

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

TUGAS AKHIR



Oleh :

RIKA DESTIANA

08061381722080

JURUSAN FARMASI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN

ALAM UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2022

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Proposal : Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel *poly-(Lactic-Co-Glycolic Acid)* (PLGA) pembawa Ekstrak Etanol Daun Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) dengan Variasi Konsentrasi PLGA
Nama Mahasiswa : Rika Destiana
NIM : 08061381722080
Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan dihadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 4 November 2021 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 11 November 2021

Pembimbing:

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

NIP. 197103101998021002

2. Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt

NIP. 199204142019032031

Pembahas:

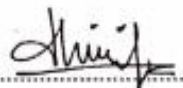
1. Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt.

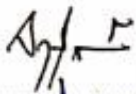
NIP. 199201182019032023


2. Shaum Shiyam, M. Sc, Apt.

NIP. 198605282012121005

()


()

()

()

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)* (PLGA) pembawa Ekstrak Etanol Daun Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) dengan Variasi Konsentrasi PLGA
Nama Mahasiswa : Rika Destiana
NIM : 08061381722080
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 7 Desember 2021 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 17 Januari 2022

Ketua :

I. Dr. rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.



NIP. 197103101998021002

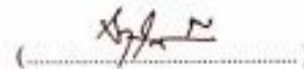
Anggota :

1. Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt.



NIP. 199204142019032031

2. Dina Permata Wijaya, S.Farm, M.Si., Apt.



NIP. 199201182019032023

3. Dr. Shaum Shiyon, S.Farm., M.Sc., Apt.



NIP. 198605282012121005

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 : Rika Destiana

NIM : 08061281722080

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 lainnya. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan berupa 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, 14 Januari 2022

Penulis



Rika Destiana

NIM 08061381722080

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

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

Nama Mahasiswa : Rika Destiana
NIM : 08061281722080
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif” (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel *POLY- (LACTIC-CO-GLYCOLIC ACID)* (PLGA) Pembawa Ekstrak Etanol Daun Pegagan (*Centella Asiatica* (L.) Urban) dengan Variasi Konsentrasi PLGA” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 14 Januari 2022

Penulis



Rika Destiana
NIM 08061381722080

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

Namo Sanghya Adi Buddhaya, Namo Buddhaya
Sabbe Satta Bhavantu Sukhitatta
Semoga Seluruh Makhluk Hidup Berbahagia

Skripsi ini saya persembahkan untuk Papa, Mama, Keluarga, Dosen, Almamater, Sahabat, serta Teman-teman semua yang selalu mengingatkan untuk menyelesaikan skripsi ini.

Motto:

“Jangan bandingkan prosesmu dengan orang lain, karena tak semua bunga tumbuh dan mekar bersamaan”

KATA PENGANTAR

Terpujilah Sanghyang Adi Buddha Tuhan Yang Maha Esa, Sang Tri Ratna, serta Boddhisatva-Mahasatva atas berkat pancaran cinta kasih yang tanpa batas diberikan serta dukungan karma baik maupun lindungan Tiratna sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel *POLY- (LACTIC-CO-GLYCOLIC ACID)* (PLGA) Pembawa Ekstrak Etanol Daun Pegagan (*Centella Asiatica* (L.) Urban) dengan Variasi Konsentrasi PLGA”. Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat untuk 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 kepada penulis. Maka penulis ingin mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Kedua orang tua dari penulis, Papa dan Mama yang selalu memberikan semangat, dukungan mental ataupun finansial, doa, waktu, serta kasih sayang yang sangat besar terhadap penulis dari awal hingga sekarang sehingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dan mendapatkan gelas sarjana farmasi ini.
2. Keluarga besar yang sangat penulis cintai dan sayangi yang telah memberikan semangat, motivasi, waktu, doa, dan dukungan dari dahulu hingga sekarang.
3. Diri penulis sendiri, Rika Destiana yang telah berjuang hingga akhirnya wisuda. Terima kasih telah banyak belajar dan tidak menyerah menyelesaikan ini walaupun banyak rintangan yang terjadi.
4. Bapak Dr.rer.nat.Mardiyanto, M.Si., Apt., selaku dosen pembimbing satu yang telah memberikan ilmu, semangat, motivasi, doa, kepercayaan, saran, dan nasihat kepada penulis dari mulainya perkuliahan, selama masa penelitian, hingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi ini.
5. Ibu Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt., selaku dosen pembimbing dua yang telah memberikan banyak masukan, ilmu, semangat, motivasi, doa, kepercayaan, saran, dan nasihat kepada penulis selama proses perkuliahan berlangsung sampai akhirnya penyusunan skripsi ini dapat selesai.

6. Ibu Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt. dan Bapak Shaum Shiyan, M. Sc, Apt. selaku dosen penguji dan pembahas atas waktu, saran, dan masukan yang telah diberikan selama penyusunan skripsi ini.
7. Seluruh dosen Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya atas semua ilmu dan nasihat yang telah diberikan selama ini.
8. Seluruh staf dan analis laboratorium Jurusan Farmasi yang telah memberikan banyak dukungan, ilmu, dan bantuan sehingga penelitian dan studi dari penulis dapat terselesaikan dengan baik.
9. Teman-temanku pada grup-grup game my profit land atas semangat, waktu, bantuan, nasihat, dan tempat curhatnya. Terima kasih telah menemani perjalanan menyelesaikan skripsi ini walaupun terkadang penulis banyak mengeluh dan merepotkan kalian.
10. Adik kelas dari penulis, Ainul Mardiah yang telah banyak membantu dalam membuat ilustrasi gambar yang digunakan pada pembahasan dalam skripsi yang disusun oleh penulis.
11. Teman baru penulis, Megi Okta Nurmila dan Aries Prayogi yang telah banyak membantu dalam membuat ilustrasi gambar yang digunakan pada skripsi yang telah disusun penulis, juga sebagai tempat penulis berkeluh kesah beratnya menyelesaikan perkuliahan farmasi.
12. Teman seperjuangan submikropartikel, Pandu Kalingga Jati dan Adi Setyawan yang telah banyak membantu dalam segala proses penyelesaian skripsi ini. Terima kasih banyak atas bantuan, kesabarannya serta kerja sama dari awal hingga akhir.
13. Teman-teman seperjuangan Farmasi 2017, terima kasih atas semua yang telah kalian berikan selama perjalanan perkuliahan ini sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Teruntuk Silvy Uilly Marina Siregar, Jessica Amelia, Dina Melinda, Anggun Cici Arni, Fadhillah Athif dan teman-teman lainnya yang tak bisa disebutkan satu persatu, terima kasih selalu merespon semua pertanyaan penulis yang begitu banyak dan merepotkan kalian semua. Semoga sukses selalu untuk semuanya.

14. Adik asuh dari penulis, Luthiyah Amirah, terima kasih atas dukungannya selama perjalanan ini. Semoga bisa menyelesaikan perkuliahannya dengan baik. Penulis mendoakan yang terbaik untuk anda kedepannya.
15. Mahasiswa Farmasi angkatan 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, dan 2019 atas kebersamaan, dukungan, dan bantuannya kepada penulis selama perkuliahan, penelitian, dan hingga penyusunan skripsi ini selesai dilakukan.
16. Seluruh pihak yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan skripsi ini, baik secara langsung maupun tidak yang tidak bisa penulis sebutkan satu-persatu.

Semoga Tuhan Yang Maha Esa memberikan berkat dan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan kepada penulis. Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh sebab itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun untuk perbaikan selanjutnya. Akhir kata, penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi seluruh pihak yang membaca dan memerlukannya.

Inderalaya, 14 Januari 2022

Penulis



Rika Destiana

NIM. 08061381722080

Preparation and Characterization of Submicro Particles of *Poly-(Lactic-Co-Glycolic Acid)* (PLGA) Carrier Ethanol Extract of Pegagan Leaves (*Centella Asiatica* (L.) Urban) with Variation of PLGA Concentration

Rika Destiana

08061381722080

ABSTRACT

Pegagan leaf is one of the plants that contain high levels of flavonoid compounds, based on research conducted it was found 42.88 mg/g extract. This flavonoid compound has properties that tend to be unstable, one way that can be do by formulating pegagan leaves into submicroparticle preparations. Submicroparticle preparations were made using emulsion solvent evaporation method, using 3 main ingredients including PLGA, PVA and ethanol extract of pegagan leaves. PLGA acts as a polymer that will coat the extract and PVA as a stabilizer. Variations concentration of PLGA used were 50 mg, 75 mg and 100 mg, while the concentration of PVA used was 40 mg and the extract concentration was 158 mg. Determination of the best formula is done by looking at the results of the percent efficiency of encapsulation obtained from the three formulas, 93.6809% formula 1, 85.3474% formula 2 and 88.7603% formula 3. The best formula results have a percent encapsulation efficiency value that is closest to 100%, so that formula 1 is obtained as the best formula. The particle size obtained in the best formulation was 288.1667 ± 3.4195 nm, the PDI was 0.371 ± 0.0045 and the zeta potential value was -10.6333 ± 0.1154 . Physical stability testing of the best formula obtained decrease in pH decrease by 0.54pH by 0.54 and obtained odorless, light green in color like moss and no sediment.

Key words : Ethanol extract of pegagan leaves, flavonoids, PLGA, PVA, Submicro Particle

Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel *Poly- (Lactic-Co-Glycolic Acid)* (PLGA) Pembawa Ekstrak Etanol Daun Pegagan (*Centella Asiatica* (L.) Urban) dengan Variasi Konsentrasi PLGA

**Rika Destiana
08061381722080**

ABSTRAK

Daun pegagan merupakan salah satu tanaman yang mengandung senyawa flavonoid dengan kadar yang cukup tinggi, berdasarkan penelitian yang dilakukan didapatkan sebesar 42,88mg/g ekstrak. Senyawa flavonoid ini memiliki sifat yang cenderung tidak stabil, salah satu cara yang dapat dilakukan yaitu dengan mengformulasikan daun pegagan menjadi sediaan submikro partikel. Sediaan submikro partikel dibuat dengan menggunakan metode *emulsion solvent evaporation*, dengan menggunakan 3 bahan utama yang meliputi PLGA, PVA dan ekstrak etanol daun pegagan. PLGA berperan sebagai polimer yang akan melapiskan ekstrak dan PVA sebagai stabilisator. Variasi konsentrasi PLGA yang digunakan yaitu 50 mg, 75 mg dan 100mg, sedangkan konsentrasi PVA yang digunakan sebanyak 40 mg dan konsentrasi ekstrak sebanyak 158 mg. Penentuan formula terbaik dilakukan dengan melihat hasil persen efisiensi enkapsulasi yang didapatkan dari ketiga formula yaitu 93,6809% formula 1, 85,3474% formula 2 dan 88,7603% formula 3. Hasil formula terbaik memiliki nilai persen efisiensi enkapsulasi yang paling mendekati 100%, sehingga didapatkan formula 1 sebagai formula terbaik. Ukuran partikel yang didapatkan pada formula terbaik yaitu sebesar $288,1667 \pm 3,4195$ nm, PDI sebesar $0,371 \pm 0,0045$ dan nilai zeta potensial $-10,6333 \pm 0,1154$. Pengujian stabilitas fisik formula terbaik didapatkan penurunan pH sebesar 0,54 dan didapatkan tidak berbau, berwarna hijau muda seperti lumut dan tidak ada endapan.

Kata kunci : Ekstrak etanol daun pegagan, Flavonoid, PLGA, PVA, Submikro Partikel

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO	vi
KATA PENGANTAR	vii
<i>ABSTRACT</i>	x
ABSTRAK	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Tanaman Pegagan (<i>Centela asiatica</i> (L.) Urban)	7
2.1.1 Taksonomi Pegagan (<i>Centela asiatica</i> (L.) Urban)	7
2.1.2 Deskripsi dan Morfologi Tanaman Pegagan	8
2.1.3 Kandungan Kimia	8
2.1.4 Manfaat Tanaman Pegagan untuk Kesehatan	9
2.2 Ekstraksi	10
2.3 Teknologi Partikel	12
2.4 Metode Penguapan Pelarut	13
2.5 Bahan Pembuat Submikro Partikel	14
2.5.1 <i>Poly-(Lactic-Co-Glycolic-Acid)</i> (PLGA)	14
2.5.2 <i>Polyvinyl Alcohol</i> (PVA)	16
2.6 Kuersetin.....	17
2.7 Karakterisasi Submikro Partikel.....	18
2.7.1 Penentuan Ukuran Partikel	19
2.7.2 Pengukuran Zeta Potensial	19

2.7.3	Persen Efisiensi Enkapsulasi(%EE).....	20
2.8	Spektrofotometri UV-Vis.....	20
2.9	Sonikasi.....	21
BAB III	METODOLOGI PENELITIAN	23
3.1	Waktu dan Tempat.....	23
3.2	Alat dan Bahan.....	23
3.2.1	Alat.....	23
3.2.2	Bahan	23
3.3	Pengambilan Daun Pegagan dan Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Pegagan	23
3.4	Uji Kualitatif Kandungan Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Pegagan	24
3.4.1	Pemeriksaan Flavonoid dan Fenolik	24
3.4.2	Pemeriksaan Alkaloid, Steroid dan Terpenoid	25
3.4.3	Pemeriksaan Saponin	25
3.4.4	Pemeriksaan Tanin	26
3.5	Uji Kuantitatif Kandungan Flavonoid	26
3.5.1	Pembuatan Larutan Induk Kuersetin	26
3.5.2	Penentuan Panjang Gelombang Maksimum dan Pembuatan Kurva Baku Kuersetin	26
3.5.3	Penetapan Kadar Flavonoid Total Ekstrak Etanol Daun Pegagan	27
3.6	Formula	28
3.6.1	Preparasi Bahan Pembuat Submikro Partikel	28
3.6.1.1	Preparasi PLGA	28
3.6.1.2	Preparasi PVA	28
3.6.1.3	Preparasi Dispersi Ekstrak Etanol Daun Pegagan	29
3.6.2	Pembuatan Submikro Partikel Ekstrak Etanol Daun Pegagan	29
3.7	Purifikasi Partikel dan Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE)	29
3.8	Ukuran Partikel, <i>Poly Dispersity Index</i> (PDI) dan Zeta Potensial	30
3.9	Uji Stabilitas Fisik Submikro Partikel	31
3.10	Analisis Data	31
3.10.1	Analisis Data Hasil PSA	31
3.10.2	Analisis Data Hasil Uji %EE	31
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	32
4.1	Hasil Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Pegagan	32
4.2	Hasil Uji Kualitatif Kandungan Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Pegagan .	33
4.2.1	Hasil Pemeriksaan Flavonoid dan Fenolik	34
4.2.2	Hasil Pemeriksaan Alkaloid, Steroid dan Terpenoid	35
4.2.3	Hasil Pemeriksaan Saponin	37
4.2.4	Hasil Pemeriksaan Tanin	38
4.3	Hasil Uji Kuantitatif Kandungan Flavonoid	38

4.3.1 Hasil Pembuatan Larutan Induk Kuersetin	39
4.3.2 Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum dan Pembuatan Kurva Baku Kuersetin	40
4.3.3 Hasil Penetapan Kadar Flavonoid Total Ekstrak Etanol Daun Pegagan	41
4.4 Formula	41
4.4.1 Hasil Preparasi Bahan Pembuat Submikro Partikel	41
4.4.2 Hasil Pembuatan Submikro Partikel Ekstrak Etanol Daun Pegagan	42
4.5 Hasil Purifikasi Partikel dan Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE)	44
4.6 Hasil Ukuran Partikel, <i>Poly Dispersity Index</i> (PDI) dan Zeta Potensial	46
4.7 Hasil Uji Stabilitas Fisik Submikro Partikel	49
4.8 Hasil Analisis Data Hasil Uji %EE	50
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	52
5.1 Kesimpulan	52
5.2 Saran	52
DAFTAR PUSTAKA	53
LAMPIRAN	58
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	80

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Formulasi Submikro Partikel PLGA-Ekstrak Daun Pegagan	28
Tabel 2. Hasil Uji Kualitatif Kandungan Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Pegagan	34
Tabel 3. Hasil Persen Efisiensi Enkapsulasi	46
Tabel 4. Hasil Pengukuran Ukuran Partikel Formula Terbaik	47
Tabel 5. Hasil Pengukuran PDI Formula Terbaik	48
Tabel 6. Hasil Pengukuran Zeta Potensial Formula Terbaik	48
Tabel 7. Uji Stabilitas Fisik Submikro Partikel	50

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Daun Pegagan	7
Gambar 2. Stuktur senyawa PLGA	15
Gambar 3. Struktur senyawa PVA	17
Gambar 4. Struktur senyawa kuersetin	18
Gambar 5. Reaksi flavonoid dengan HCl dan logam Mg	34
Gambar 6. Reaksi indentifikasi	35
Gambar 7. Reaksi uji mayer	36
Gambar 8. Reaksi uji wagner	36
Gambar 9. Reaksi uji dragendorff	36
Gambar 10. Reaksi terpenoid dengan perekasi Liebermann-burchard	37
Gambar 11. Reaksi hidrolisis saponin dalam air	38
Gambar 12. Reaksi antara tanin dan FeCl_3	38
Gambar 13. Proses emulsifikasi	43

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum	58
Lampiran 2. Skema Kerja Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Pegagan	59
Lampiran 3. Skema Kerja Preparasi Bahan	60
Lampiran 4. Skema Kerja Formulasi Submikro Partikel Ekstrak Etanol Daun Pegagan	61
Lampiran 5. Hasil Identifikasi Daun Pegagan	62
Lampiran 6. Perhitungan Persen Rendemen Ekstrak Etanol Daun Pegagan	63
Lampiran 7. Hasil Uji Kualitatif Kandungan Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Pegagan	64
Lampiran 8. Pengukuran Panjang Gelombang Maksimum Kuersetin	66
Lampiran 9. Hasil Absorbansi Larutan Standar dan Kurva Baku	67
Lampiran 10. Hasil Penetapan Kadar Flavonoid Total Ekstrak Etanol Daun Pegagan	69
Lampiran 11. Proses Pembuatan Sumikro Partikel	70
Lampiran 12. Hasil Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE)	71
Lampiran 13. Hasil Pengukuran Ukuran Partikel dan Zeta Potensial Formula Terbaik	73
Lampiran 14. Hasil Uji Stabilitas Fisik Submikro Partikel	79

DAFTAR SINGKATAN

ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
Cu	: Tembaga
CV	: <i>Coefficient of Variation</i>
DLS	: <i>Dynamic Light Scattering</i>
EE	: Efisiensi Enkapsulasi
HSD	: <i>Honest Significant Difference</i>
LSD	: <i>Least Significant Difference</i>
nm	: Nanometer
<i>p.a</i>	: <i>Pro Analysis</i>
PDI	: <i>Poly Dispersity Index</i>
pH	: <i>Potential Hydrogen</i>
PLGA	: <i>Poly-(Lactic-Co-Glycolic-Acid)</i>
PSA	: <i>Particle Size Analyzer</i>
PVA	: <i>Polyvinyl Alcohol</i>
P-Value	: <i>Probability Value</i>
RPM	: <i>Rotation per Minute</i>
SD	: Standar Deviasi
Sig	: Signifikansi
SPSS®	: <i>Statistical Package for the Social Science</i>
UV-Vis	: <i>Ultraviolet-Visible</i>
°C	: Derajat Celsius
µg	: Mikrogram
µm	: Mikrometer
%EE	: Persen Efisiensi Enkapsulasi

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pengembangan bentuk sediaan herbal sangat penting untuk meningkatkan pemanfaatan obat herbal salah satunya melalui pemanfaatan perkembangan teknologi farmasi yang hingga saat ini sudah menghasilkan bentuk sediaan mikro/nanosfer, mikro/nanoemulsi dan submikro/nano partikel. Mikro dan nanoemulsi merupakan suatu sistem dispersi yang terbuat dari dua jenis cairan yang tidak bercampur (fase air dan fase minyak). Ragelle *et al.*, 2012 di Perancis memformulasikan fisetin ke dalam nanoemulsi yang menunjukkan bahwa saat sediaan diberikan secara *intraperitoneal* memiliki bioavailabilitas fisetin meningkat 24 kali. Yi *et.al.*, 2013 di China yang mengekstraksi sterol dari tanaman *Flammulina velutipes* lalu dipisahkan dengan kromatografi cair. Sterol ini kemudian diformulasikan ke dalam suatu nanomisel dengan menggunakan polivinilpirolidon (PVP-K30). Hasilnya menunjukkan bahwa sterol nanomisel memberikan bioavailabilitas yang lebih baik dibandingkan sediaan komersial dengan pemberian secara oral pada tikus. Penelitian lain berupa submikro partikel juga dilakukan oleh Mardiyanto *et al.*, 2019 diketahui bahwa submikro patikel pembawa ekstrak *Pluchea indica* dapat meningkatkan aktivitas antibakteri.

Pengujian bioaktivitas ekstrak daun pegagan juga sudah dilaporkan hasil penelitiannya sebagai antioksidan, antibakteri, mengatasi gangguan pencernaan, serta sebagai antiflu dan batuk (Sutardi, 2016). Penelitian yang dilakukan oleh Rahayu *et al.*, 2020 didapatkan bahwa flavonoid yang ada didalam daun pegagan kadarnya cukup tinggi yaitu sebesar 105,28mg/g ekstrak. Sehingga, senyawa yang

akan diambil dari ekstrak etanol daun pegagan yaitu flavonoid. Flavonoid yang terkandung didalam daun pegagan meliputi kaemferol, kuersetin, glikosida (3-glukosilkuersetin dan 3-glukosilkaemferol), flavonoid O-glikosida dan C-glikosida. Jenis flavonoid yang akan diambil yaitu kuersetin, dimana kuersetin merupakan kandungan flavonoid yang paling dominan dibandingkan jenis flavonoid lainnya. Maka, standar yang akan digunakan dalam uji kuantitatif kandungan flavonoid ekstrak berupa kuersetin.

Khasiat yang diharapkan dari ekstrak etanol daun pegagan ini yaitu aktivitas antioksidan dan antihiperpigmentasi. Dimana, flavonoid (kuersetin yang diambil) memiliki kemampuan depigmentasi kulit dari flavonoid dengan cara menghambat secara langsung aktivitas tirosinase pada proses melanogenesis. Ikatan flavonoid dengan Cu serta efek antioksidannya dilaporkan bahwa memiliki peran dalam menghambat kerja enzim tirosinase (Citroreksoko *et al.*, 2019). Aktivitas tirosinase ini berada pada lapisan kulit terdalam (stratum basalis), agar sediaan mampu bepenetrasi dan menembus membran tersebut maka dibuat ke dalam sediaan submikro partikel dengan ukuran berkisar antara 200-500 nm. Ekstrak etanol daun pegagan juga memiliki sifat yang cenderung tidak stabil, sehingga hal ini menjadi salah satu faktor pendukung ekstrak etanol daun pegagan harus diformulasikan menjadi sediaan submikro.

Penelitian tugas akhir ini akan melakukan pembuatan submikro partikel *poly lactic-co-glycolic acid* (PLGA) pembawa ekstrak etanol daun pegagan dengan metode *emulsion solvent evaporation*. Prinsip dari metode ini yaitu dengan mengemulsikan PLGA yang terlarut dalam etil asetat ke dalam larutan

stabilizer yaitu polyvinyl alcohol (PVA). Pelarut etil asetat kemudian berdifusi ke dalam larutan PVA dan kemudian akan menguap. Keunggulan metode ini dibandingkan dengan metode lainnya yaitu reproduksibilitas bagus, waktu pembuatan tidak lama dan alat yang digunakan mudah (Tiwari *et al.*, 2011).

Penggunaan PLGA dalam formula berperan sebagai polimer yang akan melapisi dan melindungi ekstrak dari pengaruh lingkungan. Mekanisme PLGA dalam melapisi ekstrak yaitu dengan cara mengikat ekstrak dengan gugus fungsi dari PLGA, sehingga terbentuk *nanospheric* yang berukuran submikro partikel. Setiap *nanospheric* ini memiliki kandungan zat aktif ekstrak yang telah dilapisi oleh PLGA sehingga ekstrak memiliki kestabilan yang baik (Prasetyo, 2017).

Penggunaan PVA dalam formula bertindak sebagai stabilitor sediaan submikro. Hal ini dikarenakan PVA mempunyai sifat adesif (perekat), selain itu PVA akan teradsorpsi di bagian atas permukaan submikro partikel yang akan menghasilkan lapisan film pelindung. Lapisan film PVA ini mempunyai sifat adesif yang berfungsi untuk menstabilkan bahan yang mempunyai indeks polaritas rendah. Penambahan PVA mempunyai peran lain untuk mengontrol ukuran submikro partikel, dengan penambahan konsentrasi PVA sebagai stabilitor dapat mengontrol ukuran submikropartikel apabila berada pada kondisi konsentrasi optimum.

Kombinasi antara PLGA dan PVA dikarenakan PVA mampu berikatan dengan PLGA melalui ikatan hidrofobik dan gugus OH dari PVA yang akan berada diluar permukaan partikel PLGA-PVA (Takeuchi *et al.*, 1999). Pembuatan sediaan submikro ini didasarkan pada ketidakstabilan ekstrak etanol daun pegagan

sehingga dengan adanya pelapisan menggunakan PLGA-PVA akan melindungi dan menstabilkan serta meningkatkan khasiat ekstrak tersebut. Selain itu, pembuatan submikro ini akan dilanjutkan ke tahap pembuatan gel dan akan diamati ada tidaknya peningkatan efektivitas / khasiat dari ekstrak sesudah dan sebelum dijadikan sediaan submikro.

Penelitian ini akan dilakukan dengan menggunakan 3 formula dengan variasi konsentrasi PLGA. Konsentrasi PLGA yang digunakan sebanyak 50 mg untuk formula 1, 75 mg untuk formula 2 dan 100 mg untuk formula 3. Konsentrasi

ekstrak etanol daun pegagan digunakan sebanyak 158 mg yang didapatkan didalam jurnal (Rahayu *et al.*, 2020) sedangkan konsentrasi PVA digunakan sebanyak 40 mg (Tanjung, 2020). Sehingga pada penelitian ini akan divariasikan penggunaan PLGA bertujuan untuk membandingkan hasil yang didapatkan oleh Tanjung pada tahun 2020.

Penentuan formula terbaik ini dapat dilakukan dengan cara penentuan persen efisiensi enkapsulasi (%EE) dari tiap sediaan submikro partikel yang di formulasikan. Formula terbaik yang kemudian didapatkan akan dilakukan analisis lebih lanjut yaitu analisis ukuran partikel, pengukuran zeta potensial, *poly dispersity index* (PDI) dan evaluasi yang berupa pengamatan stabilitas fisik nanopartikel dengan menggunakan alat PSA yang dilihat melalui hasil pengujian dari PDI. Keberhasilan dari proses enkapsulasi partikel dapat diketahui dengan menghitung nilai persen efisiensi enkapsulasi (%EE).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang diuraikan di atas maka didapatkan beberapa rumusan masalah yaitu sebagai berikut:

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi *poly lactic-co-glycolic acid* (PLGA) terhadap persen efisiensi enkapsulasi (%EE) submikro partikel ekstrak daun pegagan (*Centela asiatica* (L.)Urban)?
2. Bagaimana ukuran partikel, PDI, dan zeta potensial formula terbaik submikro partikel ekstrak daun pegagan (*Centela asiatica* (L.)Urban)?
3. Bagaimana hasil dari uji stabilitas fisik yang didapatkan dari formula terbaik?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan yang ingin dicapai dalam penelitian ini yaitu:

1. Mengetahui pengaruh variasi konsentrasi *poly lactic-co-glycolic acid* PLGA terhadap persen efisiensi enkapsulasi (%EE) submikro partikel ekstrak daun pegagan (*Centela asiatica* (L.)Urban).
2. Mengetahui ukuran partikel, PDI, dan zeta potensial formula terbaik submikro partikel ekstrak daun pegagan (*Centela asiatica* (L.)Urban).
3. Mengetahui hasil uji stabilitas fisik dari formula terbaik.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian kali ini diharapkan bisa menjadi referensi untuk penelitian-penelitian selanjutnya. Hasil dari penelitian ini pula diharapkan dapat memberikan informasi yang bisa dipergunakan dalam penelitian selanjutnya tentang preparasi dan karakterisasi submikro partikel ekstrak daun pegagan (*Centela asiatica* (L.)Urban) menggunakan konsentrasi PLGA, dimana pada penelitian ini akan

dihasilkan satu formulasi submikro partikel yang terbaik diantara ketiga variasi konsentrasi PLGA.

DAFTAR PUSTAKA

- Agoes, G, 2007, *Teknologi Bahan Alam*, ITB Press Bandung, Bandung, Indonesia.
- Akgedik, R., Aytakin, I., Kurt, A.B. & Eren, D.C. 2016, Recurrent Pneumonia Due to Olive Aspiration in a Healty Adult, *The Clinical Respiratory Journal*, **10** : 809-10.
- Anindya, A.L. 2018, *Particle size analyser*. Beberapa Penggunaan Instrumen Hamburan Cahaya, *Seminar Nasional Instrumentasin Kontrol dan Otomasi (SNIKO)*.
- Berial, M.A. 2016, Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel Poly (Lactic co-glycolic acid) pembawa Dekametason dengan Stabilizer Polyvinyl Alcohol, *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- Bermawie, N., S. Purwiyanti, dan Mardiana. 2008. Keragaan sifat morfologi, hasil, dan mutu plasma nutfah pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban). *Bul. Penel. Tan. Rempah dan Obat XIX* (1): 1–18.
- Chaidir, Z., Nurakbari, D., Marniati, S. & Rahadian, Z. 2018, Optimization of *Spirulina Platensis* Culture for Antioxidant Production, *Der Pharmacia Lettre*, **8(15)** :73-78.
- Chang, K.C & Xu, B.J. 2002, A Comparative Study on Phenolic Profiles and Antioxidant Activities Of Legumes As Affected by Extraction Solvent, *Journal Food*, **72(2)**: 159 – 166.
- Citroeksoko, P., Devi, R & Fiona, R.S. 2019. Uji aktivitas penghambatan enzim tirosinase serta uji iritasi sediaan masker peel-off ekstrak etanol daun sukun (*Artocarpus altilis* F), *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Sekolah Tinggi Teknologi Industri dan Farmasi Bogor, Indonesia.
- Dapertemen Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. 2000, *Parameter Standarisasi Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*, Dapertemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Garcia-Vaquero, M., Rajauria, G., O'Doherty, J.V & Sweeney, T. 2017, Polysaccharides from macrolgae : Recent Advances, Innovative Technologies and Challenges in Extraktion and Purification, *Food research internasional* **99**:1011-20.
- Golmohamadi, A., Möller, G., Powers, J. & Nindo, C. 2013, Effect of Ultrasound Frequency on Antioxidant Activity, Total Phenolic and Anthocyanin Content of Red Raspberry Puree, *Ultrasonics sonochemistry*, **20**:1316-23.

- Hapsari, W.S., Rohmayanti Fitriana. Y. & Missya, P.K.P. 2017, Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Herba Pegagan dan Analisa Rendemen, *The 6th University Research Colloquium*, ISSN 2407-9189.
- Husni, P. 2018, Potensi Polimer *Poly-Lactic-co-Glicolyc Acid* untuk Terapi Kanker dan Perkembangan Uji Kliniknya, *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*, Vol. 7, No. 1, 59-68.
- Illing, I, Wulan, S & Erfiana. 2017, Uji Fitokimia Ekstrak Buah Degen, *Jurnal Dinamika*, Vol. 08. No. 1.
- Januwati, M. & Yusron. 2004, Standar Operasional : Budidaya Pegagan, Lidah Buaya, Sambiloto dan Kumis Kucing. Circular, *Balai Penelitian Tanaman Rempah dan Obat*, No. 9.
- Kinghorn, A.D. & Jones, W.P. 2006, *Extraction of Plant Secondary Metabolites*. In: Sharker, S.D. Latif Z., Gray A.L, eds. *Natural Product Isolation*. 2nd edition, Humana Press, New Jersey.
- Lotulung, P.D.N., Sri, H., Teni, E., Tri, Y., Nina, A. & Yjandrawati. 2015, Standarisasi Ekstrak Pegagan, *Centlla asiatica* sebagai Obat Herbal Terstandar Hepatoprotektor, *JKTI*, Vol. 17, No. 2 : 185-193.
- Maatta, J., Kautiainen, H., Leinonen, V., Niinimaki, J. & Jarvenpaa, S. 2014, Association of Modic Changes with Health-Related Quality of Life Among Patients Referred to Spine Surgery, *Scandinavian journal of pain*, 5:36-40.
- Mardiyanto, Herlina, Fithri, N.A. & Rahmi, Y., 2019, Formulasi dan Evaluasi Sediaan Submikro Partikel Gelasi-Ionik Pembawa Ekstrak Daun *Pluchea indica* sebagai Antibakteri pada Kulit Tikus Putih Jantan Galur Wistart, *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 6(1) : 171-179.
- Mardiyanto. 2013, Investigation of Nanoparticulate Formulation Intended for Caffeine Delivery into Hair Follicle, *Dissertation*, Dr. rer. Nat., Dapertement of Pharmacy, Faculty of Science, Saarland University, Saarbruecken, Germany.
- Marliana, S.D., Suryanti S & Suyono. 2005, Skrining Fitokimia dan Analisis Kromatografi Lapis Tipis Komponen Kimia Buah Labu Siam (*Sechium edule* Jacq. Swartz) dalam Ekstrak Etanol, *Biofarmasi*, 3(1). Pp. 26-31.
- Martinho N. 2011, Recent Advances in Drug Delivery Systems. *J Biomater Nanobiotechnology*, 2(5):510–26.
- Mohanraj, V.J. & Chen, Y. 2006, Nanoparticles, *Review Trop J Pharm Res*, 5:561-73.
- Ochekpe, N.A., Olorunfemi, P.O. & Ngwuluka, N.C. 2009, Review Article :

- Nanotechnology and Drugs Delivery, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, **8 (3)** : 265-274.
- Pal, S.L., Jana, U., Manna, P.K., Mohanta, G.P. & Manavalan, R. 2011, Nanoparticle : An Overview of Preparation and Characterization, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, **6** : 228-234.
- Peshkovsky, A.S., Peshkovsky, S.L. & Bystryak, S. 2013, Scalable High-Power Ultrasonic Technology for the Production of Translucent Nanoemulsions, *Chem. Eng. Process*, **69**:77-82.
- Prasetyo, Y.A., Husni, P. & Mita, S.R. 2017, *Long-Circulating* Nanopartikel Menggunakan Polimer PLGA (Poly-Lactic-co-Glicolyc Acid) dan Poloxamer, *Farmaka*, Vol. 15 No. 1.
- Pratita, A.T.R. 2017, Skrining Fitokimia dan Analisis Kromatografi Lapis Tipis Senyawa Alkaloid dari Berbagai Ekstrak Kopi Robusta (*Coffea canephora*), *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada*, Volume 17, Nomor 2.
- Rachmawati, H., Reker-Sit, C., Hooge, M.N.L., Loenan-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.
- Ragelle, H., Crauste-Manciet, S., Seguin, J., Brossard, D., Scherman, D., Arnaud, P. & Chabot, G.G. smith. 2012, Nanoemulsion Formulation of Fisetin Improves Bioavailability and Antitumour Activity in Mice, *International Journal of Pharmaceutics*, **427** : 452-459.
- Rahadian, Zainul, A.A., Hermansyah, Aziz., Syukri, Arief., Syukri, Edison & Munaf. 2015. Design of Photovoltaic Cell with Copper Oxide Electrode by using Indoor Lights. *Research Journal of Pharmaceutical Biological and Chemical Science* **6**:353-61.
- Rahayu, N.K.T., Permana, I.D.G.M. & Puspawati, G.A.K.D. 2020, Pengaruh Waktu Maserasi terhadap Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Pegagan, *Jurnal Itepa*, 482-489.
- Reis, C.P., Neufeld, R.J., Ribeiro, A.J. & Veiga, F. 2006, Nanoencapsulation methods for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, **2(1)**: 8 – 21.
- Robinson, T. 1995, Kandungan Organik Tumbuhan Tingkat Tinggi, ITB, Bandung.
- Roobab, U.A.R., Madni, G.M. & Bekhit, A.E.D. 2018, The Impact of Nonthermal Techmologies on the microbiological quality of juices: A

- review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 1-21.
- Sangi, M., Runtuwene, M.R.J., Simbala, H.E.I. & Makang, V.M.A. 2008, Analisis Fitokimia Tumbuhan Obat di Kabupaten Minahasa Utara, *Chemistry Progress*, 47-53.
- Sarker, S.D., Latif, Z. & Gray A.I. 2006, *Nat-ural Products Isolation*, Humana Press, New Jersey.
- Savitry, P.E. & Wathoni, N. 2018, Artikel Tinjauan : Karakterisasi Efisiensi Penjerapan pada Nanopartikel Natrium Diklofenak dalam Sediaan Topikal, *Farmaka*, Vol. 16 No. 2.
- Setiabudi, D.S. & Tukiran. 2017, Uji skrining fitokimia ekstrak methanol kulit batang tumbuhan klampok watu (*Szygium litorale*), *Journal of Chemistry*, **6(3)**: 157.
- Suhartati, Tati. 2017, *Dasar-dasar Spektrofotometri UV-Vis dan Spektrometri Massa untuk Penentuan Struktur Senyawa Organik*, Aura, Bandar Lampung Indonesia.
- Sulaksono, F.B & Syamsudin, A.B. 2012, Koreksi Kadar Flavonoid dan Toksisitas dalam Ekstrak Tempuyung (*Sonchus arvensis*) dan Pegagan (*Centella asiatica*), *Jurnal Konversi*, Vol. 1 No. 2.
- Suslick, K.S. 1990, Sonochemistry, *Science*, **247**:1439.
- Sutardi. 2008, Kajian Waktu Panen dan Pemupukan Fosfor Terhadap Pertumbuhan dan Produksi Asiatikosida Tanaman Pegagan (*Centella asiatica* L. Urban) di Dataran Tinggi, *Tesis Program Studi Agronomi*.
- Sutardi. 2016, Kandungan Bahan Aktif Tanaman Pegagan dan Khasiatnya untuk Meningkatkan Sistem Imun Tubuh, *Jurnal Litbang Pertanian*, Vol. 35 No. 3 : 121-130.
- Syarif, P., Suryotomo & B., Soeprapto, H. 2015, Diskripsi dan Manfaat Tanaman Obat di Pedesaan sebagai Upaya Pemberdayaan Apotek Hidup, *Studi Kasus di Kecamatan Wonokerto*, Universitas Perkalongan.
- 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.
- Tandi, J., Bella, M., Anita, P & Agustinus, W. 2020, Analisis Kualitatif dan Kuantitatif Metabolit Sekunder Esktrak Etanol Buah Okra (*Abelmoschus*

- esculentus* L. Moench) dengan Metode Spektrofotometri UV-Vis, *Jurnal Riset Kimia*, 6(1), 74-80.
- Tanjung, R.G. 2020, Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel *Poly-(Lactic- Co-Glycolic Acid)* Pembawa Ekstrak Daun Pegagan (*Centella Asiatica* (L.) Urban) Dengan Variasi Konsentrasi *Polyvinyl Alcohol*, *Skripsi*, S. Farm., Progra Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Tiwari, S. & Verma, P 2011, Microencapsulation Technique by Solvent Evaporation Method, *International Journal of Pharmacy Life Sciences*, 2 (3) : 617–619.
- Tuncay, M., Calis, S., Kas, H.S., Ercan, M.T., Peksoy. & Hincal, A.A. 2000, Diclofenac Sodium Incorporated PLGA (50:50) Microspheres : Formulation Considerations and in Vitro / in Vivo Evaluation, *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 195 : 179-188.
- Voight, R. 1995, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, Diterjemahkan oleh Soedani Noerono Soewandi, Apt., Universitas Gajah Mada press, Yogyakarta, Indonesia.
- Wathoni, N., Haerani, A., Yuniarsih, N. & Haryanti, R. 2018, A Review on Herbal Cosmetics in Indonesia, *International Journal of Applied Pharmaceutics*, Vol. 10 : 13-16.
- Wilson, I.D. 2000, *Encyclopedia of Separation Science*, Academic-Press, New York.
- Yi, C., Sun, C., Tong, S., Cao, X., Feng, Y., Firempong, C.K., Jiang, X., Xu, X. & Yu, J. 2013, Cytotoxic Effect of Novel *Flammulina velutipes* Sterols and Its Oral Bioavailability via Mixed Micellar Nanoformulation, *International Journal of Pharmaceutics*, 448 : 44-50.
- Zainul, R., Alif, A., Aziz, H., Arief, S., Syukri & Yasthopi, A. 2015, Photoelectrosplitting Water for Hydrogen Production Using Illumination with Indoor Lights. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* 7:57-67.