

**PREPARASI DAN KARAKTERISASI NANOPARTIKEL
KITOSAN-NATRIUM ALGINAT PEMBAWA GRISEOFULVIN
MENGUNAKAN METODE GELASI IONIK DENGAN
VARIASI CaCl_2 SEBAGAI SAMBUNG SILANG**

SKRIPSI

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



Oleh:

ERICK AGUNG WIBOWO

08121006049

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

2017

**PREPARASI DAN KARAKTERISASI NANOPARTIKEL
KITOSAN-NATRIUM ALGINAT PEMBAWA GRISEOFULVIN
MENGUNAKAN METODE GELASI IONIK DENGAN
VARIASI CaCl_2 SEBAGAI SAMBUNG SILANG**

SKRIPSI

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



Oleh:

ERICK AGUNG WIBOWO

08121006049

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

2017

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah : PREPARASI DAN KARAKTERISASI
NANOPARTIKEL KITOSAN-NATRIUM
ALGINAT PEMBAWA GRISEOFULVIN
MENGUNAKAN METODE GELASI IONIK
DENGAN VARIASI CaCl_2 SEBAGAI SAMBUNG
SILANG

Nama Mahasiswa : ERICK AGUNG WIBOWO


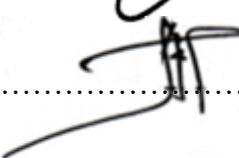
NIM : 08121006049

Program Studi : FARMASI

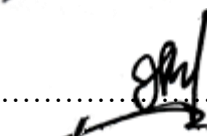

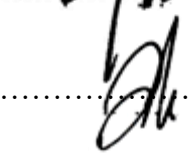
Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Sriwijaya pada tanggal 2 Juni 2017 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 18 Juli 2017

Pembimbing :

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

Pembahas :

1. Herlina, M.Kes., Apt. (.....) 
NIP. 197107031998022001
2. Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt. (.....) 
NIP. 198803252015042002
3. Yosua Maranatha Sihotang, M.Si., Apt. (.....) 
NIPUS. 199009152016011201

Mengetahui
Ketua Program Studi Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI

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

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : PREPARASI DAN KARAKTERISASI
NANOPARTIKEL KITOSAN-NATRIUM
ALGINAT PEMBAWA GRISEOFULVIN
MENGUNAKAN METODE GELASI IONIK
DENGAN VARIASI CaCl_2 SEBAGAI SAMBUNG
SILANG

Nama Mahasiswa : ERICK AGUNG WIBOWO


NIM : 08121006049

Program Studi : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 26 Juli 2017 dan telah diperbaiki, diperiksa, serta disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 27 Juli 2017


Ketua :

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

anggota :

1. Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt. (.....)
NIP. 195810261987032002

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

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

4. Indah Solihah, M.Sc., Apt. (.....)
NIPUS. 198803082014082201

Mengetahui
Ketua Program Studi Farmasi
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
UNSRI


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



HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Erick Agung Wibowo

NIM : 08121006049

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, Juli 2017

Penulis,



Erick Agung Wibowo

NIM. 08121006049

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

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

Nama Mahasiswa : Erick Agung Wibowo
NIM : 08121006049
Fakultas/Program Studi : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif” (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Preparasi dan Karakterisasi Nanopartikel Kitosan-Natrium Alginat Pembawa Griseofulvin menggunakan Metode Gelasi Ionik dengan Variasi CaCl_2 sebagai Sambung Silang” 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, Juli 2017
Penulis,



Erick Agung Wibowo
NIM. 08121006049

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

*Skripsi ini saya persembahkan untuk Keluarga terkasih,
para sahabat, serta para penuntut ilmu.*

Hai orang-orang beriman apabila dikatakan kepadamu: "Berlapang-lapanglah dalam majlis", maka lapangkanlah niscaya Allah akan memberi kelapangan untukmu. Dan apabila dikatakan: "Berdirilah kamu", maka berdirilah, niscaya Allah akan meninggikan orang-orang yang beriman di antaramu dan orang-orang yang diberi ilmu pengetahuan beberapa derajat. Dan Allah Maha Mengetahui apa yang kamu kerjakan (Q.S Al-Mujadilah: 11).

Motto:

“Barang siapa yang menghendaki kehidupan dunia maka wajib baginya memiliki ilmu, dan barang siapa yang menghendaki kehidupan akherat maka wajib baginya memiliki ilmu, dan barang siapa yang menghendaki keduanya maka wajib baginya memiliki ilmu”

-HR. Bukhori dan Muslim

”Stay Positive Bro. Life is Good”

KATA PENGANTAR

Puji syukur terhadap Allah Subhanahu wa Ta'ala karena berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Preparasi dan Karakterisasi Nanopartikel Kitosan-Natrium Alginat Pembawa Griseofulvin Menggunakan Metode Gelasi Ionik dengan Variasi CaCl_2 Sebagai Sambung Silang”. Shalawat beserta salam senantiasa tercurahkan kepada Nabi besar Muhammad Shallallahu 'alaihi Wasallam. Skripsi ini disusun untuk melengkapi salah satu syarat agar penulis berhak menyandang gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) dari Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Penelitian dan penyusunan skripsi dapat terselesaikan dengan baik dan lancar karena adanya bantuan, bimbingan, dan doa dari berbagai pihak. Oleh karena itu dengan rasa syukur penulis menyampaikan ucapan terimakasih kepada:

1. Papa (Ir. Jon Eka Putra) dan Ibu (Farida Suryaningsih) atas segala cinta, kasih sayang, motivasi, dan dukungan yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulis mampu menyelesaikan perkuliahan dan skripsi ini dengan baik.
2. Rektor Universitas Sriwijaya, Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Ketua Program Studi Farmasi yang telah memberikan sarana dan prasarana yang menunjang penulis dalam menyelesaikan penelitian dan skripsi.
3. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt., selaku dosen pembimbing pertama yang telah memberikan ilmu, semangat, motivasi, kepercayaan, doa, saran, dan nasihat kepada penulis selama penelitian hingga penyusunan skripsi ini selesai.
4. 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 Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt., selaku dosen pembimbing akademik atas semua dukungan dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi selesai.
6. Ibu Herlina, M.Kes., Apt., Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt., Nikita Surya Dharma, M. Farm., Apt., dan Bapak Yosua Maranatha Sitohang, M.Si.,

Apt., selaku dosen penguji dan pembahas atas masukan dan saran yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi ini.

7. Seluruh dosen Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, atas semua ilmu, saran, dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini selesai.
8. Seluruh staf dan analis laboratorium Program Studi Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan sehingga penulis dapat menyelesaikan studi dengan lancar.
9. Teman satu tim bimbingan dan penelitian Ahmad Faiz Taimiyah, Indra Wijaya, Muhammad Fithri dan Thio Hasbullah atas segala kesabaran, bantuan, saran, perjuangan, dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis dari awal pengerjaan proposal, penelitian, seminar hasil, hingga penyusunan skripsi ini selesai.
10. Bapak Bambang dan Bapak Yandi, Fahmi, Beni, Suci, Cita, Mas Hartanto, dan Mas Angga, Program Studi Farmasi, Universitas Islam Indonesia atas semua bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama proses penelitian.
11. Pembimbing “ketiga” Randi Hermawan, dan Randi Nopyasin Arganata atas segala bantuan, masukan, dukungan, dan saran yang telah diberikan kepada penulis hingga penyusunan skripsi ini selesai.
12. Muhammad Rizky dan Efri Pabella Putri yang membantu dan menyiapkan segala keperluan seminar.
13. Teman-teman seperjuangan Fadilah S, Putri W, Amik, Idan, Chay, Hanum, Ola, Adila, M. Nuryadin, Imam, Kak Kiki, Anton serta teman-teman FARMASI UNSRI 2012, terima kasih atas segala dukungan, semangat, motivasi, suka, dan duka yang telah kita lewati bersama selama hampir 5 tahun ini, semoga kita dipertemukan kembali dalam kesuksesan di masa depan.
14. Teman-teman Kosan (Kak Amriansyah Ahmad, Akhirul Akbar, Budi Santoso, Arief Akbar, Yuk Maria) dan *Bhineka Tunggal Ika* (BTI) yang memberikan dukungan kepada penulis.

15. Seluruh adik dan kakak tingkat penulis di Program Studi Farmasi, atas semua dukungan dan semangat yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian, dan penyusunan skripsi hingga selesai.
16. 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, Juli 2017
Penulis,



Erick Agung Wibowo
NIM. 08121006049

Preparation and Characterization of Nanoparticles Chitosan and Sodium Alginate Loading Griseofulvin with CaCl₂ Variation as Cross Linked

Erick Agung Wibowo
08121006049

ABSTRACT

Chitosan is a cationic natural polymers. Cationic properties make chitosan can interact with anionic compounds via cross-linked bond and from particles in nano size. Nanoparticles component were consisted of griseofulvin, chitosan, sodium alginate, and CaCl₂ using CaCl₂ with concentrations of 20, 40, and 100 μL. Three formulas consecutively generate encapsulation efficiency percentage (%EE) of $86.523 \pm 0.339\%$; $88.775 \pm 0.340\%$; and $83.415 \pm 0.206\%$. The result of nanoparticles characterization such as diameter and particles distribution (Poly Dispersity Index/PDI) and potential zeta using Particle Size Analyzer (PSA) were 14.3 nm; 0.191; and +13.9 mV. PDI value obtained by manual calculation was 0.150. 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 chitosan-griseofulvin nanoparticles was $6.415 \pm 0.060\%$, compared with pure griseofulvin solution with diffusion percentage of $3.999 \pm 0.051\%$. Containing nanoparticles griseofulvin highest diffusion compared with pure griseofulvin.

Keyword(s): Griseofulvin, Nanoparticles, CaCl₂, Chitosan, Sodium Alginate

Preparasi dan Karakterisasi Nanopartikel Kitosan-Natrium Alginat Pembawa Griseofulvin dengan Variasi CaCl_2 sebagai Sambung Silang

Erick Agung Wibowo
08121006049

ABSTRAK

Kitosan merupakan polimer alam yang bersifat kationik. Sifat kationik tersebut membuat kitosan dapat berinteraksi dengan senyawa anionik melalui ikatan taut silang dan membentuk partikel dalam ukuran nano. Komponen nanopartikel terdiri dari griseofulvin, kitosan, natrium alginat, dan CaCl_2 menggunakan variasi CaCl_2 sebesar $20\mu\text{L}$, $40\mu\text{L}$ dan $100\mu\text{L}$. Ketiga formula menghasilkan persen *encapsulation efficiency* (EE) masing-masing sebesar $86,523 \pm 0,339\%$; $88,775 \pm 0,340\%$; dan $83,415 \pm 0,206\%$. Hasil karakterisasi nanopartikel seperti diameter dan distribusi partikel (*Poly Dispersity Index/PDI*), serta zeta potensial menggunakan alat *particle size analyzer* (PSA) pada formula optimum adalah $14,3 \text{ nm}$; $0,191$; dan $+13,9 \text{ mV}$. Nilai PDI yang didapat berdasarkan perhitungan manual sebesar $0,150$. Permeabilitas partikel diamati melalui pengujian difusi secara *in vitro* menggunakan sel difusi Franz. Hasil uji difusi selama 24 jam menunjukkan persen terdifusi yang lebih tinggi pada nanopartikel kitosan-griseofulvin sebesar $6,415 \pm 0,060\%$, dibandingkan dengan larutan griseofulvin murni dengan nilai persen terdifusi sebesar $3,999 \pm 0,051\%$. Nanopartikel yang mengandung griseofulvin memiliki laju difusi yang lebih cepat dibandingkan griseofulvin murni.

Kata kunci: Griseofulvin, Nanopartikel, CaCl_2 , Kitosan, Natrium Alginat

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	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 Perumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Teknologi Partikel	6
2.2 Sistem Penghantaran Obat Nanopartikel Secara Topikal.....	7
2.2.1 Struktur dan Fungsi Kulit	7
2.2.2 Mekanisme Pelepasan Obat dari Nanopartikel.....	9
2.3 Bahan Pembuat Nanopartikel Griseofulvin.....	9
2.3.1 Kitosan.....	10
2.3.2 Natrium Alginat.....	11
2.3.3 Kalsium Klorida	12
2.3.4 Griseofulvin.....	14
2.3.4.1 Sifat Fisika dan Kimia Griseofulvin.....	14
2.3.4.2 Farmakodinamik Griseofulvin.....	15
2.3.4.3 Farmakokinetik Griseofulvin.....	16
2.4 Metode Gelasi Ionik	17
2.5 Karakterisasi Nanopartikel	18
2.5.1 Morfologi Partikel	18
2.5.2 Diameter, Distribusi Ukuran Partikel, dan Nilai Zeta Potensial.....	20
2.5.3 Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE)	23
2.5.4 Kulit Tikus.....	24
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	27
3.1 Waktu dan Tempat	27

3.2	Alat dan Bahan	27
3.2.1	Alat.....	27
3.2.2	Bahan.....	28
3.3	Preparasi Bahan	28
3.3.1	Preparasi Kitosan	28
3.3.2	Preparasi Natrium Alginat.....	28
3.3.3	Preparasi Kalsium Klorida	29
3.3.4	Preparasi Dispersi Griseofulvin	29
3.4	Formula	29
3.5	Pembuatan Nanopartikel Griseofulvin.....	30
3.6	Purifikasi dan Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE)	30
3.7	Evaluasi dan Karakterisasi Partikel	31
3.7.1	Penentuan Sifat Fisika Partikel.....	31
3.7.2	Pengamatan Morfologi Partikel.....	32
3.8	Uji Difusi Secara <i>In Vitro</i>	32
3.8.1	Pembuatan Dapar Fosfat pH 5,4.....	32
3.8.2	Pembuatan Kurva Kalibrasi.....	33
3.8.3	Preparasi Kulit Tikus	33
3.8.4	Uji Penetrasi Menggunakan Kulit Tikus	33
3.9	Analisis Data	34
3.9.1	Penafsiran Data Hasil TEM dan PSA.....	34
3.9.2	Penafsiran Data Hasil Uji Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE)	34
3.9.3	Penafsiran Hasil Uji Penetrasi	35
BAB IV PEMBAHASAN.....		36
4.1	Preparasi Bahan	36
4.2	Pembuatan Nanopartikel Griseofulvin.....	37
4.3	Evaluasi dan Karakterisasi Nanopartikel Kitosan-Griseofulvin	38
4.3.1	Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE).....	39
4.3.2	Analisis Diameter, Distribusi Ukuran, dan Zeta Partikel Nanopartikel Griseofulvin.....	42
4.3.3	Penentuan Morfologi Nanopartikel Griseofulvin.....	44
4.4	Uji Penetrasi Nanopartikel Griseofulvin secara <i>In Vitro</i>	47
4.4.1	Pembuatan Kurva Kalibrasi dengan Dapar Fosfat pH 5,4 ..	48
4.4.2	Uji Penetrasi Griseofulvin	48
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....		53
5.1	Kesimpulan	53
5.2	Saran.....	53
DAFTAR PUSTAKA		55
LAMPIRAN.....		61
DAFTAR RIWAYAT HIDUP		96

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Formula nanopartikel griseofulvin.....	29
Tabel 2. Hasil pengukuran partikel	43
Tabel 3. Rata-rata hasil perhitungan %terdifusi.....	49
Tabel 4. Perhitungan diameter partikel formula 1	76
Tabel 5. Perhitungan diameter partikel formula 2	77
Tabel 6. Perhitungan diameter partikel formula 3	78

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Jalur nanopartikel berpenetrasi melalui kulit	8
Gambar 2. Struktur kimia kitosan	11
Gambar 3. Struktur kimia natrium alginat	12
Gambar 4. Struktur kimia kalsium klorida.....	13
Gambar 5. Ilustrasi ikatan antara kitosan, alginat, dan CaCl_2	13
Gambar 6. Struktur kimia griseofulvin	15
Gambar 7. Prinsip kerja TEM	19
Gambar 8. Prinsip kerja PSA	23
Gambar 9. Ilustrasi pelepasan nanopartikel pada kulit	25
Gambar 10. Sel difusi Franz	26
Gambar 11. Hasil uji morfologi partikel kitosan-griseofulvin formula optimum menggunakan TEM (a) dan ImageJ [®] (b).....	46
Gambar 12. Grafik distribusi ukuran partikel TEM	47
Gambar 13. Grafik perbandingan persen terdifusi nanopartikel kitosan-griseofulvin dengan larutan murni griseofulvin	51
Gambar 14. Panjang gelombang maksimum (a) dan puncak gelombang maksimum (b) dalam dapar fosfat pH 5,4	67
Gambar 15. Panjang gelombang maksimum griseofulvin dalam pelarut etanol 96%	68
Gambar 16. Kurva kalibrasi persen EE griseofulvin	69
Gambar 17. Pemilihan partikel kitosan-griseofulvin hasil olah ImageJ [®]	83
Gambar 18. Grafik distribusi ukuran partikel TEM	84
Gambar 19. Kurva kalibrasi pengujian penetrasi <i>in vitro</i> griseofulvin	85
Gambar 20. Grafik rata-rata persen terdifusi nanopartikel kitosan-griseofulvin terhadap waktu.....	86
Gambar 21. Grafik rata-rata persen terdifusi larutan murni griseofulvin terhadap waktu	87

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum	61
Lampiran 2. <i>Certificate of Analysis</i> Griseofulvin	62
Lampiran 3. <i>Certificate of Analysis</i> Kitosan	64
Lampiran 4. <i>Certificate of Analysis</i> Natrium Alginat	65
Lampiran 5. Nanopartikel Kitosan-Griseofulvin	66
Lampiran 6. Pengukuran Panjang Gelombang Maksimum Griseofulvin	67
Lampiran 7. Kurva Kalibrasi Persen EE Griseofulvin.....	69
Lampiran 8. Persen EE Nanopartikel Griseofulvin	70
Lampiran 9. Sertifikat Pengujian Nanopartikel Griseofulvin	71
Lampiran 10. Sertifikat Ukuran dan PDI Formula 1	73
Lampiran 11. Sertifikat Ukuran dan PDI Formula 2	74
Lampiran 12. Sertifikat Ukuran dan PDI Formula 3	75
Lampiran 13. Pengukuran Diameter dengan PSA Formula 1.....	76
Lampiran 14. Pengukuran Diameter dengan PSA Formula 2.....	77
Lampiran 15. Pengukuran Diameter dengan PSA Formula 3.....	78
Lampiran 16. Sertifikat Zeta Potensial Formula 1 Kitosan-Griseofulvin.....	80
Lampiran 17. Sertifikat Zeta Potensial Formula 2 Kitosan-Griseofulvin.....	81
Lampiran 18. Sertifikat Zeta Potensial Formula 3 Kitosan-Griseofulvin.....	82
Lampiran 19. Hasil Olah Gambar TEM menggunakan ImageJ®	83
Lampiran 20. Hasil TEM	84
Lampiran 21. Kurva Kalibrasi Pengujian Penetrasi <i>In Vitro</i> Griseofulvin.....	85
Lampiran 22. Perhitungan Hasil Pengujian Penetrasi <i>In Vitro</i> Griseofulvin.....	86
Lampiran 23. Hasil Olah Data SPSS®21	89

DAFTAR SINGKATAN

ADI	: <i>Acceptable Daily Intake</i>
ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
API	: <i>Aqua Pro Injection</i>
BCS	: <i>Biopharmaceutics Classification System</i>
CaCl ₂	: <i>Kalsium Klorida</i>
CV	: <i>Coefficient of Variance</i>
DLS	: <i>Dynamic Light Scattering</i>
EE	: <i>Encapsulation Efficiency</i>
FSANZ	: <i>Food Standards Australia New Zealand</i>
HSD	: <i>Honestly Significant Differences</i>
kgBB	: <i>Kilogram Berat Badan</i>
KHz	: <i>Kilohertz</i>
kDa	: <i>KiloDalton</i>
kV	: <i>Kilovolt</i>
LD ₅₀	: <i>Lethal Dose</i>
LogP	: <i>Logaritma Koefisien Partisi</i>
LSD	: <i>Least Significant Differences</i>
mV	: <i>Milivolt</i>
p.a.	: <i>Pro Analysis</i>
PCS	: <i>Photon Correlation Spectroscopy</i>
PDI	: <i>Poly Dispersity Index</i>
pH	: <i>Potential Hydrogen</i>
pKa	: <i>Derajat Disosiasi Asam</i>
PSA	: <i>Particle Size Analyzer</i>
R ²	: <i>Koefisien Determinasi</i>
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
SD	: <i>Standard Deviation</i>
SEM	: <i>Scanning Electron Microscopy</i>
Sig	: <i>Signifikansi</i>
SPSS®	: <i>Statistical Product and Service Solutions</i>
TEM	: <i>Transmission Electron Microscope</i>
<i>t-test</i>	: <i>One Sample t-test</i>
UV-Vis	: <i>Ultraviolet-Visible</i>

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kulit merupakan organ tubuh manusia untuk melindungi diri dari lingkungan yang berfungsi untuk absorpsi, eksresi, regulasi suhu tubuh, pembentukan vitamin D, dan keratinisasi. Selain menjamin kelangsungan hidup, kulit juga mempunyai fungsi lain yaitu estetika atau menyokong penampilan. Kesehatan kulit perlu dijaga karena kulit merupakan jaringan, yang selama ini kurang diperhatikan oleh sebagian besar orang sampai terjadi penyakit salah satunya diakibatkan oleh infeksi jamur (Asmara dkk., 2012).

Penyakit infeksi kulit oleh jamur dapat diatasi dengan penggunaan senyawa obat yang memiliki aksi penghambatan pertumbuhan jamur, salah satunya griseofulvin. Griseofulvin merupakan antibiotik fungistatik yang secara oral digunakan pada pengobatan dermatofitosis. Dermatofitosis merupakan infeksi jamur superfisial yang disebabkan oleh jamur *Microsporum*, *Trichophyton*, dan *Epidermophyton*, yang menyerang kulit, rambut, dan kuku. Sifatnya yang praktis tidak larut dalam air menjadikan laju pelarutan merupakan tahap penentu dalam bioavailabilitas obat sehingga berbagai teknik formulasi dikembangkan (Zili *et al.*, 2005). Berbagai penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa griseofulvin telah diformulasikan sebagai kopresipitasi fosfolipid, pembuatan nanopartikel griseofulvin dengan metode nanomilling (Venkantaram *et al.*, 1988; Sahlan, 2010). Penelitian yang telah dilakukan tersebut untuk penggunaan oral, sehingga dikembangkan metode lain yaitu metode gelasi ionik untuk penggunaan topikal.

Masalah umum pada formulasi antifungi griseofulvin secara komersial (tablet) berfokus pada rendahnya bioavailabilitas. Griseofulvin dalam sistem klasifikasi biofarmasetika digolongkan pada kelas 2 yaitu memiliki kelarutan yang rendah dan permeabilitas yang baik. Dosis oral griseofulvin 0,5 g hanya akan menghasilkan kadar puncak dalam plasma kira-kira 1 $\mu\text{g/mL}$ setelah 4 jam (Setiabudi, 2007; Rahardjo, 2008). Bioavailabilitas dikatakan bagus jika kadar obat dalam plasma berbanding lurus dengan dosis yang diberikan. Sediaan topikal dapat bekerja secara efektif jika zat aktif dapat berpenetrasi ke lapisan bawah kulit, tetapi terdapat beberapa hambatan seperti terbatasnya laju penetrasi obat melalui stratum korneum (Lauer *et al.*, 1995). Hasil yang maksimal dapat dicapai dengan mengusahakan agar obat sebanyak mungkin dapat berpenetrasi melalui kulit. Salah satu cara untuk meningkatkan penetrasi obat melalui kulit adalah dengan memperkecil ukuran partikel. Obat akan diubah menjadi ukuran yang lebih kecil, sehingga akan menurunkan dosis terapi dari obat tersebut dan meningkatkan permeabilitas dari partikel obat (Mardiyanto, 2013).

Salah satu usaha yang dapat dilakukan untuk memperkecil ukuran partikel adalah melalui pembuatan nanopartikel. Pemanfaatan teknologi nanopartikel digunakan untuk membuat partikel obat yang berukuran mikrometer menjadi partikel dengan ukuran nanometer. Ukuran nanopartikel atau nanometer ini memiliki kemampuan untuk menembus folikel rambut dan lapisan epidermis (Lademann, 2006; Baroli *et al.*, 2007). Proses pelepasan nanopartikel dimulai dari masuknya nanopartikel ke dalam kulit kemudian lepasnya zat aktif dan masuk ke dalam sel target dalam hal ini sel jamur.

Pembentukan nanopartikel salah satunya menggunakan polimer kitosan dan natrium alginat. Kitosan merupakan polisakarida alami yang memiliki sifat biodegradabel, biokompatibel, dan tidak toksik (Honarkar *and* Mehdi, 2009). Polimer kitosan yang merupakan polimer kationik dapat bereaksi dengan anion multivalen membentuk partikel dengan ikatan sambung silang (Rowe *et al.*, 2009). Silva *et al.* pada tahun 2006, menyatakan bahwa penggunaan sistem penyalutan ganda kitosan-natrium alginat dapat mengurangi porositas dan meningkatkan kestabilan kapsul yang dihasilkan. Kestabilan kapsul dan porositas yang berkurang disebabkan karena terjadinya ikatan polielektrolit kompleks antara polimer kationik dan polimer anionik. Natrium alginat telah banyak digunakan dalam proses enkapsulasi karena sifatnya yang biokompatibel dan murah (Friedli *and* Schlager, 2005). Penggunaan kitosan untuk penghantaran topikal dengan ukuran nanopartikel mampu menembus bagian epidermis dan dermis kulit sehingga berpotensi pada pengobatan infeksi jamur (Mardiyanto, 2013).

Berdasarkan uraian di atas, maka dalam penelitian ini akan dibahas tentang preparasi dan karakterisasi nanopartikel kitosan-natrium alginat pembawa griseofulvin yang meliputi pengamatan morfologi, diameter, keseragaman ukuran, nilai zeta potensial, dan nilai persen efisiensi enkapsulasi (%EE), serta penentuan laju penetrasi. Pengamatan morfologi diperlukan untuk mengetahui bagaimana permukaan partikel yang dihasilkan. Karakterisasi diameter dan keseragaman ukuran dilakukan agar dapat mengetahui nilai *polydispersity index* (PDI) dari partikel yang dihasilkan. Kestabilan dari partikel yang dihasilkan dapat diketahui dengan penentuan nilai zeta potensial. Keberhasilan dari proses enkapsulasi

partikel dapat diketahui dengan perhitungan nilai persen EE. Simulasi penetrasi dari sediaan nanopartikel kitosan-natrium alginat pembawa griseofulvin 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 nanopartikel yang dibandingkan dengan sediaan griseofulvin murni.

1.2 Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, dapat dirumuskan masalah sebagai berikut:

1. Berapa nilai persen efisiensi enkapsulasi (%EE), diameter dan distribusi partikel (PDI), serta zeta potensial yang diperoleh pada nanopartikel kitosan-natrium alginat pembawa griseofulvin pada formula optimum?
2. Bagaimana morfologi nanopartikel kitosan-natrium alginat pembawa griseofulvin yang dihasilkan pada formula optimum?
3. Apakah terdapat perbedaan persen terdifusi dari nanopartikel kitosan-natrium alginat pembawa griseofulvin yang dibandingkan dengan larutan griseofulvin murni?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan yang ingin dicapai dalam penelitian ini sebagai berikut:

1. Mendapatkan nilai persen efisiensi enkapsulasi (%EE), diameter, dan distribusi partikel (PDI), serta zeta potensial yang diperoleh pada nanopartikel kitosan-natrium alginat pembawa griseofulvin pada formula optimum.
2. Melihat morfologi nanopartikel kitosan-natrium alginat pembawa griseofulvin yang dihasilkan pada formula optimum.

3. Membandingkan hasil persen terdifusi dari nanopartikel kitosan-natrium alginat pembawa griseofulvin dengan larutan griseofulvin murni.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi penulis dan pembaca, antara lain informasi mengenai morfologi, nilai persen efisiensi enkapsulasi, diameter, distribusi partikel, dan zeta potensial nanopartikel kitosan-natrium alginat pembawa griseofulvin pada formula optimum. Hasil uji persen terdifusi dari nanopartikel kitosan-natrium alginat pembawa griseofulvin yang dapat menjadi acuan untuk mengembangkan formulasi sediaan baru yang berfokus pada penghantaran obat melalui kulit.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdelwahed, W., Degobert, G., Stainmesse, S. & Fessi, H. 2006, Freeze-drying of nanoparticles: Formulation, process and storage consideration, *Adv Drug Deliver Rev*, **58**:1688 – 1713.
- Atmaram P. 2008, Effect of core and surface cross-linking on the entrapment of metronidazole in pectin beads, *J Acta Pharm*, **58**: 75 – 85.
- Asfari, S. 2015, ‘Preparasi dan karakterisasi nanopartikel zink pektinat mengandung diltiazem hidroklorida dengan metode gelasi ionik’, *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, UIN Syarif Hidayatullah, Jakarta, Indonesia.
- Asmara, A., Sjaiful, F., Tantien, N. & Ida, Z. 2012, Vehikulum dalam dermatoterapi topikal, *J MDVI*, **39(1)**: 25 – 35.
- Baroli, B., Ennas, M., Loffrede, F., Isola, M., Pinna, R. & Lopez, M. 2007, Penetration of metallic nanoparticles in human full-thickness skin, *J of Investigative Dermatology*, **127**: 1701 – 1712.
- Bhirawa, W.T. 2007, Proses pengolahan data dari model persamaan regresi dengan menggunakan statistical product and service solution (SPSS), *J Scie*, **7**: 71 – 83.
- British Pharmacopoeia. 2013, *British pharmacopoeia and the national formulary: griseofulvin*, The British Pharmacopoeia Commission, London, UK.
- Departemen Fisika. 2016, *Atomic world*, diakses pada tanggal 18 Juni 2016, <http://www.hk-phy.org/atomic_world/index.html>.
- Depkes RI. 1995, *Farmakope Indonesia*, edisi ke-4, Depkes RI, Jakarta, Indonesia.
- Drugbank. 2016, *Identification griseofulvin DB00400*, diakses pada tanggal 12 Juli 2016, <<http://www.drugbank.ca /drugs /DB00400>>.
- Dwijayanti, R. 2009, ‘Pemanfaatan natrium alginat sebagai fortifikasi serat dalam pembuatan minuman serbuk *effervescent* bercitarasa jeruk lemon’, *Skripsi*, S.Pi., Program Studi Teknologi Hasil Perikanan, Fakultas Perikanan dan Ilmu Kelautan, Institut Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia.
- FSANZ (Food Standards Australia New Zealand). 2012, *Chitosan*, diakses pada tanggal 24 Juli 2016, <http://www.foodstandards.gov.au/Search/pages/results.aspx?k=chitosan>.

- Friedli, A. & Schlager, I. 2005, Demonstrating encapsulation and release: a new take on alginate complexation and the nylon rope trick, *J Chem Educ*, **82** (1): 1017 – 1020.
- Godin, B. & Touitou, E. 2007. Transdermal skin delivery: predictions for humans from in vivo ex vivo and animal models, *J Adv Drug Deliv*, **10**: 1 – 7.
- Gupta, S. & Kumar, P. 2012, Drug delivery using nanocarriers: Indian perspective, *J Nanotec*, **2**(3): 11 – 43.
- Hermawan, R. 2017, 'Preparasi dan karakterisasi submikro partikel *poly(lactico-glycolic acid)* pembawa klindamisin dengan variasi kecepatan *ultra turrax*', *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Hielscher, T. 2005, Ultrasonic production of nano-size dispersions and emulsions, *J Nanoscale Science*, **1**: 1 – 6.
- Honarkar, H. & Mehdi, B. 2009, Applications of biopolymers i: Chitosan, *J of Chem*, **9**(140): 1403 – 1420.
- IAI. 2014, *ISO Indonesia informasi spesialite obat*, edisi ke-48, ISFI Penerbitan, Jakarta, Indonesia.
- Iswadana, R., Anwar, E. & Jufri, M. 2013. Formulasi nanopartikel verapamil hidroklorida dari kitosan dan natrium tripolifosfat dengan metode gelasi ionik, *J Farmasi Indonesia*, **6**(4): 201 – 210.
- Jahanshahi, M. & Babaei, Z. 2008, Protein nanoparticle: a unique system as drug delivery vehicles, *J of Biotech*, **7**(25): 4926 – 4934.
- Jonassen, H. 2014, 'Polysaccharide based nanoparticles for drug delivery applications', *Thesis*, Ph.D., School of Pharmacy, Faculty of Matematics and Natural Sciences, University of Oslo, Oslo, Norwegia.
- Kumar, B., Chandiran, L., Sarath., Bhavya, L. & Sindhur, M. 2011, Microparticulate drug delivery system, *J Nanotechnology*, **16**(2): 244 – 256.
- Kurniawan, E. 2012, 'Preparasi dan karakterisasi nanopartikel sambung silang kitosan-natrium tripolifosfat dalam gel verapamil hidroklorida', *Skripsi*, S. Farm., Program Studi Ekstensi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Kharia, A., Singhai, A. & Verna, R. 2012, Formulation and evaluation of polymeric nanoparticles of an antiviral drug for gastroretention, *J Pharm Scien and nanotechnology*, **4**(4): 1557 – 1562.

- Kohane, D. 2007, Microparticles and nanoparticles for drug delivery, *J Biotechnol Bioeng*, **96(2)**: 203 – 209.
- Lademann, J., Richter, U., Schaefer, U., Blume, P., Teichmann, N., Otberg., *et al.* 2006, Hair follicles a long term reservoir for drug delivery, *J Skin Pharmacol*, **6(19)**: 232 – 236.
- Lanimarta, Y. 2012, ‘Pembuatan dan uji penetrasi nanopartikel kurkumin-dendrimer poliamidoamin (PAMAN) generasi 4 dalam sediaan gel dengan menggunakan sel difusi franz’, *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Ekstensi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Lauer, A., Lieb, L., Ramachandra, C., Flynn, G. & Weiner, N. 1995, Transfollicular drug delivery, *Pharmaceutical Research*, **12(2)**: 179 – 185.
- Liu, H. & Gao, C. 2008, Preparation and properties of ionically cross-linked chitosan nanoparticles, *Polymers advanced technologies*, **20(1)**: 613 – 619.
- Liu, Y., Tan, J., Shah, S., Thomas, A. & Ou-Yang, H.D. 2012, The influence of size, shape and vessel geometry on nanoparticle distribution, *J Microfluid Nanofluid*, **12**: 1024 – 1035.
- Lobatto, M., Fuster, V., Fayad, Z. & Mulder, W. 2011, Perspectives and opportunities for nanomedicine in the management of atherosclerosis, *Nat Rev Drug Discov*, **10(7)**: 835 – 852.
- 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.
- Merisko, L. & Liversidge, G. 2008, Drug nanoparticles: Formulating poorly water-soluble compounds, *J Toxicol Pathol*, **36**: 43 – 48.
- Mohanraj, V. & Chen, Y. 2006, Nanoparticles – a review, *Tropical journal of pharmaceutical research*, **5(1)**: 561 – 573.
- Moradhaseli, S., Abbas, Z.M., Ali, S., Nasser, M.D., Saman, S. & Mehrasa, R.B. 2013, Preparation and characterization of sodium alginate nanoparticle containing ICD-85 (venom derived peptides), *International journal of innovation and applied studies*, **4**: 534 – 542.
- MSDS (Material Safety Data Sheet), 2013, *Sodium alginate MSDS*, diakses pada tanggal 1 November 2016, <<http://www.sciencelab.com/msds.php?msdsId=9924955>>.

- Murthy, N. 2011. *Dermatocinetics of therapeutic agents*, CRC Press, Boca Raton, USA.
- Nasrullah, F. 2011, 'Karakterisasi sediaan dan uji penetrasi natrium diklofenak sistem *solid lipid nanoparticles* dengan basis gel carbomer 940', *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia.
- Nakorn, P. 2008, Chitin nanowhisiker and chitosan nanoparticles in protein immobilization for biosensor applications, *J of Metals*, **18(2)**: 73 – 77.
- Nidhin, M., Indumathy, R., Sreeram, K. & Nair, B. 2008, Sinthesis of iron oxide nanoparticles of narrow size distribution on polysaccharide templates, *J Pharm*, **31(1)**: 93 – 96.
- 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.
- Panyam, J. & Labhasetwar, V. 2003, Biodegradable nanoparticles for drug and gene delivery to cells and tissue, *Adv Drug Deliv Rev*, **55(3)**: 329 – 347.
- Patil, P., Chavanke, D. & Wagh, M. 2012. A Review on ionotropic gelation method: Novel approach for controlled gastroretentive gelispheres, *J Pharm and Pharmaceutical*, **4(4)**: 27 – 32.
- Pubchem Chemistry Database. 2016, *Calcium chloride*, diakses pada 21 Juli 2016, <<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16219336>>.
- Putri, V.R. 2015, 'Pengaruh variasi konsentrasi surfaktan pada ukuran partikel dan efisiensi penjerapan niosom yang mengandung ekstra etanol 96% kulit batang nangka (*Artocarpus heterophyllus*)', *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, UIN Syarif Hidayatullah, Jakarta, Indonesia.
- Rahardjo, R. 2008, *Kumpulan kuliah farmakologi*, edisi ke-2, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Rowe, R., Sheskey, P. & Quinn, M.E. 2009, *Handbook of pharmaceutical excipients*, 6th edition, Pharmaceutical Press, London, UK.
- Sahlan, E., Tommy. J., Eka, G. & Henny, L. 2010, Pembuatan nanopartikel griseofulvin dengan metode nanomilling, *J Nanopartikel*, **2(6)**: 11 – 21.
- Sarmiento, B., Ferreira, D., Veiga, F. & Aukunuru, J. 2014, Preparation and characterization of ethyl cellulose microspheres encapsulating metformin hydrochloride and glipizide, *Schol Res Lib*, **6(4)**: 213 – 226.

- Saville, D. 1990, Multiple comparison procedures: The practical solution, *J American Statistician*, **44(2)**: 174 – 180.
- Setiabudi, R., Syarif, A., Ascobat, P., Stuningtyas, A., Setiawati, A., Muchtar, H., dkk. 2007, *Farmakologi dan terapi*, edisi ke-5, Balai Penerbit FKUI, Jakarta, Indonesia.
- Sigma-Aldrich. 2016, *Sodium alginate catalog product*, diakses tanggal 21 Juli 2016, <<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/w201502?lang=en®ion=ID>>.
- Silva, C., Riberio, A., Figueiredo, M., Ferreira, D. & Veiga, F. 2006, Microencapsulation of hemoglobin in chitosan-coated alginate microspheres prepared by emulsification/internal gelation, *J AAPS*, **7(4)**: 903 – 912.
- Sinko, P. 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.
- 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.
- Supplements. 2005, *European pharmacopoeia*, 5th edition, Saunders Company, Uppsala, Sweden.
- Thawala, L. 2010, 'Preparation and characterization of chitosan-alginate nanoparticle as a drug delivery system for lipophilic compounds', *Disertasi*, M.Sc., Chemistry, Faculty of Science, University of Johannesburg, Johannesburg, South Africa.
- Tin, S., Sakharkar, K.S., Lim, C.S. & Sakharkar, M.K. 2009, Activity of chitosan in combination with antibiotics in (*Pseudomonas aeruginosa*), *Int J Biol Sci*, **5(2)**: 153 – 160.
- The International Pharmacopoeia. 2015, *Water for injection (Aqua pro injection)*, diakses pada tanggal 17 Desember 2016, <apps.who.int/iris/bitstream/10665/38009/4/9241544627_eng.pdf>.
- Tiyaboonchai, W. 2003, Chitosan nanoparticles: A promising system for drug delivery, *J Naresuan Univ*, **11(3)**: 51 – 66.
- Tjay, H. & Rahardja, K. 2007, *Obat- obat penting: Khasiat penggunaan, dan efek-efek sampingnya*, edisi ke-6, Elex Media Komputindo, Jakarta, Indonesia.

- Venkataram, S. & Roger, J. 1988, Characteristics of drug-phospholipid coprecipitates II: Bioavailability studies of griseofulvin in rats, *J Pharm*, **77(11)**: 933 – 936.
- Voutou, B. & Stefanaki, E.C. 2008, *Electron microscopy: The basics physics of adv materials*, Winter School, Naoussa, Greece.
- Wang, W., Liu, X., Xie, Y., Zhang, H. & Yu, W. 2006, Microencapsulation using natural polysaccharides for drug delivery and cell implantation, *Journal of Material Chemistry*, **16**: 3252 – 3267.
- Xue, D., Liu, F., Wu, J. & Chen, K. 2010, Morphology study by using scanning electron microscopy, *J Microscopy*, **60**: 1781 – 1792.
- Yulisnadia, M., Sifullah, T. & Suprato, S. 2013, Perbandingan mutu fisik dan profil disolusi tablet griseofulvin merek dagang dan generik, *J Farm*, **2(4)**: 1 – 14.
- Zili, Z., Sfar, S. & Fessi, H. 2005, Preparation and characterization of poly-ε-caprolactone nanoparticles containing griseofulvin, *J Pharm*, **294(4)**: 261 – 267.