

**PREPARASI DAN KARAKTERISASI SUBMIKRO PARTIKEL
POLY(LACTIC-CO-GLYCOLIC ACID) DAN STABILIZER
POLY(VINYL ALCOHOL) PEMBAWA ROKSITROMISIN DENGAN
VARIASI JUMLAH ROKSITROMISIN**

SKRIPSI

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



Oleh :

INTAN SRI MUSTIKA

08061181320008

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2018**

**PREPARASI DAN KARAKTERISASI SUBMIKRO PARTIKEL
POLY(LACTIC-CO-GLYCOLIC ACID) DAN STABILIZER
POLY(VINYL ALCOHOL) PEMBAWA ROKSITROMISIN DENGAN
VARIASI JUMLAH ROKSITROMISIN**

SKRIPSI

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



Oleh :

INTAN SRI MUSTIKA

08061181320008

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2018**

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : PREPARASI DAN KARAKTERISASI SUBMIKRO PARTIKEL *POLY(LACTIC-CO-GLYCOLIC ACID)* DAN STABILIZER *POLY(VINYL ALCOHOL)* PEMBAWA ROKSITROMISIN DENGAN VARIASI JUMLAH ROKSITROMISIN

Nama Mahasiswa : INTAN SRI MUSTIKA

NIM : 08061181320008

Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Sriwijaya pada tanggal 30 November 2017 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 17 Desember 2017

Pembimbing :

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

Pembahas :

1. Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt. (.....)
NIP. 198803252015042002
2. Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt. (.....)
NIPUS. 198711272013012201
3. Yosua Maranatha Sihotang, M.Si., Apt. (.....)
NIPUS. 199009152016011201

Mengetahui,
Ketua Jurusan 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)* DAN STABILIZER *POLY(VINYL ALCOHOL)* PEMBAWA ROKSITROMISIN DENGAN VARIASI JUMLAH ROKSITROMISIN

Nama Mahasiswa : INTAN SRI MUSTIKA
NIM : 08061181320008
Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 5 Januari 2018 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 8 Januari 2018

Ketua :

1. Herlina, M.Kes., Apt. (.....)
NIP. 197107031998022001

Anggota :

2. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. (.....)
NIP. 197103101998021002
3. Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt. (.....)
NIP. 198803252015042002
4. Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt. (.....)
NIPUS. 198711272013012201
5. Indah Solihah, M.Sc., Apt. (.....)
NIPUS. 198803082014082201

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI

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

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Intan Sri Mustika
NIM : 08061181320008
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi

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

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 8 Januari 2018
Penulis,

Intan Sri Mustika
NIM. 08061181320008

HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

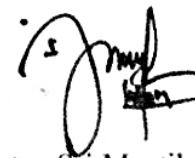
Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Intan Sri Mustika
NIM : 08061181320008
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-ekslusif” (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel *Poly(Lactic-co-Glycolic Acid)* dan *Stabilizer Poly(Vinyl Alcohol)* Pembawa Roksitromisin dengan Variasi Jumlah Roksitromisin” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-ekslusif 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, 8 Januari 2018
Penulis,



Intan Sri Mustika
NIM. 08061181320008

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

Skripsi ini saya persembahkan untuk Keluarga tersayang Ayah, Bunda, Kakak, dan Abang yang selalu memberi do'a, dukungan, semangat, jasa, kasih sayang, nasihat dan selalu menjadi motivasi saya untuk selalu memberikan yang terbaik di setiap detiknya,

Sahabat dan teman-teman yang berjalan bersama dalam perjuangan, serta Mereka yang mengabdi dalam dunia kesehatan khususnya bidang farmasi.

شَهِدَ اللَّهُ أَنَّهُ لَا إِلَهَ إِلَّا هُوَ وَالْمَلَائِكَةُ وَأُولُو الْعِلْمِ قَاتِلًا بِالْقِسْطِ لَا إِلَهَ إِلَّا

١٨ هُوَ الْعَزِيزُ الْحَكِيمُ

Allah menyatakan bahwasanya tidak ada Tuhan (yang berhak disembah) melainkan Dia, Yang menegakkan keadilan. Para malaikat dan orang-orang yang berilmu (juga menyatakan yang demikian itu). Tak ada Tuhan (yang berhak disembah) melainkan Dia, Yang Maha Perkasa lagi Maha Bijaksana.

(Q.S. Ali Imraan: 18)

“인생에는 그 자체로 오는 것들이 있을 것입니다. 그러나 그것을 얻기 위해 고투해야 할 것들이 있을 것입니다.”

(오성훈, EXO)

“Dalam kehidupan, akan ada hal yang datang dengan sendirinya. Namun akan ada hal juga yang perlu perjuangan untuk mendapatkannya.”

(Sehun, EXO)

Motto :

DUIT (Do'a, Usaha, Ikhtiar, Tawakkal)

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT karena berkat rahmat dan karunia-Nya penulis akhirnya dapat menyelesaikan penyusunan skripsi yang berjudul “Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel *Poly(Lactic-co-Glycolic Acid)* dan Stabilizer *Poly(Vinyl Alcohol)* Pembawa Roksitromisin Dengan Variasi Jumlah Roksitromisin”. Shalawat teriring salam senantiasa tercurahkan kepada Nabi besar Muhammad SAW. Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.) pada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu dalam kesempatan ini, penulis menyampaikan ucapan terimakasih kepada :

1. Kedua orang tua tersayang dari penulis, H. Rimfilmy Usuluddin dan Hj. Lisnadra Khatib S.Ag., kakakku Fira Idayesti S.Pd., abangku Fidya Hadi Putra S.Pt., kakak iparku Putri Rizky Nilam Sari S.Pd., serta keponakanku Ameira Nurfajria, M.Irfan Adhiguna, dan Natisha Afifa Putri atas seluruh semangat, keceriaan, jasa, doa, kasih sayang, dukungan, serta nasihat yang selalu diberikan sehingga dapat menyelesaikan masa perkuliahan dan penyusunan skripsi.
2. Rektor Universitas Sriwijaya, Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, serta Ketua Jurusan Farmasi yang telah menyediakan sarana dan prasana selama perkuliahan dan penelitian hingga selesai.
3. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt., selaku dosen pembimbing pertama sekaligus pembimbing akademik yang telah memberikan ilmu, semangat, motivasi, kepercayaan, doa, saran, dan nasihat kepada penulis sejak awal perkuliahan, selama masa penelitian, hingga penyusunan skripsi ini selesai.
4. Ibu Annisa Amriani S., M.Farm., Apt., selaku dosen pembimbing kedua yang telah meluangkan waktu, serta memberikan ilmu, bimbingan, dan saran kepada penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi ini hingga selesai.

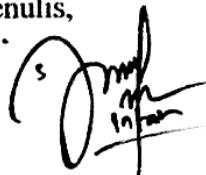
5. Ibu Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt., Ibu Rennie Puspa Novita M.Farm.Klin. Apt., Ibu Herlina, M.Kes., Apt., Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt. dan Bapak Yosua Maranatha Sihotang, S.Farm., M.Si., Apt. selaku dosen penguji dan pembahas atas masukan dan saran yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi ini.
6. Seluruh dosen Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, atas semua ilmu, saran, dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis sejak awal perkuliahan dan selama penyusunan skripsi ini.
7. Segenap staf (Kak Ria dan Kak Adi) dan analis laboratorium Jurusan Farmasi (Kak Tawan, Kak Putri, Kak Isti, Kak Fitri, dan Kak Erwin) atas segala bantuan, dukungan, semangat, dan doa yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian, hingga penyusunan skripsi ini selesai.
8. Sahabat-sahabat terbaik sejak awal perkuliahan tim Cabe Kiloan (Eka Novianti Sari, Endang Putria Sukma, Vephie Yenty, Yuni Eka Sari, Adella Amalia, dan Masayu) yang selalu ada membawa suasana ceria, yang selalu setia menemani proses dan memberikan semangat serta bantuannya hingga penelitian dan penulisan skripsi terselesaikan.
9. Rekan peneliti selama penelitian Adella Amalia dan Salsalina Asrienda atas kerjasama, motivasi, bantuan, serta keseruan selama penelitian hingga penyelesaian skripsi.
10. Adik sepupu dan keponakan tersayang Mutia Fadhila Putri dan Zara Alkharisma Gymnastiar, serta seluruh keluarga besar Al-Hikmah yang selalu bisa memberikan senyuman, semangat, motivasi, dan do'a kepada peneliti.
11. Teman-teman pembimbing sebaya, M. Rezky Saputra, Irvan Osaka, Disa Akmariana, M. Iqbal Afghani, Winesfin Refti, Putri Novita Sari, yang telah menyisihkan waktu serta membagi ilmu hingga selesaiya semua tahap penyusunan skripsi.
12. Sahabat dan teman-teman yang sudah seperti keluarga di rantauan, tim KMM (Elan Aptrio, Yovia Rizki Arrahman, Abu Malik, Kurnia Magcia,

- Reafy Anjani, Dwi Purnama Sari, Nurul Baiti Septianoba, Rosmiati Harahap, Resi Purnamasari) tim Antuers (Mutia Hasanah, Febrianti Mawarni, Ratih Wulandari, Widya Wulandari) yang juga selalu memberikan do'a, kebersamaan, dan semangat setiap saat kepada peneliti.
13. Teman seperjuangan lainnya seluruh keluarga Farmasi Universitas Sriwijaya angkatan 2013 yang tak bisa disebutkan satu persatu, atas kebersamaan, semua bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan, kepengurusan himpunan, penelitian, dan penyusunan skripsi hingga selesai.
 14. BP-BPH Himpunan Keluarga Mahasiswa Farmasi Universitas Sriwijaya atas pengalamannya dalam semangat kerjasama selama berada di dalam kepengurusan himpunan.
 15. Kakak roksitromisinku Kak Andrew dan kakak asuhku Kak Arimia, serta para senior lainnya yang telah memberikan bantuan dan nasihat dalam penelitian dari awal hingga selesai.
 16. Teman dan sahabat Rumah Suara Palembang SwarnaSvara tercinta (Kak Adelina Lestari, Kak Ardiansyah, Elsa Putri Vinanda), tim produksi (Kak Amri Winata, Kak M. Sandy, Kurnia Magcia), Nurul Azzmi, dan seluruh teman-teman Rumah Suara yang tidak bisa disebutkan satu persatu atas semangat dan keceriaan yang selalu diberikan kepada peneliti disetiap harinya.
 17. Seluruh mahasiswa farmasi angkatan 2011, 2012, 2014, 2015, 2016, dan 2017 yang disatukan dalam sebuah Himpunan Keluarga Mahasiswa Farmasi Universitas Sriwijaya, atas kebersamaan, solidaritas, dan bantuan kepada penulis selama perkuliahan, kepengurusan himpunan, penelitian, dan penyusunan skripsi hingga selesai.
 18. Sahabat dan teman masa sekolah yang jauh disana Diah Media Rizki, Yumna Athifah, Esti Yolanda, Yuni Afio Sensia dan Naufal Maulika yang juga turut memberikan semangat kepada peneliti disela kesibukannya.
 19. 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, 8 Januari 2018

Penulis,



Intan Sri Mustika

NIM. 08061181320008

Preparation and Characterization of Submicron Particles Poly(Lactic-co-Glycolic Acid) and Stabilizer Poly(Vinyl Alcohol) Loading Roxithromycin Using Variation Quantity of Roxithromycin

**Intan Sri Mustika
08061181320008**

ABSTRACT

Development of antibiotic preparation in submicroscopic form which expected to reduce the therapeutic dose, which transport and protect drug molecules from degradation and deliver the drug to target cells to maintain activity on the infection site. Roxithromycin classified into Biopharmaceutics Classification System (BCS) class II which shows that low solubility in water but has high permeability. Low solubility causes a decrease bioavailability so that pharmacological effects are not achieved perfectly. Preparation was done by single emulsion solvent evaporation method using polymer Poly(Lactic-co-Glycolic Acid) (PLGA) and stabilizer Poly(Vinyl Alcohol) (PVA). Quantity of roxithromycin was varied into three formulas which are ; 50 mg for formula 1, 100 mg for formula 2 and 150 mg for the formula 3. The percentage of encapsulation efficiency (%EE) obtained for the three formulas were $89.861 \pm 0.131\%$ (formula 1), $90.688 \pm 0.043\%$ (formula 2), and $89.755 \pm 0.272\%$ (formula 3). The higher the %EE value indicates more encapsulated roxithromycin in formula 2. Formula 2 is characterized on the physical properties using Particle Size Analyzer (PSA) to obtain the results for formula 2, particle diameter was 391.4 nm, size distribution (PDI) was 0.333, and zeta potential was 0.5 mV. Physical stability testing of pH variation for 14 days showed that formula 2 was unstable at pH 7.4. The dissolution analysis performed on submicron of PLGA-roxithromycin particles, pure roxithromycin powder and conventional tablet of roxithromycin showed the result of dissolution efficiency (DE) values were $76.019 \pm 0.178\%$, $41.378 \pm 0.004\%$, and $43.963 \pm 0.023\%$ respectively. The rate and mechanism of submicron release of PLGA-roxithromycin was following the first order and the Higuchi model, which could be concluded that the submicron optimum formula has better dissolution kinetic rate.

Keyword(s): Roxithromycin, PLGA, PVA, submicron particle, dissolution

Preparasi Dan Karakterisasi Submikro Partikel *Poly(Lactic-co-Glycolic Acid)* dan *Stabilizer Poly(Vinyl Alcohol)* Pembawa Roksitromisin Dengan Variasi Jumlah Roksitromisin

**Intan Sri Mustika
08061181320008**

ABSTRAK

Pengembangan sediaan antibiotik dalam bentuk submikroskopik diharapkan dapat menurunkan dosis terapi, membawa dan melindungi molekul obat dari degradasi dan mengantarkan obat ke sel target sehingga akan tetap mempertahankan aktivitasnya di lokasi infeksi. Roksitromisin tergolong dalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II yang menunjukkan bahwa kelarutannya rendah dalam air tetapi memiliki permeabilitas yang tinggi. Kelarutan yang rendah menyebabkan penurunan bioavailabilitas sehingga efek farmakologis yang ditimbulkan tidak tercapai dengan sempurna. Preparasi dilakukan dengan metode *single emulsion solvent evaporation* yang menggunakan polimer *Poly (Lactic-co-Glycolic Acid)* (PLGA) dan *stabilizer Poly(Vinyl Alcohol)* (PVA). Jumlah roksitromisin divariasikan ke dalam ketiga formula antara lain 50 mg untuk formula 1, 100 mg untuk formula 2, dan 150 mg untuk formula 3. Penentuan persen efisiensi enkapsulasi (%EE) diperoleh hasil untuk ketiga formula antara lain $89,861 \pm 0,131\%$ (formula 1), $90,688 \pm 0,043\%$ (formula 2), dan $89,755 \pm 0,272\%$ (formula 3). Semakin tinggi nilai %EE menunjukkan semakin banyak roksitromisin yang terenkapsulasi pada formula 2. Formula 2 dilakukan karakterisasi terhadap sifat fisika menggunakan *Particle Size Analyzer* (PSA) sehingga diperoleh hasil untuk formula 2 yaitu diameter partikel 391,4 nm, distribusi ukuran (PDI) 0,333, dan zeta potensial 0,5 mV. Pengujian stabilitas sifat fisika terhadap variasi pH selama 14 hari menunjukkan bahwa formula 2 tidak stabil pada pH 7,4. Analisis disolusi yang dilakukan terhadap submikro partikel PLGA-roksitromisin, serbuk roksitromisin murni, dan tablet konvensional roksitromisin menghasilkan nilai *Dissolution Efficiency* (DE) masing-masing sebesar $76,019 \pm 0,178\%$, $41,378 \pm 0,004\%$, dan $43,963 \pm 0,023\%$. Laju dan mekanisme pelepasan submikro PLGA-roksitromisin mengikuti orde 1 dan model Higuchi, artinya formula optimum sediaan submikro memiliki laju kinetik disolusi yang lebih baik.

Kata kunci: Roksitromisin, PLGA, PVA, submikro partikel, disolusi

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR	vii
<i>ABSTRACT</i>	xi
ABSTRAK	xii
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Perumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Roksitromisin.....	6
2.1.1 Sifat Fisikokimia.....	7
2.1.2 Farmakokinetik	8
2.1.3 Farmakodinamik	10
2.1.3.1 Dosis dan Penggunaan.....	10
2.1.3.2 Indikasi dan Kontraindikasi.....	11
2.1.3.3 Mekanisme Kerja	11
2.1.3.4 Toksisitas dan Efek Samping	11
2.1.4 BCS Roksitromisin	12
2.2 Teknologi Partikel.....	13
2.3 Nanopartikel Pembawa Antibiotik	14
2.4 Metode Pembuatan Submikro Partikel	15
2.5 Bahan Pembuat Submikro Partikel	18
2.5.1 <i>Poly(Vinyl Alcohol)</i> (PVA)	18
2.5.2 <i>Poly(Lactic-Co-Glycolic Acid)</i> (PLGA)	20
2.6 Karakterisasi Partikel	23
2.6.1 Diameter dan Distribusi Partikel.....	23
2.6.2 Zeta Potensial.....	24
2.7 Persen Efisiensi Enkapsulasi.....	25
2.8 Alat Uji Disolusi	26
2.8.1 Analisis Laju Uji Disolusi.....	27

2.9	Uji Stabilitas.....	29
2.9.1	Stabilitas dengan Pengaruh pH	30
BAB III	METODOLOGI PENELITIAN.....	32
3.1	Waktu dan Tempat Penelitian.....	32
3.2	Alat dan Bahan.....	32
3.2.1	Alat.....	32
3.2.2	Bahan	32
3.3	Preparasi Bahan	33
3.3.1	Preparasi Larutan Induk Roksitromisin	33
3.3.2	Preparasi <i>Poly(Lactic-Co-Glycolic Acid)</i> (PLGA)	33
3.3.3	Preparasi <i>Poly(Vinyl Alcohol)</i> (PVA)	33
3.4	Formulasi	34
3.5	Preparasi Partikel Roksitromisin.....	34
3.6	Purifikasi Partikel dan Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi.....	35
3.6.1	Purifikasi Partikel	35
3.6.2	Kurva Kalibrasi.....	36
3.6.3	Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi.....	36
3.7	Karakterisasi dan Evaluasi Partikel	36
3.8	Pengujian Stabilitas.....	37
3.8.1	Prosedur Pembuatan Dapar pH 2; 5,5; dan 7,4.....	37
3.8.2	Uji Stabilitas	37
3.9	Pengujian Disolusi	38
3.9.1	Pembuatan <i>Simulated Intestinal Fluid</i> (SIF) Tanpa Enzim.....	38
3.9.2	Kurva Kalibrasi.....	38
3.9.3	Pengukuran Laju Disolusi.....	39
3.10	Analisis Data.....	39
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	41
4.1	Preparasi Bahan	41
4.2	Pembuatan Submikro Partikel PLGA-Roksitromisin	43
4.3	Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi (% EE)	47
4.4	Karakterisasi Submikro Partikel PLGA-Roksitromisin.....	52
4.5	Uji Stabilitas Submikro Partikel PLGA-Roksitromisin.....	56
4.6	Pengujian Disolusi	58
4.7	Analisis Statistika.....	63
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN.....	67
5.1	Kesimpulan	67
5.2	Saran	68
DAFTAR PUSTAKA	69	
LAMPIRAN	77	
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	124	

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Interpretasi mekanisme pelepasan obat.....	29
Tabel 2. Formulasi partikel PLGA-roksitromisin	34
Tabel 3. Laju dan mekanisme pelepasan submikro PLGA-roksitromisin, serbuk roksitromisin murni, dan roksitromisin konvensional (kapsul Uplores [®]).....	61

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur senyawa antibiotik roksitromisin	6
Gambar 2. Struktur senyawa PVA	18
Gambar 3. Reaksi hidrolisis senyawa PVA	19
Gambar 4. Struktur senyawa PLGA.....	21
Gambar 5. Prinsip kerja DLS	24
Gambar 6. Getaran akustik pada <i>bath sonicator</i>	45
Gambar 7. Grafik rata-rata persen pelepasan submikro partikel PLGA-roksitromisin, serbuk roksitromisin murni, dan konvensional roksitromisin terhadap waktu	59
Gambar 8. Mekanisme pelepasan submikro partikel PLGA-roksitromisin mengikuti model Higuchi.....	63

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum	77
Lampiran 2. Skema Preparasi Larutan Induk Roksitromisin	78
Lampiran 3. Skema Preparasi <i>Poly(Vinyl Alcohol)</i>	79
Lampiran 4. Skema Preparasi <i>Poly(Lactic-Co-Glycolic Acid)</i>	80
Lampiran 5. Skema Formulasi Submikro Partikel PLGA-Roksitromisin	81
Lampiran 6. <i>Certificate of Analysis</i> Roksitromisin.....	83
Lampiran 7. Proses Emulsifikasi dan Homogenisasi Partikel	84
Lampiran 8. Submikro Partikel PLGA-Rokstromisin.....	85
Lampiran 9. Skema Purifikasi Submikro Partikel PLGA-Roksitromisin	86
Lampiran 10. Pengukuran Panjang Gelombang Maksimum Roksitromisin....	87
Lampiran 11. Skema Pengukuran Persen Efisiensi Enkapsulasi	88
Lampiran 12. Kurva Kalibrasi Persen EE Roksitromisin	89
Lampiran 13. Persen EE.....	90
Lampiran 14. Karakterisasi Partikel PLGA-Roksitromisin	91
Lampiran 15. Sertifikat Distribusi Ukuran Partikel dan Zeta Potensial.....	92
Lampiran 16. Data Hasil Pengukuran PSA (Ukuran, PDI, dan Zeta Potensial).....	93
Lampiran 17. Sertifikat Ukuran, PDI, dan Zeta Potensial	94
Lampiran 18. Skema Uji Stabilitas	100
Lampiran 19. Uji Stabilitas Sediaan Submikro Roksitromisin Pada pH 2,0; 5,5; dan 7,4	101
Lampiran 20. Uji Disolusi.....	103
Lampiran 21. Perhitungan Hasil Uji Disolusi Roksitromisin	105
Lampiran 22. Hasil Olah Data SPSS®	118

DAFTAR SINGKATAN

ADI	: <i>Acceptable Daily Intake</i>
ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
API	: <i>Aqua Pro Injection</i>
ASI	: Air Susu Ibu
AUC	: <i>Area Under Curve</i>
BCS	: <i>Biopharmaceutics Classification System</i>
Da	: Dalton
DE	: <i>Dissolution Efficiency</i>
DLS	: <i>Dynamic Light Scattering</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
EE	: Efisiensi enkapsulasi
IAI	: Ikatan Apoteker Indonesia
ICH	: <i>International Conference on Harmonisation</i>
kDa	: Kilo Dalton
LD	: <i>Lethal Dose</i>
LogP	: <i>Logarithm of Partition</i>
LSD	: <i>Least Significant Difference</i>
O/W	: <i>Oil/Water</i>
p.a.	: <i>Pro Analysis</i>
PDI	: <i>Poly Dispersity Index</i>
PEG	: Polietilen glikol
PGA	: <i>Poly(Glycolic Acid)</i>
pH	: <i>Potential Hydrogen</i>
pKa	: <i>Power of Constanta Acid</i>
PLA	: <i>Poly(Lactic Acid)</i>
PLGA	: <i>Poly(Lactic-co-Glycolic Acid)</i>
PSA	: <i>Particle Size Analyzer</i>
PVA	: <i>Poly(Vinyl Alcohol)</i>
PVADH	: <i>Polyvinyl Alcohol dehydrogenase</i>
R	: Koefisien Korelasi
RSD	: <i>Relative Standard Deviation</i>
SD	: <i>Standard Deviation</i>
SEM	: <i>Scanning Electron Microscope</i>
SIF	: <i>Simulated Intestinal Fluid</i>
Sig	: Signifikansi
SPSS®	: <i>Statistical Package for the Social Science</i>
TBC	: Tuberkulosis
TEM	: <i>Transmission Electron Microscope</i>
Tg	: <i>Transition glass</i>
UV-Vis	: <i>Ultraviolet-Visible</i>
W/O/W	: <i>Water/Oil/Water</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Telah dilakukan berbagai upaya pengembangan teknologi sediaan nanopartikel, antibiotik menjadi salah satu golongan obat yang dikembangkan menjadi sediaan nanopartikel, diharapkan dalam bentuk sediaan nanopartikel, konsentrasi antibiotik dapat ditingkatkan di lokasi yang terinfeksi dan toksisitasnya dapat dikurangi. Pengembangan submikro partikel pembawa antibiotik telah dilakukan Andrew (2016) dengan polimer *Poly(Lactic-co-Glycolic Acid)* (PLGA) dan variasi jumlah *stabilizer Poly(Vinyl Alcohol)* (PVA) dengan menggunakan alat *homogenizer probe sonicator*. Antibiotik yang digunakan dalam penelitian Andrew adalah roksitromisin yang merupakan salah satu antibiotik golongan makrolida semisintetik dan termasuk *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II yang berarti memiliki kelarutan yang rendah dan permeabilitas baik sehingga akan membuat penurunan pada bioavailabilitasnya dalam tubuh (Kumar, 2014).

Sifat bioavailabilitas obat yang rendah menyebabkan penurunan kadar obat dalam darah pada waktu tertentu. Proses distribusi dan eliminasi menjadi salah satu faktor terjadinya penurunan kadar obat dalam darah pada waktu tertentu sehingga tidak semua obat dapat sampai ke sel target (Sanjoyo, 2013). Antibiotik roksitromisin termasuk salah satu obat yang memiliki bioavailabilitas rendah di dalam tubuh sekitar 50% setelah pemberian oral 150 mg (Syarif dkk., 2009). Konsentrasi plasma puncaknya sekitar 6 – 8 µg/mL setelah 2 jam pemberian dosis tunggal (Sweetman, 2009).

Formula optimum penelitian Andrew membawa zat aktif roksitromisin 150 mg, polimer *Poly(Lactic-co-Glycolic Acid)* (PLGA) 50 mg, stabilizer *Poly(Vinyl Alcohol)* (PVA) 50 mg dan pelarut etil asetat 15 mL. Penelitian ini menghasilkan formula optimum ukuran partikel dengan rentang 270,933 – 288,200 nm dan % disolusi 82,939% berarti persen pelepasan obat tidak mencapai 100% karena pengaruh besarnya ukuran partikel yang mengakibatkan penurunan luas permukaan partikel sehingga mempengaruhi penetrasi air ke dalam partikel. Peningkatan konsentrasi PVA dapat menyebabkan penurunan persen efisiensi enkapsulasi. Selain itu Mardiyanto (2013) menggunakan proses dan material yang sama namun obat yang berbeda melaporkan ukuran partikel juga dipengaruhi oleh jumlah obat yang dibawa, dari penelitian yang telah dilakukan menggunakan pembawa yang sama dengan penelitian Andrew (2016) namun membawa jenis dan jumlah obat yang berbeda dihasilkan ukuran partikel yang berbeda.

Tujuan utama dalam mendesain nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat adalah untuk mengontrol ukuran partikel, sifat permukaan dan pelepasan zat aktif untuk memperoleh aksi spesifik obat secara farmakologis (Jahanshahi *et al.*, 2005). Nanopartikel juga mempunyai sistem penghantaran obat yang langsung dipengaruhi oleh ukuran partikel serta dapat memberikan efek farmakologis pada dosis yang lebih kecil dan efisien (Hu *and* Li, 2011). Berkurangnya ukuran partikel, dapat memperbesar luas permukaan obat yang berhubungan dengan medium disolusi sehingga laju disolusi meningkat (Martien *et al.*, 2012).

Ukuran partikel yang diharapkan terbentuk yaitu 200 – 500 nm, karena semakin kecil ukuran partikel maka luas permukaan partikel akan semakin besar sehingga obat akan lebih mudah terlarut dalam cairan tubuh dan bioavailabilitasnya

akan meningkat (Berne *and* Pecora, 2000). Ukuran obat yang terlalu besar akan menyulitkan obat untuk melewati celah di antara sel-sel dan terlalu hidrofilik untuk diserap secara pasif melalui membran sel (Goldberg *and* Gomez-Orellana, 2003). Ukuran partikel terlalu kecil dalam skala nanometer dapat menembus membran inti sel dan menyebabkan kerusakan genetik yang tidak diinginkan atau mutasi (Rawat *et al.*, 2006). Preparasi submikro partikel dapat dilakukan dengan cara mengenkapsulasi senyawa obat dalam suatu sistem pembawa (Rachmawati *et al.*, 2007).

Pandey *et al.* (2003) melaporkan dengan mengenkapsulasi nanopartikel antibiotik antituberkular dapat mengurangi frekuensi dosis terapi pengobatan jangka panjang penyakit TBC (tuberkulosis) dari 9 – 11 hari dosis oral pada penggunaan sediaan konvensional menjadi 5 hari dosis oral setelah dimodifikasi menjadi sediaan nanopartikel. Hasil pengujian dalam bentuk sediaan nanopartikel frekuensi dosis terapi dapat dipersingkat yang diketahui dari tidak ditemukan lagi *Mycobacterium tuberculosis* pada pemeriksaan, hal tersebut dapat terjadi karena sistem penghantaran obat yang baik sehingga bioavailabilitas menjadi tinggi di dalam tubuh. Terapi berbasis nanopartikel membentuk dasar yang kuat untuk pengurangan frekuensi dosis untuk manajemen yang lebih baik. Data-data tersebut disimpulkan selain jumlah PVA dan jenis *homogenizer*, variasi karakter partikel juga dipengaruhi oleh jumlah obat yang dienkapsulasi.

Berdasarkan informasi di atas peneliti telah melakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh jumlah zat aktif roksitromisin dengan jumlah PVA optimal dalam penelitian Andrew (2016) yaitu 50 mg terhadap ukuran dan keseragaman partikel. Selanjutnya dilakukan uji disolusi dengan membandingkan formula

optimum submikro partikel PLGA-roksitromisin dan roksitromisin konvensional yang dianalisis dengan mencari nilai disolusi efisiensi (DE). Pengembangan submikro partikel roksitromisin ini diharapkan dapat memperbaiki kelarutan roksitromisin sehingga dapat memperbaiki bioavailabilitasnya pada sirkulasi sistemik, serta dapat memberikan efek farmakologis pada dosis yang lebih kecil dan efisien (Hu and Li, 2011).

1.2 Rumusan Masalah

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

1. Bagaimana PDI (*poly dispersity index*), zeta potensial, dan persen efisiensi enkapsulasi submikro partikel PLGA-roksitromisin dengan variasi jumlah roksitromisin?
2. Berapa perbandingan laju disolusi obat yang dihasilkan dari formula optimum PLGA-roksitromisin dengan variasi jumlah roksitromisin yang berbentuk submikro partikel dibandingkan dengan sediaan konvensional?
3. Apakah variasi pH selama 14 hari mempengaruhi stabilitas fisik dan kadar dari formula optimal submikro partikel PLGA-roksitromisin dengan variasi jumlah roksitromisin?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan memiliki beberapa tujuan, yakni:

1. Mengetahui PDI (*poly dispersity index*), zeta potensial, dan persen efisiensi enkapsulasi submikro partikel PLGA-roksitromisin dengan variasi jumlah roksitromisin.

2. Membandingkan laju disolusi obat yang dihasilkan dari formula optimum PLGA-roksitromisin dengan variasi jumlah roksitromisin yang berbentuk submikro partikel dibandingkan dengan sediaan konvensional.
3. Mengamati stabilitas fisik dan kadar dari formula optimal submikro partikel PLGA-roksitromisin dengan variasi jumlah roksitromisin terhadap variasi pH selama 14 hari.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini antara lain menjadi referensi dalam penelitian-penelitian selanjutnya guna mengembangkan dan memperluas pemahaman mengenai preparasi dan karakterisasi submikro partikel PLGA-roksitromisin terhadap PDI (*poly dispersity index*), zeta potensial, dan persen efisiensi enkapsulasi yang lebih baik. Menambah kajian ilmiah mengenai peningkatan laju disolusi obat yang dihasilkan dari formula optimum PLGA-roksitromisin yang berbentuk submikro partikel dibandingkan dengan roksitromisin konvensional serta menambah informasi stabilitas fisik dan kadar dari formula optimal submikro partikel PLGA-roksitromisin dengan variasi jumlah roksitromisin terhadap variasi pH yang dilakukan selama 14 hari.

DAFTAR PUSTAKA

- Ali, M.S., Alam, M.S. & Siddiqui, M.R. 2014, Preparation, characterization and stability study of dutasteride loaded nanoemulsion for treatment of benign prostatic hypertropy, *Int J Pharm Res*, **13(4)**: 1125 – 1140.
- 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, Inderalaya, Indonesia.
- Arganata, R.N. 2017, ‘Preparasi dan karakterisasi submikro partikel *poly(lactic-co-glycolic acid)* pembawa roksitromisin dengan *stabilizer poly(vinyl alcohol)* menggunakan variasi waktu sonifikasi’, *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Ariyandi, N., Sudaryanto, M., Kurniati, Mujamilah & Ari, H. 2007, Pembuatan nanosfer berbasis biodegradable polilaktat (PLA) dengan metode ultrasonik, *J Sains Materi Indonesia*, **8(2)**: 182 - 186.
- Arora, S.K., Farlance, M.C. 2005, The case for low carbohydrate diets in diabetes management, *Nutr and Metab*, **16(2)**.
- Baokar, S., Jagtap, S., Sonavane, S., Pawar, V. & Patil, R.N. 2013, In vitro new dissolution method for the evaluation of roxithromycin using pH 6.0 phosphate buffer and determination of its content by validated UV spectrophotometric method, *Research J Pharma*, **5(5)**: 278 – 282.
- Berne, B.J. & Pecora, R. 2000, *Dynamic light scattering: With application to chemistry, biology and physic*, Dover Publications, New York, USA.
- Bhirawa, W.T. 2007, Proses pengolahan data dari model persamaan regresi dengan menggunakan statistical product and service solution (SPSS), *J Sci*, **7**: 71 – 83.
- Cavalier, M., Benoit, J.P. & Thies, C. 1986, The formation and characterization of hydrocortisone-loaded *poly((+/-)-lactide)* microspheres, *J Pharm Pharmacol*, **38**: 249 – 253.
- Costa, P. & Lobo, J.S. 2001, Modeling and comparison of dissolution profiles, *Eur J Pharm Sci*, **13**: 123 – 133.
- Couvreur, P., Fattal, E. & Andremont, A. 1991, Liposomes and nanoparticles in the treatment of intracellular bacterial infections, Plenum Publishing Corporation Review Journal, *Pharmaceutical Research*, **9(8)**.

- De, S. & Robinson, D.H. 2004, Particle size and temperature effect on the physical stability of PLGA nanospheres and microspheres containing bodipy, *AAPS Pharm Sci Tech*, **5(4)**: 1 – 7.
- Delmifiana, B. & Astuti. 2013, Pengaruh sonikasi terhadap struktur dan morfologi nanopartikel magnetik yang disintesis dengan metode kopresipitasi, *J Fisika Universitas Andalas*, **2(3)**: 186 – 189.
- Departemen Kesehatan RI. 2005, *Pharmaceutical care untuk penyakit infeksi saluran pernapasan*, Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik Dapartemen Kesehatan RI, Jakarta, Indonesia.
- Deviarny, C., Lucida, H. & Safni. 2012, Uji stabilitas kimia natrium askorbil fosfat dalam mikroemulsi dan analisisnya dengan HPLC, *J Farm And*, **1(1)**: 2302 – 2310.
- DrugBank. 2014, *Identification roxithromycin DB00778*, diakses pada tanggal 2 November 2016, <<http://www.drugbank.ca/drugs/DB00778>>.
- Fudholi, A. 1986, *Kursus penyegaran, fabrika, kontrol, stabilitas dan disolusi*, Panitia Lustrum VIII dan Reuni Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta, Indonesia.
- Fusako, K. & Hu, X. 2009, Biochemistry of microbial *poly(vinyl alcohol)* degradation. *Appl Microbiol Biotechnol*, **84**: 227.
- Gaskell, E.E., Hobbs, G., Rostron, C. & Hutcheon, G.A. 2008, Encapsulation and release of α -chymotrypsin from poly(glycerol adipate-co- ω -pentadecalactone) microparticles, *J Microencapsul*, **25(3)**: 187 – 195.
- Gaur, A., Mindha, A. & Bhatiya A.L. 2008, Significance of nanotechnology in medical sciences, *AJP*, **1**: 80 – 85.
- Gavini, E., Chetoni, P. & Cossu, M. 2004, PLGA microspheres for the ocular delivery of a peptide drug, vancomycin using emulsification/spray-drying as the preparation method: In vitro/in vivo studies, *Eur J Pharm Biopharm*, **57**: 207 – 212.
- Gentile, P., Chiono, V., Carmagnola, I. & Hatton, P.V. 2014, An overview of poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA)-based biomaterials for bone tissue engineering, *Int J Mol Sci*, **15**: 3640 – 3659.
- Ghasemi, A. & Zahediasl, S. 2012, Normality tests for statistical analysis: A guide for non-statisticans, *Int J Endocrinology Metabolism*, **10(2)**: 486 – 489.
- Goldberg, M. & Gomez-Orellana I. 2003, Challenges for the oral delivery of macromolecules, *Nat Rev Grug Discov*, **2**: 289 – 95.

- Guirguis, O.W. & Moselhey, M.T.H. 2012, Thermal and structural studies of poly(vinyl alcohol) and hidroxypropyl cellulose blends, *Natural Science*, **4(1)**: 57 – 67.
- Harmita. 2004, Petunjuk pelaksanaan validasi metode dan cara perhitungannya, *Int J Pharm*, **1(3)**: 117 – 135.
- Hermawan, R. 2017, ‘Preparasi dan karakterisasi submikro partikel *poly(lactic-coglycolic acid)* pembawa klindamisin dengan variasi kecepatan *ultra turrax*’, *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Honary, S. & Zahir, S. 2013, Effect of zeta potential on the properties of nanodrug delivery systems – a review (part 2), *J of Pharm*, **12(2)**: 265 – 273.
- Hu, M. & Li, X. 2011, *Oral bioavailability: Basic principles, advanced concept, and application*, John Wiley & Sons Inc., Hoboken, New Jersey, USA.
- Ikatan Apoteker Indonesia. 2010, *ISO Indonesia*, PT. ISFI Penerbitan, Jakarta, Indonesia.
- International Conference on Harmonisation. 2003, *Technical requirement for registration of pharmaceutical for human use tripartite guidelines evaluation for stability data*, ICH Q1 (R2) Guideline, London, Britania Raya.
- Jahanshahi, M., Zhang, Z. & Lyddiatt, A. 2005. Subtractive chromatography for purification and recovery of Nano-bioproducts, *J IET NanobioTechnol*. **152(3)**: 121 – 126.
- Jantzen, G.M. & Robinson, J.R., 1996, Sustained and Controlled-Release Drug Delivery Systems, in Bunker, G.S., Rhodes, C.T., (Eds), *Modern Pharmaceutics*, edisi ke-3, Marcel Dekker Inc., New York, USA.
- Jazuli, A. 2011, ‘Stabilitas nanopartikel ketoprofen tersalut gel kitosan-alginat’, *Skripsi*, S.Si., Departemen Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia.
- Keles, H., Naylor, A., Clegg, F. & Sammon, C. 2015, Investigation of factors influencing the hydrolytic degradation of single PLGA microparticles, *Polymer Degradation and Stability*, **119**: 228 – 241.
- Kemala, T., Budianto, E. & Soegiyono, B. 2010, Preparation and characterization of microspheres based on blend of poly(lactid acid) and poly (ε-caprolactone) with poly(vinyl alcohol) as emulsifier, *Arb J Chem*, **5**: 103 – 108.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2011, *Pedoman umum penggunaan antibiotik*, Nomor 2406/MenKes/Per/XII/2011, Departemen Kesehatan RI, Jakarta, Indonesia.

- Kirst, H.A. & Sides, G.D. 1989, New directions for macrolide antibiotics: Structural modifications and in vitro activity, *Antimicrob Agents CH*, **33**: 1413 – 1418.
- Kumar, A.A., Murthy, T.E., Gopala K. & Rani, A.P. 2014, A concise review on oral pH independent controlled drug delivery system, *WJPPS*, **3**: 315.
- Lee, S.C., Oh, J.T., Jang, M.H. & Chung, S.I. 1999, Quantitative analysis of poly(vinyl alcohol) on the surface of poly(d,l-lactide-co-glycolide) microparticles prepared by solvent evaporation method: Effect of particle size and PVA concentration, *Control Release*, **59**(2): 123 – 132.
- Marchaban. 2004, Evaluasi pelepasan obat dari suppositoria basis lemak: Perbedaan antara metode disolusi intrinsik dan non-intrinsik, *Majalah Farmasi Indonesia*, **15**(4): 163 – 168.
- Mardiyanto. 2013, ‘Investigation of nanoparticulate formulation intended for caffeine delivery into hair follicle’, *Disertasi*, Dr.rer.nat., Department of Pharmacy, Faculty of Science, Saarland University, Saarbruecken, Germany.
- Martien., R., Adhyatmika, Irianto, I.D.K., Farida, V. & Sari D.P. 2012. Perkembangan teknologi nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat (*technology developments nanoparticles as drug delivery systems*), Yogyakarta, Indonesia.
- Muhaimin. 2013, ‘Study of microparticle preparation by the solvent evaporation method using focused beam reflectance measurement (FEBRM)’, *Disertasi*, Dr.rer.nat., Institute of Pharmacy, Department of Biology, Chemistry and Pharmacy, Free University of Berlin, Berlin, Germany.
- 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 Nanomedicine*, **6**: 2591 – 2605.
- Murakami, H., Kawashima, Y., Niwa, T., Hino, T., Takeuchi, H. & Kobayashi, M. 1997, Influence of the degrees of hydrolyzation and polymerization of poly(vinyl alcohol) on the preparation and properties of poly(DL-lactide-co-glycolide) nanoparticle, *Int J Pharm*, **149**: 43 – 49.
- Nandagiri, V. K., Muttu, C., Daly, J., Ramtoola, Z. & Ciardelli, G. 2012, Preparation and characterization of simvastatin loaded PLGA microparticles for tissue engineering applications, *Tissue engineering*, **2**: 81 – 90.
- Niekerk, E.V. 2011, ‘Roxithromycin: A solubility and stability study’, *Disertasi*, Ph.D., Department of Science Pharmaceuticals, Faculty Health Sciences, North-West University, Mafikeng, South Africa.
- Nimesh, S. & Chandra, R. 2011, *Theory, techniques and applications of nanotechnology in gene silencing*, River Publisher, Aalborg, Denmark.

- Pal, S.L., Jana, U., Manna, P.K., Mohanta, G.P. & Manavalan, R. 2011, Nanoparticle: An overview of preparation and characterization, *J of Applied Pharmaceutical Science*, **6**: 228 – 234.
- Pandey, R., Zahoor, A., Sharma, S. & Khuller, G.K. 2003, *Nanoparticle encapsulated antitubercular drugs as a potential oral drug delivery system against murine tuberculosis*, Department of Biochemistry, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India.
- Parashar, T., Soniya, Singh, V., Singh, G., Tyagi, S., Patel, C., et al. 2013, Novel oral sustained release technology, *Int J Res Dev Pharm Life Sci*, **2(2)**: 262 – 269.
- Park, T.G. 1995, Degradation of poly(lactic-co-glycolic acid) microspheres: Effect of copolymer composition, *Biomaterials* **16**: 1123 – 1130.
- Pinto-Alphandary, H., Andremont, A. & Couvreur, P. 1999, *Targeted delivery of antibiotics using liposomes and nanoparticles: Research and applications*, Faculte de Pharmacie, Universite Paris XI, France.
- Putra, Y. 2016, ‘Preparasi dan karakterisasi submikro partikel *poly(lactic-coglycolic acid)* (PLGA) dengan ekstrak etanol daun sambung nyawa (*Gynura procumbens* (Lour.) Merr.)’, Skripsi, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Quintanar, G.D., Allémann, E. & Fessi, H. 1998, Preparation techniques and mechanisms of formation of biodegradable nanoparticles from preformed polymers, *Drug Dev Ind Pharm*, **24(12)**: 1113 – 1128.
- Rabinovich, G.L., 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, *Chem Phys Lipid*, **131**: 1 – 13.
- Rachmawati, H., Reker-Smit, C., Hooge, M.N.L., Loenen-Weemaes, A.M.V., Poelstra, K. & Beljaars, L. 2007, Chemical modification of interleukin-10 with mannose 6-phosphate groups yields a liver-selective cytokine, *DMD*, **35**: 814 – 821.
- Rawat, M., Singh, D., Saraf, S. & Saraf, S. 2006, Nanocarriers: Promising vehicle for bioactive drugs, *Biol Pharm Bul*, **29(9)**: 1790 – 1798.
- Reis, C.P., Neufeld, R.J., Riberio, A.J. & Veiga, F. 2006, Nanoencapsulation methods for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles, *Nanomed Nanotechnol Biol Med*, **2**: 8 – 21.
- Said, M.R. 2015, ‘Preparasi dan karakterisasi partikel *poly(lactic-co-glycolic acid)* pembawa ekstrak etanol brotowali (*Tinospora crispa*) dengan stabilizer PVA dan tween80’, Skripsi, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.

- Sanjoyo, R. 2013, *OBAT (Biomedik Farmakologi)*, D3 Rekam Medis FMIPA Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia.
- Sansdrap, P. & Moes, A.J. 1993, *Influence of manufacturing parameters on the size characteristics and the release profiles of nifedipine from poly(DL-lactide-co-glycolide) microspheres*, Laboratoire de Pharmacie Galenique et Biopharmacie, Institut de Pharmacie, CP 207, University Libre de Bruxelles, Boulevard du Triomphe, 1050 Bruxelles (Belgium)
- Saputra, T. 2016, 'Preparasi dan karakterisasi submikro partikel *poly(lactic-coglycolic acid)* pembawa eritromisin stearat dengan *stabilizer poly(vinyl alcohol)*', *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Sari, D.K. & Lestari, R.S.D. 2015, Pengaruh waktu dan kecepatan pengadukan terhadap emulsi minyak biji matahari (*Helianthus annuus* L.) dan air, *JIP*, **5(3)**: 155 – 159.
- Saxena, S.K. 2004, Poly(vinyl alcohol)(PVA), *Chem Tech Assessment*, **2**: 2 – 4.
- Schellenkens, R.C.A., Baltink J.H., Woesthuis, E.M., Stellaard F., Kosterink J.G. W., Woerdenbag, H.J., *et al.* 2012, Film coated tablets (ColoPulse technology) for targeted delivery in the lower intestinal tract: Influence of the core composition on release characteristics, *Pharm Dev Technol*, **17(1)**: 40 – 47.
- Schliecker, G., Schmidt, C., Fuchs, S., Wombacher, R. & Kissel, T. 2003, Hydrolytic degradation of poly(*lactide-co-glycolide*) films: Effect of oligomers on degradation rate and crystallinity, *Int J Pharm*, **266**: 39 – 49.
- Shargel, L., Pong, S.W. & Yu, A.B.C. 2004, *Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics*, 5th edition, McGraw-Hill Companies, New York, USA.
- Sharma, S., Khinchi, M.P., Agrawal, D., Sharma, N. & Gupta, M.K. 2013, A review on dissolution apparatus, *AJPRD*, **1(3)**: 34 – 40.
- Shi, D. 2004, *Biomedical devices and their application*, 1st edition, Springer-Verlag, New York, USA.
- Siepmann, J. & Peppas, N.A. 2001, Modeling of drug release from delivery system based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), *Adv Drug Deliv Rev*, **48**: 139 – 157.
- Sigma-Aldrich. 2016, *PLGA*, diakses pada tanggal 25 Februari 2016, <<http://www.sigmaaldrich.com/>>.
- Sigma-Aldrich. 2016, *PVA*, diakses pada tanggal 25 Februari 2016, <<http://www.sigmaaldrich.com/>>.

- Silva, C.O., Patricia, R., Jesus, M., Ana, S.F., Lia, A., Isabel, V.F., *et al.* 2015, Polymeric nanoparticles modified with fatty acids encapsulating betamethasone for antiinflammatory treatment, *International J of Pharmaceutics*, 1 – 39.
- Sinko, P. (Ed.), 2006. *Physical Chemical and Biopharmaceutical Principles in The Pharmaceutical Science*, 6th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Skoog, D.A. & West, D.M. 1971, *Principles of Instrumental Analysis*, Holt, Rinehart and Winston Inc., New York, USA.
- 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.
- Sweetman, S.C. 2009, *Martindale 36 the complete drug reference*, The Pharmaceutical Press, London, USA.
- Syarif, A., Ascobat, P., Estuningtyas, A., Setiabudy, R., Setiawati, A., Muchtar, A., dkk. 2009, *Farmakologi dan terapi*, edisi ke–5, Balai Penerbit FKUI, Jakarta, Indonesia.
- Thamlikitkul, V., Kobwanthanakun, S., Prusachatvuthi, S. & Lertluknithi, R. 1992, Pharmacokinetics of rheumatic fever prophylaxis regimens, *The Journal of International Medical Research*, **20**: 20 – 26
- Tjay, T.H. & Rahardja, K. 2007, *Obat-obat penting khasiat, Penggunaan dan efek-efek sampingnya*, edisi ke-6, Elex Media Komputindo, Jakarta, Indonesia.
- United States Pharmacopoeia. 2007, *The United States pharmacopoeia 30-The national formulary 25*, United States Pharmacopoeia Convention Inc., Rockville, Maryland, USA.
- Vandervoort, J. & Ludwig, A. 2002, Biodegradable stabilizers in the preparation of PLGA nano particles: a factorial design study, *Int J Pharm*, **238**: 77 – 92.
- Wardiyati, S. 2004, *Pemanfaatan ultrasonik dalam bidang kimia*, Prosiding Pertemuan ilmiah ilmu pengetahuan dan teknologi bahan, Puslitbang Iptek Bahan, 419 – 425.
- Winarti, L. 2013, Sistem penghantaran obat tertarget, macam, jenis-jenis sistem penghantaran, dan aplikasinya, *Stomatognatic*, **10(2)**: 75 – 81.
- Yosua, J. 2016, ‘Preparasi dan karakterisasi submikro partikel *poly(lactic-coglycolic acid)* pembawa azitromisin dengan *stabilizer poly(vinyl alcohol)*’, *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.

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 Int*, **41**: 61 – 68.

Zulfikar. 2008, *Kimia kesehatan*, edisi ke-3, Departemen Pendidikan Nasional, Jakarta, Indonesia.