat mencapai *P. acnes*. Cairan jerawat yang berisi campuran nanah, komponen sel darah merah yang lisis dan sitokin dari sel-sel pertahanan tubuh merupakan pertahanan bagi bakteri *P. acnes* (Williams *et al.*, 2012).

Masalah di atas dapat ditanggulangi dengan menggunakan teknologi partikel berupa pembuatan submikro partikel untuk meningkatkan kemampuan penetrasi klindamisin sehingga mampu menembus sel target dan meningkatkan efikasi serta keamanan obat yang digunakan. Pemanfaatan teknologi partikel dalam hal ini membutuhkan polimer, salah satunya adalah *poly (lactic-co-glycolic acid)* (PLGA). Polimer PLGA merupakan polimer yang tidak toksik, *biodegradable* (dapat diuraikan oleh tubuh), *biocompatible* (dapat diterima oleh tubuh) sehingga tidak mengiritasi jaringan, dan bersifat lipofilik yang memudahkan terjadinya penetrasi obat di dalam lapisan kulit (Hirenkumar *and* Siegel, 2011). Penggunaan PLGA pada nanopartikel protoporfirin untuk

penghantaran topikal dengan ukuran partikel 280 nm mampu menembus bagian epidermis dan dermis kulit sehingga berpotensi pada pengobatan kanker kulit bila dibandingkan dengan asam 5-aminolevulinat (Silva *et al.*, 2013).

Teknologi partikel dapat mengkreasikan partikel dengan ukuran 1 – 1000 nm. Homogenisasi ukuran partikel dapat dilakukan dengan menggunakan alat *homogenizer*, salah satunya adalah *ultra turrax*. Bagian *rotor* dan *stator* pada *ultra turrax* dapat memotong partikel sehingga menghasilkan ukuran partikel yang lebih kecil (IKA, 2015). Variasi penggunaan kecepatan *ultra turrax* pada pembuatan teknologi partikel mempengaruhi karakter partikel yang dihasilkan. Kecepatan *ultra turrax* sebesar 11.000, 13.000, dan 15.000 rpm memberikan hasil partikel dengan bentuk yang bulat (*spherical*), antar partikel terpisah dengan baik, dan memiliki ukuran partikel 200 – 400 nm yang merupakan partikel berukuran submikro (Gomes *et al.*, 2007; Ozturk *et al.*, 2010; Mardiyanto, 2013). Berdasarkan beberapa penelitian di atas, peneliti ingin mengetahui kemampuan *ultra turrax* dalam menghasilkan partikel berukuran submikro pada preparasi klindamisin, dengan menggunakan variasi kecepatan pada tiap formula.

Evaluasi dari submikro partikel PLGA pembawa klindamisin perlu dilakukan untuk mengetahui karakter partikel yang dihasilkan. Karakter-karakter yang dievaluasi terdiri dari analisis ukuran partikel, morfologi partikel, pengukuran zeta potensial, *poly dispersity index* (PDI), dan persen *entrapment efficiency* (%EE) (Pal *et al.*, 2011). Evaluasi di atas diharapkan dapat menghasilkan partikel dengan ukuran yang diinginkan dan stabil. Kestabilan submikro partikel dapat diuji menggunakan stabilitas termodinamik dengan melihat perubahan yang terjadi pada sediaan melalui variasi suhu. Stabilitas

sediaan bersifat baik jika tidak terdapat perubahan yang signifikan pada bentuk dan kadar obat.

Pembuatan submikro partikel pembawa klindamisin yang dipengaruhi oleh *ultra turrax* diharapkan mampu meningkatkan aktivitas dan efek klindamisin. Simulasi penetrasi dari sediaan submikro partikel PLGA pembawa klindamisin dilakukan secara *in vitro* melalui model membran biologis menggunakan alat sel difusi *Franz*. Pengujian melalui membran uji diharapkan mampu mengamati kemampuan penetrasi yang paling cepat pada submikro partikel yang dibandingkan dengan sediaan klindamisin di pasaran dan klindamisin murni.

1.2 Perumusan Masalah

Perumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana %EE, diameter dan distribusi partikel (PDI), serta zeta potensial dari submikro partikel PLGA pembawa klindamisin yang dipreparasi dengan variasi kecepatan *ultra turrax*?
2. Bagaimana morfologi submikro partikel PLGA pembawa klindamisin yang dihasilkan pada formula optimum?
3. Berapa lama *shelf life* (t_{90}) dan *half life* (t_{50}) yang dihasilkan oleh submikro partikel PLGA pembawa klindamisin terhadap variasi suhu yang digunakan?
4. Apakah terdapat perbedaan persen terdifusi dan jenis kompartemen dari submikro partikel PLGA pembawa klindamisin yang dibandingkan dengan larutan klindamisin murni dan sediaan klindamisin di pasaran?

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dilakukannya penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengetahui %EE, diameter dan distribusi partikel (PDI), serta zeta potensial dari submikro partikel PLGA pembawa klindamisin yang dipreparasi dengan variasi kecepatan *ultra turrax*.
2. Mengetahui morfologi submikro partikel PLGA pembawa klindamisin yang dihasilkan pada formula optimum.
3. Menentukan *shelf life* (t_{90}) dan *half life* (t_{50}) yang dihasilkan oleh submikro partikel PLGA pembawa klindamisin berdasarkan variasi penggunaan suhu.
4. Mengetahui perbedaan hasil persen terdifusi dan jenis kompartemen dari submikro partikel PLGA pembawa klindamisin yang dibandingkan dengan larutan klindamisin murni dan sediaan klindamisin di pasaran.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat yang dapat diperoleh dari penelitian ini yaitu penentuan kecepatan penggunaan *ultra turrax* dalam karakterisasi submikro partikel PLGA pembawa klindamisin dapat menjadi acuan dalam mempreparasi partikel menjadi lebih baik karakteristiknya. Pengujian stabilitas submikro partikel PLGA pembawa klindamisin melalui suhu dapat menentukan kondisi penyimpanan optimum dan memprediksi waktu paruh serta waktu kedaluwarsa pada sediaan. Hasil uji persen terdifusi dari submikro partikel PLGA pembawa klindamisin dapat menjadi acuan untuk mengembangkan formulasi sediaan baru yang berfokus pada penghantaran obat melalui kulit.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdellatif, A.A.H. & Tawfeek, H.M. 2015, Transfersomal nanoparticles for enhanced transdermal delivery of clindamycin, *AAPS Pharm Sci Tech*, **28**:1530-1538.
- Addio, S.M., Saad, W., Ansell, S.M., Squiers, J.J., Adamson, D.H., Alonso, M.H., *et al.* 2012, Effect of block copolymer properties on nanocarrier protection from in vivo clearance, *J Cont Rel*, **162**:208-217.
- 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.
- Ali, M.S., Alam, M.S. & Siddiqui, M.R. 2014, Preparation, characterization and stability study of dutasteride loaded nanoemulsion for treatment of benign prostatic hypertrophy, *Int J Pharm Res*, **13(4)**:1125-1140.
- Amri, N.M., Susilo, B. & Hendrawan, Y. 2015, Pengaruh pengendalian suhu berbasis logika *fuzzy* dan kecepatan pengadukan pada evaporator vakum *double jacket* terhadap karakteristik fisik permen susu, *J Bio Komoditas Tropis*, **3(2)**:9-16.
- Allen, L.V., Popovich, N.G. & Ansel, H.C. 2011, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, ninth edition, Lippincott Williams & Wilkins, London, United Kingdom.
- AOAC (Official Method of Analysis). 2012, Guidelines for dietary supplements and botanicals appendix, p. 7.
- Astete, C.E. & Sabliov, C.M. 2006, Synthesis and characterization of PLGA nanoparticles, *J Biomater Sci*, **17(3)**: 247-289.
- Atmoko, W. 2001, 'Uji banding penggunaan nikotinamide 4% gel dengan klindamisin 1% gel pada akne papulopustulosa', *Tesis*, Sp.KK, Program Pendidikan Dokter Spesialis I, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang.
- Azarmi, S., Huang, Y., McQuarrie, S., Abram, D., Roa, W., Finlay, W.H., *et al.* 2006, Optimization of two – step dissolution method for preparing gelatin nanoparticles cell uptake studies in 143B osteosarcoma cancer cells, *J Pharmaceut Sci*, **9(1)**:124-132.
- Baroli, B. 2010, Penetration of nanoparticles and nanomaterials in skin: fiction or reality, *J Pharm Sci*, **99**:21-50.

- Berial, M.A. 2016, 'Preparasi dan karakterisasi submikro partikel *poly (lactic co-glycolic acid)* pembawa deksametason dengan *stabilizer polyvinyl alcohol*', *Skripsi*, S.Farm, Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- Bernabeu, E., Helguera, G., Legaspi, M.J., Gonzalez, L., Hocht, C., Taira, C., *et al.* 2014, Paclitaxel-loaded PCS-TPGS nanoparticles : in vitro and in vivo performance compared with abraxane[®], *J Colloids Surf*, **113**:43-50.
- Berne, B.J. & Pecora, R. 2000, *Dynamic light scattering: With application to chemistry, biology and physic*, Dover Publications, New York, USA
- Blanco, E., Shen, H. & Ferrari, M. 2015, Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery, *J Nature Biotech*, **33**:941-951.
- British Pharmacopoeia. 2009, *British Pharmacopoeia and The National Formulary: Clindamycin*, The British Pharmacopoeia Commission, London, United Kingdom.
- Charabudla, Y.R. 2008, 'Process for formation of cationic poly(lactic-co-glycolic-acid) nanoparticles using static mixers', *Theses*, M.Sc, Chemical Engineering, College of Engineering, University of Kentucky, Lexington, Kentucky, USA.
- Chithrani, D.B. 2011, Optimization of bio-Nano interface using gold nanostructures as a model nanoparticle system, *Int Sci J*, **1(3)**:115-135.
- Contreras, J.E.L. 2007, 'Human skin drug delivery using biodegradable PLGA-nanoparticles', *Disertation*, Dr.rer.nat., Departement of Pharmacy, Faculty of Science, Saarland University, Saarbruecken, Germany.
- Darmawan, P.D. 2007, 'Pengembangan awal sistem pembawa obat polimerik berbasis nanopartikel', *Skripsi*, S.Si, Farmasi, Teknologi Farmasi, Sekolah Farmasi ITB, Bandung, Indonesia.
- Dasgupta, S., Auth, T. & Gompper, G. 2014, Shape and orientation matter for the cellular uptake of nanospherical particles, *Nano Lett*, **14**:687-693.
- Davaran, S., Omid, Y., Rashidi, M.R. Anzabi, M. 2008, Preparation and in vitro evaluation of linear and starbranched PLGA nanoparticles for insulin delivery, *J Bioactive Comp Polymers*, **23**:115-131.
- De, S. & Robinson, D.H. 2004, Partice size and temperature effect on the physical stability of PLGA nanospheres and microspheres containing bodipy, *AAPS Pharm Sci Tech*, **5(4)**:18-24.
- Donnelly, R.F. & Singh, T.R. 2015, *Novel delivery systems for transdermal and intradermal drug delivery*, John Wiley & Sons, Ltd, United Kingdom.

- Drugbank. 2013, *Identification clindamycin DB01190* diakses pada tanggal 27 Januari 2016, <<http://www.drugbank.ca /drugs /DB01190>>.
- Fahmi, Y. 2016, 'Preparasi dan karakterisasi submikro partikel poly (lactic co-glycolic acid) dan kitosan pembawa deksametason dengan stabilizer polyvinyl alcohol', *Skripsi*, S.Farm, Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta.
- Farrel, B.J., Prilutsky, B.I., Ritter, J.M., Kelley, S., Popat, K. & Pitkin, M. 2013, Effects of pore size, impantation time, and nano-surface properties on rat skin ingrowth into percutaneous porous titanium implants, *J biomed Mater*, **102**:1305-1315.
- FDA. 2012, *Clindamycin*, diakses pada tanggal 29 Januari 2016, <<http://www.drugs.com>>.
- Fern, S., Rouse, J.F., Sanderson, F.D., Meidan, V. & Eccleston, G.M. 2010, Validation of a static franz diffusion cell system for in vitro permeation studies, *AAPS Pharm Sci Tech*, **11(3)**:1432-1441.
- Figueiredo, M. & Esenaliev, R. 2012, PLGA nanoparticles for ultrasound-mediated gene delivery to solid tumors, *J Drug Deliv*, **10**:1-20.
- Florey, K. 2004, *Analytical Profile of Drug Substances*, volume 10, Academia Press, New York, USA.
- Fu, K., Pack, D.W., Klibanov, A.M. & Langer, R. 2000, Visual evidence of acidic environment within degrading poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) microsphere, *J Pharm Res*, **17(1)**:100-106.
- Gardouh, A.R., Ghorab, M.M. & Rahman, S.G.S. 2012, Effect of viscosity, method of preparation and homogenization speed on physical characteristics of solid nanoparticles, *ARN J Sci Tech*, **2(10)**:996-1006.
- Gaskell, E.E., Hobbs, G., Rostron, C. & Hutcheon, G.A. 2008, Encapsulation and release of α -chymotrypsin from poly(glycesol adipate-co- ω -pentadecalactone) nanoparticles, *J micro and nano carriers*, **25**:187-195.
- Ghasemi, A. & Zahediasl, S. 2012, Normality tests for statistical analysis: aguide for non-statisticans, *Int J Endocrinology Metabolism*, **10(2)**:486-489
- Godin, B. & Toutilou, E. 2007. Transdermal skin delivery: predictions for humans from in vivo, ex vivo and animal models, *J Adv Drug Deliv*, **10**:1-7.
- Gomes, A.J., Faustino, A.S., Lunardi, C.N. & Machado, A.E. 2007, Evaluation of nanoparticles loaded with benzopsoralen in rat peritoneal exudate cells, *Int J Pharm*, **332**:153-160.

- Guilatt, L.R., Couvreur, P., Lambert, G., Goldstein, D., Benita, S. & Dubernet, C. 2004, Extensive surface studies help to analyse zeta potential data: the case of cationic emulsions, *J Chem Phys*, **13**:1-13.
- Hauke, J & Kossowski, T. 2011, Comparison of values of pearson"s and spearman"s correlation coefficient on the same sets of data, *ResearchGate*, **30(2)**:87-93.
- Heinz, H.P. 1992, *UV-Vis Spectroscopyt and its application*, Springer Lab Manuals, USA.
- Hendriati, L. & Nugroho, A.K. 2008, Prediksi kinetika transpor transdermal propranolol HCl dengan program WinSAAM, *J Farmasi Indonesia*, **6(1)**:21-29.
- Hirenkumar, M.K. & Siegel, S.J. 2011, Poly lactic-co-glycolic acid (PLGA) as biodegradable controlled drug delivery carrier, *J Polymers*, **3(3)**:1377-1397.
- Hiroyuki, T. 2010. Application of PLGA nanospheres for skincare cosmetics, diakses tanggal 17 Oktober 2016. <http://www.pla-drugcarrier.com/application/nanosheres.html>.
- Honary, S. & Zahir, F. 2013, Effect of zeta potential on the properties of nano-drug delivery system, *Trop J Pharm Res*, **12(2)**:255-264.
- Horiba Scientific. 2014, *Dynamic-light-scattering*, diakses tanggal 25 Maret 2016. <<http://www.horiba.com/scientific/products/particlecharacterization/technology/dynamic-light-scattering/>>.
- Huynh, K. 2009, *Handbook of stability testing in pharmaceutical development*, Springer, New York, USA.
- IKA IMLAB. 2015, *Ultra Turrax Dispersers*, diakses pada tanggal 20 Januari 2016, <http://imlab.be/Imlab_FR/Ika/Fragmentation.html>.
- Ikasari, E.D., Fudholi, A., Martono, S. & Marchaban. 2015, Compartemenal modelling approach of floating-mucoadhesive nifedipine tablet in vitro and in vivo, *Int J Pharma Sci Res*, **6(8)**:1169-1178.
- Jang, Y.J., Kwon, B.S., Lee, H.E., Kim, D.H., Kang, K.H., Kang, J.S., *et al.* 2007, Preparation of biodegradable PLGA nanospheres employing a fast solvent evaporation method, **13(6)**:1043-1046.
- Kaur, G., Chandel, P. & Harikumar, S.L. 2013, Formulation Development of self nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) of celecoxib for improvement of oral bioavailability, *J Pharmacophore Int Res*, **4(4)**:120-133.

- Kemala, T., Budianto, E. & Soegiyono, B. 2010, Preparation and characterization of microspheres based on blend of poly(lactic acid) and poly(ϵ -caprolactone) with poly(vinyl alcohol) as emulsifier, *Arb J Chem*, **5**:103-108.
- Kriswanto., Pernamasari, A. & Fatimah, S.S. 2014, Pengembangan dan uji validasi metode analisis kadar parasetamol dan kafein dengan kromatografi cair kinerja tinggi, *J Sci Tec Chem*. **5**:51-59.
- Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L. 1994, *Teori dan Praktek Farmasi Industri*, edisi ketiga, UI Press, Jakarta, Indonesia.
- Mardiyanto. 2013, 'Investigation of nanoparticulate formulation intended for caffeine delivery into hair follicle', *Disertation*, Dr.rer.nat., Departement of Pharmacy, Faculty of Science, Saarland University, Saarbruecken, Germany.
- Mardiyanto. 2015, Preparation and characterization of submicron particles of PLGA incorporation rifampin using emulsion solvent diffusion method, *Proceed ICB Pharma*, **1**:13-16.
- Marks, R. 2004, The stratum corneum barrier: the final frontier, *J Nutr*, **134**:2017-2021.
- McCarron, P.A. & Hall, M. 2004, Pharmaceutical nanotechnology, *J ENN*, **8**:469-487.
- Microchemlab. 2016 , *Heating Cooling Cycle Stability Testing*, diakses pada 9 Maret 2016, <http://microchemlab.com/heating_cooling_cycle_testing>.
- Mohanraj, V.J. & Chen, Y. 2006, Nanoparticels-a review, *Trop J Pharm*, **5**:561-573.
- Moreno, H.D., Silva, C.F.M., & Salgado, N.R.H. 2009, Stability study of azithromycin in ophthalmic preparation, *J Pharm Sci*, **45**(2)220-226.
- 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.
- 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.
- Nataraj, K.S., Raju, S.N. & Anusha, B. 2013, UV spectrophotometric method development for estimation of clindamycin phosphate in bulk and dosage form, *Int J Pharm Bio Sci*, **3**(4):164-167.

- Newbury, D.C. 2003, *Scanning electron microscopy and x-ray microanalysis*, 1st Edition, Plenum Press, USA.
- Nimesh, S. & Chandra, R. 2011. *Theory, Techniques and Applications of Nanotechnology in Gene Silencing*, River Publisher, Denmark.
- Nugroho, A.K., Binnarjo, A., Hakim, A.R. & Ernawati, Y. 2014, Compartmental modelling approach of lorasartan transdermal transport in vitro, *Indonesian J Pharm*, **25**(1):31-38.
- Ober, C.A. & Gupta, R.M. 2011, Nanoparticle technology for drug delivery, *Trop J Pharm Tech*, **6**(72):714-726.
- Oxford Instrument. 2013, *EDS in the TEM Explained*, diakses pada tanggal 5 Februari 2016, <<http://www.oxford-instruments.com/nanoanalysis>>.
- Ozturk, K., Caban, S., Kozlu, S., Kadyifci, E., Yerlikaya, F. & Capan, Y. 2010, The influence of technological parameters on physicochemical properties of blank PLGA nanoparticles, *J Pharmazie*, **65**:665-669.
- Pal, L.S., Jana, U., Manna, P.K., Mohanta, G.P. & Manavalan, R. 2011, Nanoparticle: An overview of preparation and characterization, *J Pharm Sci*, **6**:228-238.
- Pouretedal, R.H. 2014. Preparation and characterization of azithromycin nanodrug using solvent/antisolvent method, *J Int Nano Lett*, **4**:2-9.
- Pubchem Chemistry Database. 2016, *Ethyl Acetate*, diakses tanggal 10 Agustus 2016, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/ethyl_acetate>.
- Prow, T.W., Grice, J.E. & Lin, L.L. 2011, Nanoparticles and microparticles for skin drug delivery, *J Adv Drug Deliv*, **63**:470-491.
- Rakhmaningtyas, A.W. 2012, 'Preparasi dan karakterisasi nanopartikel sambung silang kitosan-natrium tripolifosfat dalam sediaan film bukal verapamil hidroklorida', *Skripsi*, Ekstensi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Rajeshwari, A., Prathna, T.C., Balajee, J., Chandrasekaran, N., Mandal, A.B. & Mukherjee, A. 2013, Computational approach for particle size measurement of silver nanoparticle from electron microscopic image, *IJPPS*, **5**:619-623.
- Rasheed, S.H., Babu, R.H., Mohiddin, M.K., Vineela, J., Raviteja, A., Kishore, P.R., *et al.* 2011, Transdermal drug delivery system-simplified medication regimen – a review, *J Pharm Biol Chem Sci*, **2**(4):233-238.
- Rawat, M., Singh, D. & Saraf, S. 2006, Nanocarriers: promising vehicle for bioactive drugs, *J Biol Pharm*, **29**(9):1790-1798.

- Riwayati, I. 2007, Analisa resiko pengaruh partikel nano terhadap kesehatan manusia, *J Sains*, **3(2)**:17-18.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J. & Quinn, M.E. 2009, *Handbook of pharmaceutical excipients*, 6th edition, Pharmaceutical Press, London, United Kingdom.
- Santos, H.M., Lodeiro, C. & Martinez, J.L. 2009. *Ultrasound in chemistry: analytical applications*, Wiley-VCH Verlag GmbH, USA.
- Saputra, T. 2016, 'Preparasi dan karakterisasi submikro partikel *poly (lactic co-glycolic acid)* pembawa eritromisin stearat dengan *stabilizer polyvinyl alcohol*', *Skripsi*, S.Farm, Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- Sartorius. 2016, *Ultrafiltration and protein purification products*, Sartorius Stedim Biotech, Germany.
- Saville, D.J. 1990, Multiple comparison procedures: the practical solution, *J American Statistician*, **44(2)**:174-180.
- Saxena, S.K. 2008, Polyvinyl alcohol (PVA), *Chem Tech Assessment*, **2**:2-4.
- Sayin, B. & Calis, S. 2004, Influence of accelerated storage conditions on the stability of vancomycin-loaded poly(D,L-lactide-co-glycolide) microsphere, *J Pharm Sci*, **29**:111-116.
- Schneider, M., Stracke, F., Hansen, S. & Schaefer, U.F. 2009, Nanoparticles and their interactions with the dermal barrier, *J Derm Endocr*, **1(4)**:197-206.
- ScienceLab, 2016. PVA, diakses pada tanggal 28 Oktober 2016, <<http://www.sciencelab.com/msds/?lang=en®ion=ID>>.
- Shargel, L., Pong, S.W. & Yu, A.B.C. 2004, *Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics*, 5th edition, McGraw-Hill Companies, USA.
- Sigma-Aldrich. 2016, PLGA, diakses pada tanggal 27 Januari 2016, <<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/pz0007?lang=en®ion=ID>>.
- Sigma-Aldrich. 2016, PVA, diakses pada tanggal 27 Januari 2016, <<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/ki0009?lang=en®ion=ID>>.
- Silva, C.L., Ciampo, J.O. & Rosetti, F.C. 2013, PLGA nanoparticles as delivery systems for protoporphyrin IX in topical PDT: cutaneous penetration of photosensitizer observed by fluorescence microscopy, *J Nanosci Nanotechnol*, **12(10)**:6533-6540.

- Silva, M.F., Hechenleitner, W., Irache, J.M., Oliveira, A.J. & Pineda, E.A. 2015, Study of thermal degradation of PLGA, PLGA nanospheres and PLGA/maghemite superparamagnetic nanospheres, *Material Research*, **18(6)**:1400-1406.
- Sinko, P.J. 2006, *Martins Physical Pharmacy and Pharmaceutical Science*, 5th edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA.
- Skoog, D.A., Holler, F.J. & Crouch, S.R. 2007, *Handbook of principles of instrumental analysis*, 6th edition, Thomson Brooks, Belmont, USA.
- Smeden, V.J., Hankemeije, R.T., Vreeken, R.J. & Bouwstra, J. 2010, The detailed lipid composition in human stratum corneum, *J Pharm Pharmacol*, **62(6)**:807-811.
- Soheila, K., Vasheghani, E. & Mohsen, N. 2010. The effect of process variables on the properties of ketoprofen loaded solid lipid nanoparticles of beeswax and carnauba wax, *Iran J Chem Eng*, **29(4)**:181-187.
- Stefanovski, D., Moate, P.J. & Boston, R.C. 2003, WinSAAM: a windows-based compartmental modeling system, *Elsevier*, **52(9)**:1153-1166.
- Takagi, T., Ramachandran, C., Bermejo, M., Yamashita, S., Yu, L.X. & Amidon, G.L.A. 2006, Provisional biopharmaceutical classification of the top 200 oral drug products in the United States, Great Britain, Spain, and Japan, *Molecular Pharmaceutics*, **3**:631-643.
- Takeuchi, H., Kobayashi, M., Murakami, H. & Kawashima, Y. 1999, Preparation of poly(DL-lactide-co-glycolide) nanoparticles by modified spontaneous emulsification solvent diffusion method, *Int J Pharm*, **187**:143-152.
- Turk, C.T.S., Bayindir, Z.S. & Badilli, U. 2009, Preparation of polymeric nanoparticles using different stabilizing agents, *J Fac Pharm Ankara*, **38(4)**:257-268.
- USP 35. 2012, *United States Pharmacopoeia and The National Formulary : Clindamycin*, The United States Pharmacopoeial Convention, USA.
- USP 36. 2013, *United States Pharmacopoeia and The National Formulary : Reagents, Indicators, and Solutions*, The United States Pharmacopoeial Convention, USA.
- Vadas, E.B. 2000, 'Stability of pharmaceutical products'. Dalam Gennaro, A.L. (eds). *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, volume 1 (988-989), Lippincott Williams & Wilkins, London, United Kingdom.

- Venture Chemical. 2016, *Application of PLGA nanospheres for skincare cosmetics*, diakses pada 22 Oktober 2016, <<http://www.pla-drugcarrier.com/application/nanospheres.html>>.
- Williams, A.C. 2003, *Transdermal and Topical Drug Delivery*, The Pharmaceutical Press, London, United Kingdom.
- Williams, H., Robert, P.D. & Sarah, G. 2012, Acne vulgaris, *J micro*, **379**: 361–372.
- Yoshioka, S. & Stella, V.J. 2002, *Stability of Drugs and Dosage Forms*, Kluwer Academic Publisher, New York, USA.
- 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.
- Zainol, N.A., Ming, T.S. & Darwis, Y. 2015, Development and characterization of cinnamon leaf oil nanocream for topical application, *J Pharm Sci*, **77(4)**:422-433.
- Zang, W., Gao, J., Zhu, G., Zhang, M., Ding, X., Wang, X., *et al.* 2010, Penetration and distribution of PLGA nanoparticles in the human skin treated microneedles, *Int J Pharm*, **402**:205-212.
- Zolnik, B.S. & Burgess, D.J. 2007, Effect of acidic pH on PLGA microsphere degradation release, *J Cont Rel*, **122(3)**:335-344.
- Zulfikar. 2008, *Kimia Kesehatan*, Edisi 3, Departemen Pendidikan Nasional, Jakarta, Indonesia.
- Zyuzin, M.V., Honold, T., Romero, S., Kantner, K., Karg, M. & Parak, W.J. 2016, Influence of temperature on the colloidal stability of polymer-coated gold nanoparticles in cell culture media, *J Nano Pharm*, **13**:1723-1731.