

**KARAKTERISASI DAN UJI PENETRASI SUBMIKRO
PARTIKEL *POLY(LACTIC-CO-GLYCOLIC ACID)* PEMBAWA
ERGOCALCIFEROL DENGAN PENGARUH *STABILIZER*
*POLY(VINYL ALCOHOL)***

SKRIPSI

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



**Oleh :
MUHAMMAD FITHRI
08121006072**

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

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah : KARAKTERISASI DAN UJI PENETRASI
SUBMIKRO PARTIKEL *POLY(LACTIC-CO-GLYCOLIC ACID)* PEMBAWA
ERGOCALCIFEROL DENGAN PENGARUH
STABILIZER POLY(VINYL ALCOHOL)

Nama Mahasiswa : MUHAMMAD FITHRI

NIM : 08121006072

Program Studi : FARMASI

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

Inderalaya, 19 Juli 2017

Pembimbing :

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

(.....)

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

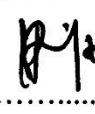
(.....)

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. 1999009152016011201

(.....)

Mengetahui,
Ketua Program Studi Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI


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

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : KARAKTERISASI DAN UJI PENETRASI
SUBMIKRO PARTIKEL *POLY(LACTIC-CO-GLYCOLIC ACID)* PEMBAWA
ERGOCALCIFEROL DENGAN PENGARUH
STABILIZER POLY(VINYL ALCOHOL)

Nama Mahasiswa : MUHAMMAD FITHRI

NIM : 08121006072

Program Studi : FARMASI

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

Inderalaya, 30 Juli 2017

Ketua :

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

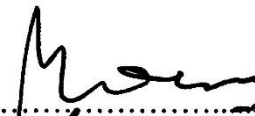
NIP. 197103101998021002

(.....)

Anggota :

1. Dr. Budi Untari, M.Si., Apt.

NIP. 195810261987032002

(.....)

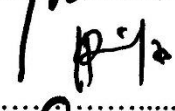
2. Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt.

NIP. 198803252015042002

(.....)

3. Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt.

NIPUS. 198711272013012201

(.....)

4. Indah Solihah, M.Sc., Apt.

NIPUS. 198803082015107201

(.....)

Mengetahui,
Ketua Program Studi Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI

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

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Muhammad Fithri

NIM : 08121006072

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, 27 Juli 2017
Penulis,



Muhammad Fithri
NIM. 08121006072

HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

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

Nama Mahasiswa : Muhammad Fithri
NIM : 08121006072
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: “Karakterisasi dan Uji Penetrasi Submikro Partikel *Poly(Lactic-co-Glycolic Acid)* Pembawa *Ergocalciferol* dengan Pengaruh *Stabilizer Poly(Vinyl Alcohol)*” 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, 27 Juli 2017
Penulis,

Muhammad Fithri
NIM. 08121006072

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

Bismillahirrahmanirrahim
Segala puji bagi Allah, Tuhan semesta alam
Dengan rahmat Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang
Saya persembahkan skripsi ini untuk
Kedua orang tuaku,
Keluargaku,
Sahabatku,
Teman-temanku,
dan Para pejuang ilmu pengetahuan

Motto:

“Tragedi terbesar dalam kehidupan bukanlah sebuah kematian, tapi hidup tanpa tujuan. Karena itu, teruslah bermimpi untuk menggapai tujuan dan harapan, supaya hidup bisa lebih bermakna.”

KATA PENGANTAR

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

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

1. Ibu dan Bapak tercinta serta kakak dan adikku yang telah memberikan dukungan dan motivasinya selama ini yang tidak bisa penulis ungkapkan dengan kata-kata sehingga berkat mereka penulis mampu menyelesaikan kuliah di farmasi UNSRI.
2. Rektor Universitas Sriwijaya, Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, serta Ketua Program Studi Farmasi yang telah menyediakan sarana dan prasana selama perkuliahan dan penelitian hingga selesai.
3. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. selaku pembimbing pertama yang telah memberikan ide, arahan, bimbingan, serta motivasi untuk selalu semangat dalam menyelesaikan penelitian ini.
4. Ibu Herlina, M.Kes., Apt. selaku pembimbing kedua atas kepercayaan, nasihat, dan semangat yang telah diberikan kepada penulis selama proses penyusunan skripsi.
5. Ibu Fitriya, M.Si., Apt. sebagai pembimbing akademik penulis yang telah memberikan arahan, masukan, dan sekaligus semangat untuk terus selalu maju dan menjadi lebih baik.
6. Ibu Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt., Ibu Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt., Ibu Annisa Amriani, M.Farm, Apt., dan Bapak Yosua Maranatha Sihotang, M.Si., Apt. selaku dosen penguji atas kritik dan saran yang telah diberikan untuk kesempurnaan skripsi ini.
7. Seluruh dosen Program Studi Farmasi FMIPA UNSRI dan dosen FMIPA lainnya yang mengajar di farmasi atas ilmu dan bantuan yang telah diberikan selama ini.
8. Seluruh staf di farmasi UNSRI (Eka Ria, A.Md dan Supriadi) dan seluruh analis di farmasi UNSRI atas bantuannya selama ini.

9. Bapak Yandi Syukri, M.Si., Apt. dan Bapak Bambang Hernawan Nugroho, M.Sc., Apt., selaku Kepala Laboratorium Nanofabrication di farmasi UII yang telah memberikan kesempatan dan bantuan untuk melakukan penelitian disana.
10. Teman-teman dan adik-adik dari farmasi UII (Fahmi, Fajar, Beni, Suci, dan Cita) serta analis di farmasi UII (Mas Hartanto dan Mas Angga) atas waktu dan bantuannya selama ini.
11. Tim penelitian seperjuangan skripsi teknologi partikel (Ahmad Faiz, Thio H, Erick Agung, Indra W) untuk kerjasama, bantuan, kebersamaan, dan canda tawa yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian, dan penyusunan skripsi hingga selesai.
12. Teman-teman nanoteknologi (Randi Hermawan, Randi Nopyasin A, Indah Dwi Mandala) yang telah membimbing penulis saat proses awal penelitian berlangsung hingga selesai dan teman-teman sesepuh nanoteknologi lainnya (Try Saputra, Andrew, dan Jeffry Y) yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan penelitiannya.
13. Teman-teman farmasi angkatan 2012 atas bantuan, kenangan, dan canda tawa selama kuliah di sini. Semoga kita semua akan menjadi orang sukses dan dapat berjumpa kembali di lain kesempatan. See you on top.
14. Kakak dan adik-adik tingkat di farmasi UNSRI (2011, 2013, 2014, dan 2015) atas bantuan, dukungan, dan semangatnya. Tetap kompak dan memukau.
15. Semua pihak terkait yang telah memberikan bantuan yang tidak bisa penulis sebutkan satu per satu.

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

Inderalaya, 27 Juli 2017
Penulis,

Muhammad Fithri
NIM. 08121006072

Characterization and Penetration Test of Submicro Particles Poly(Lactic-Co-Glycolic Acid) Loading Ergocalciferol Using Stabilizer Poly(Vinyl Alcohol)

Muhammad Fithri

08121006072

ABSTRACT

Ergocalciferol is used as a medicine to treat rachitis that classified in the Biopharmaceutics Classification System (BCS) class IV. Low solubility and permeability of ergocalciferol will reduce drug bioavailability and affect the absorption. This research aims to increase solubility and permeability of ergocalciferol, so the drug can be applied topically. Ergocalciferol was formulated by single emulsion solvent evaporation method into 3 formulas (1.6; 2.0; and 2.4%) using Poly(Lactic-co-Glycolic Acid) (PLGA) as polymer and Poly(Vinyl Alcohol) (PVA) as stabilizer. Determination of entrapment efficiency percentage (%EE) for formula 1 was $75.92 \pm 0.735\%$, formula 2 was 67.96 ± 0.790 and formula 3 was $53.8 \pm 2.097\%$. Based on result of percent EE, the optimum formula of submicron particle PLGA-ergocalciferol is formula 1 that contain 40 mg PVA. The result of submicro particles characterization such as diameter and particles distribution (Poly Dispersity Index/PDI) and potential zeta using Particle Size Analyzer (PSA) were 270.7 nm; 0.208; and -0.2 mV. Morphology particle of optimum formula was observed using Transmission Electron Microscope (TEM) showed spheric particles which were homogen with a PDI of 0.15. There was a difference in the in-vitro diffusion test results by using Franz diffusion cell, PLGA-ergocalciferol submicro particles was $23.305 \pm 0.118\%$, compared with pure ergocalciferol solution with diffusiom percentage was of $9.381 \pm 0.008\%$.

Keywords: Ergocalciferol, PLGA, PVA, Submicron Particle, Permeability

Karakterisasi dan Uji Penetrasi Submikro Partikel *Poly(Lactic-Co-Glycolic Acid)* Pembawa *Ergocalciferol* dengan Stabilizer *Poly(Vinyl Alcohol)*

Muhammad Fithri

08121006072

ABSTRAK

Ergocalciferol digunakan sebagai obat untuk mengobati penyakit rakhitis yang termasuk dalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas IV. Kelarutan dan permeabilitas yang rendah akan mempengaruhi bioavailabilitas suatu obat dan akan mempengaruhi penyerapan obat. Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan kelarutan dan permeabilitas dari *ergocalciferol*, sehingga obat dapat diaplikasikan secara topical. Preparasi menggunakan metode *single emulsion solvent evaporation* dengan polimer *Poly (Lactic-co-Glycolic Acid)* (PLGA) dan stabilizer *Poly(Vinyl Alcohol)* (PVA). Variasi konsentrasi PVA dilakukan terhadap ketiga formula, yakni masing – masing 1,6%; 2%; dan 2,4%. Penentuan persen *entrapment efficiency* (%EE) diperoleh hasil untuk ketiga formula antara lain formula 1 sebesar $75,92 \pm 0,735\%$, formula 2 sebesar $67,96 \pm 0,790\%$, dan formula 3 sebesar $53,8 \pm 2,097\%$. Berdasarkan hasil persen EE diperoleh formula optimum submikro partikel PLGA-*ergocalciferol* dengan konsentrasi PVA sebesar 40 mg. Hasil karakterisasi submikro partikel seperti diameter dan distribusi partikel (*Poly Dispersity Index/PDI*), serta zeta potensial menggunakan alat *particle size analyzer* (PSA) pada formula optimum adalah 270,7 nm; 0,208; and -0,2 mV. Morfologi partikel formula optimum diamati dengan menggunakan alat *transmission electron microscope* (TEM) menunjukkan partikel berbentuk *spheric* dan seragam yang memiliki nilai PDI sebesar 0,15. Terdapat perbedaan pada hasil uji difusi secara in vitro menggunakan alat sel difusi Franz, yakni submikro partikel PLGA-*ergocalciferol* menghasilkan persen terdifusi sebesar $23,305 \pm 0,118\%$, dibandingkan dengan hasil persen terdifusi larutan *ergocalciferol* murni sebesar $9,381 \pm 0,008\%$.

Kata kunci: *Ergocalciferol*, PLGA, PVA, Submikro Partikel, Permeabilitas

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN MAKALAH SEMINAR HASIL	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRACT	ix
ABSTRAK	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
 BAB I PENDAHULUAN	 1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Perumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 <i>Ergocalciferol</i>	5
2.1.1 Sifat Fisikokimia	6
2.1.2 Farmakokinetik	7
2.1.3 Farmakodinamik	7
2.1.3.1 Indikasi dan Kontraindikasi	8
2.1.3.2 Mekanisme Kerja	8
2.1.4 <i>Biopharmaceutics Classification System (BCS)</i> <i>Ergocalciferol</i>	9
2.2 Teknologi Partikel	9
2.2.1 Metode Pembuatan Submikro Partikel	11
2.2.2 Sistem Penghantaran Obat Submikro Partikel Secara Topikal	12
2.2.2.1 Kulit sebagai Tempat Penghantaran Submikro Partikel	12
2.2.2.2 Kulit sebagai Penghalang untuk Penetrasi Submikro Partikel	13
2.2.2.3 Karakteristik Submikro Partikel Berpenetrasi Melalui Kulit	16
2.2.3 Bahan Pembuat Partikel Submikro	16
2.2.3.1 Polimer PLGA <i>Poly(Lactic-co-Glycolic Acid)</i>	17

2.2.3.2 PVA <i>Poly(Vinyl Alcohol)</i>	20
2.3 Karakterisasi Partikel Submikro.....	21
2.3.1 Morfologi Partikel	21
2.3.2 Diameter dan Distribusi Partikel	23
2.3.3 Zeta Potensial	25
2.3.4 Persen <i>Entrapment Efficiency</i> (%EE)	26
2.3.5 Pengukuran Laju Difusi	27
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	30
3.1 Waktu dan Tempat	30
3.2 Alat dan Bahan	30
3.2.1 Alat	30
3.2.2 Bahan.....	30
3.3 Preparasi Bahan.....	31
3.3.1 Preparasi PLGA <i>Poly(Lactic-co-Glycolic Acid)</i>	31
3.3.2 Preparasi PVA <i>Poly(Vinyl Alcohol)</i>	31
3.3.3 Preparasi Dispersi <i>Ergocalciferol</i>	31
3.4 Formula	32
3.5 Pembuatan Submikro Partikel PLGA- <i>Ergocalciferol</i>	32
3.6 Purifikasi Partikel dan Penentuan Persen <i>Entrapment Efficiency</i>	33
3.7 Uji Difusi Secara <i>In Vitro</i>	34
3.7.1 Pembuatan Kurva Kalibrasi	34
3.7.2 Pembuatan Dapar Fosfat (pH 5,4).....	34
3.7.3 Preparasi Kulit Tikus.....	34
3.7.4 Uji Penetrasi menggunakan Sel Difusi Franz	34
3.8 Evaluasi dan Karakterisasi Partikel.....	35
3.8.1 Penentuan Diameter, Distribusi, dan Zeta Potensial Partikel	35
3.8.2 Penentuan Morfologi Partikel	36
3.9 Analisis Data	36
3.9.1 Penafsiran Data Hasil TEM dan PSA	36
3.9.2 Penafsiran Data Hasil Uji Persen <i>Entrapment Efficiency</i>	36
3.9.3 Penafsiran Difusi	37
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	38
4.1 Preparasi Bahan.....	38
4.2 Pembuatan Submikro Partikel PLGA- <i>Ergocalciferol</i>	39
4.3 Purifikasi Submikro Partikel	42
4.4 Evaluasi dan Karakterisasi Submikro Partikel PLGA- <i>Ergocalciferol</i>	43
4.4.1 Penentuan Persen <i>Entrapment Efficiency</i> (%EE).....	43
4.4.2 Diameter dan Distribusi Partikel	47
4.4.3 Zeta Potensial Submikro Partikel PLGA- <i>Ergocalciferol</i>	49
4.4.4 Penentuan Morfologi Submikro Partikel PLGA- <i>Ergocalciferol</i> ...	50
4.5 Uji Penetrasi Submikro Partikel PLGA-Klindamisin secara <i>In Vitro</i>	53
4.5.1 Pembuatan Kurva Kalibrasi Dapar Fosfat pH 5,3.....	53
4.5.2 Preparasi Kulit Tikus.....	54
4.5.3 Uji Penetrasi <i>Ergocalciferol</i>	54
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	59
5.1 KESIMPULAN	59

5.2 SARAN	60
DAFTAR PUSTAKA	61
LAMPIRAN	69
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	97

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Formulasi submikro partikel PLGA- <i>ergocalciferol</i>	32
Tabel 2. Hasil perhitungan persen terdifusi	55

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur senyawa <i>ergocalciferol</i>	6
Gambar 2. Tiga jalur submikro partikel berpenetrasi menuju kulit	14
Gambar 3. Struktur senyawa PLGA.....	18
Gambar 4. Reaksi degradasi PLGA	19
Gambar 5. Struktur senyawa PVA	21
Gambar 6. Prinsip kerja TEM	23
Gambar 7. Prinsip kerja PSA	25
Gambar 8. Sel difusi Franz.....	29
Gambar 9. Ikatan PLGA- <i>ergocalciferol</i>	41
Gambar 10. Pori membran sel.....	51
Gambar 11. Hasil uji morfologi partikel PLGA- <i>ergocalciferol</i> formula optimum menggunakan TEM.....	52
Gambar 12. Grafik distribusi ukuran partikel TEM.....	53
Gambar 13. Perbandingan persen terdifusi submikro partikel PLGA- <i>ergocalciferol</i> dengan larutan <i>ergocalciferol</i> murni	56
Gambar 14. Mekanisme <i>burst release</i>	57

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum	69
Lampiran 2. <i>Certificate of Analysis Ergocalciferol</i>	70
Lampiran 2. <i>Certificate of Analysis PLGA</i>	71
Lampiran 4. Submikro Partikel PLGA- <i>Ergocalciferol</i>	72
Lampiran 5. Pengukuran Panjang Gelombang Maksimum <i>Ergocalciferol</i>	73
Lampiran 6. Kurva Kalibrasi Persen EE <i>Ergocalciferol</i>	75
Lampiran 7. Persen EE PLGA- <i>Ergocalciferol</i>	76
Lampiran 8. Sertifikat Ukuran dan PDI Formula 1 PLGA- <i>Ergocalciferol</i>	77
Lampiran 9. Sertifikat Ukuran dan PDI Formula 2 PLGA- <i>Ergocalciferol</i>	78
Lampiran 10. Sertifikat Ukuran dan PDI Formula 3 PLGA- <i>Ergocalciferol</i>	79
Lampiran 11. Sertifikat Zeta Potensial Formula 1 PLGA- <i>Ergocalciferol</i>	80
Lampiran 12. Sertifikat Zeta Potensial Formula 2 PLGA- <i>Ergocalciferol</i>	81
Lampiran 13. Sertifikat Zeta Potensial Formula 3 PLGA- <i>Ergocalciferol</i>	82
Lampiran 14. Hasil Olah Gambar TEM menggunakan ImageJ®	83
Lampiran 15. Hasil TEM	84
Lampiran 16. Kurva Kalibrasi Uji Difusi <i>Ergocalciferol</i>	85
Lampiran 17. Perhitungan Hasil Uji Difusi <i>Ergocalciferol</i>	86
Lampiran 18. Hasil Olah Data SPSS®	89

DAFTAR SINGKATAN

%CV	: <i>Percent Coefficient of Variance</i>
%EE	: <i>Percent Entrapment Efficiency</i>
ADI	: <i>Acceptable Daily Intake</i>
ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
AOAC	: <i>Association of Official Analytical Chemist</i>
API	: <i>Aqua Pro Injection</i>
BCS	: <i>Biopharmaceutics Classification System</i>
CV	: <i>Coefficient of Variance</i>
D	: <i>Koefisien Difusi</i>
Da	: <i>Dalton</i>
DLS	: <i>Dynamic Light Scattering</i>
DMSO	: <i>Dimethyl Sulfoxide</i>
DNA	: <i>Asam Deoksiribonukleat</i>
EE	: <i>Entrapment Efficiency</i>
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
HLB	: <i>Hydrophilic-Lipophilic Balance</i>
HSD	: <i>Honestly Significant Difference</i>
IU	: <i>International Unit</i>
kDa	: <i>KiloDalton</i>
kgBB	: <i>Kilogram Berat Badan</i>
kV	: <i>Kilovolt</i>
LD ₅₀	: <i>Lethal Dose</i>
LogP	: <i>Logaritma Koefisien Partisi</i>
LSD	: <i>Least Significant Difference</i>
mV	: <i>Milivolt</i>
O/W	: <i>Oil/Water</i>
PDI	: <i>Poly Dispersity Index</i>
PGA	: <i>Poly(Glycolic Acid)</i>
pH	: <i>Potential Hydrogen</i>
pKa	: <i>Derajat Disosiasi Asam</i>
PLA	: <i>Poly(Lactic Acid)</i>
PLGA	: <i>Poly(Lactic-co-Glycolic Acid)</i>
PPM	: <i>part per million</i>
PSA	: <i>Particle Size Analyzer</i>
PVA	: <i>Poly(Vinyl Alcohol)</i>
R	: <i>Correlation Coefficient</i>
R ²	: <i>Koefisien Determinasi</i>
RNA	: <i>Asam Ribonukleat</i>
rpm	: <i>rotation per minute</i>
RSD	: <i>Relative Standard Deviation</i>
SD	: <i>Standard Deviation</i>
SEM	: <i>Scanning Electron Microscopy</i>
Sig	: <i>Signifikansi</i>
SPSS®	: <i>Statistical Product and Service Solutions</i>
STEM	: <i>Scanning Transmission Electron Microscopy</i>

TEM	: <i>Transmission Electron Microscopy</i>
T _g	: <i>Transition Glass</i>
US	: <i>United State</i>
UV-Vis	: <i>Ultraviolet-Visible</i>
W/O/W	: <i>Water/Oil/Water</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ergocalciferol merupakan vitamin yang larut dalam lemak yang berasal dari makanan atau suplemen seperti ragi dan jamur serta paparan sinar matahari yang masih bersifat inaktif berupa provitamin D, sehingga perlu diubah menjadi vitamin D dengan bantuan melanin di kulit (Dusso *et al.*, 2005). Defisiensi *ergocalciferol* menjadi salah satu permasalahan yang paling sering terjadi di seluruh dunia, bahkan di negara maju seperti Amerika Serikat dan Kanada (Ward *et al.*, 2007). Defisiensi *ergocalciferol* memiliki tingkat prevalensi masyarakat Asia terutama Asia Selatan yaitu 40% dari populasi masyarakatnya mengalami defisiensi *ergocalciferol*. Negara India merupakan salah satu contoh yang mengalami defisiensi *ergocalciferol* dan ditemukan sebanyak 84% wanita hamil memiliki kekurangan *ergocalciferol* sehingga anak yang dilahirkannya menderita rakitis (Ahasan, 2013).

Defisiensi *ergocalciferol* menyebabkan rakitis, yang mengakibatkan pelunakan tulang pada anak-anak karena gangguan metabolisme *ergocalciferol* atau kalsium yang berpotensi menyebabkan patah tulang dan kelainan bentuk (Beer and Jones, 2005). Sediaan *ergocalciferol* biasanya digunakan untuk mencegah dan mengobati gangguan tulang seperti rakitis. Sediaan *ergocalciferol* yang telah banyak beredar di pasaran diantaranya Samcalvit 100 mg (*ergocalciferol* 100 mg, *ca-fosfat* 500 mg), Calporosis 100 IU (*ergocalciferol* 100 IU, kalsium karbonat 500 mg), dan Hical 200 IU (*ergocalciferol* 200 IU, kalsium karbonat 1250 mg, magnesium oksida 28,7 mg, natrium fluoride 2,21 mg) (Ikatan Apoteker Indonesia, 2015).

Ergocalciferol memiliki kelarutan yang rendah dan permeabilitas yang rendah sehingga dikelompokkan ke dalam *Biopharmaceutics Classification System (BCS)* tipe IV (Lindenberg *et al.*, 2004). Obat ini memiliki kelarutan dalam air sebesar 50 mg/L menunjukkan sukar larut dalam air. Permeabilitas dari *ergocalciferol* di dalam tubuh kurang baik yang dibatasi oleh kecepatan permeasi dan nilai permeabilitasnya sebesar 7,3 sedangkan disolusi dari *ergocalciferol* sebesar 5,3 (Pubchem, 2016). Permeabilitas yang rendah dari suatu obat akan mempengaruhi kemampuan obat tersebut untuk diabsorpsi dalam tubuh (WHO, 2005). Permeabilitas merupakan suatu sifat atau kemampuan dari suatu membran untuk dapat dilewati oleh suatu zat. Masalah permeabilitas *ergocalciferol* berupa sulitnya menembus kulit dapat diatasi dengan adanya teknologi partikel melalui pembuatan submikro partikel *poly(lactic-co-glycolic acid)* (PLGA) pembawa *ergocalciferol*, sehingga dapat meningkatkan penetrasi (kemampuan obat menembus kulit) dari *ergocalciferol*. Peningkatan penetrasi *ergocalciferol* diharapkan dapat meningkatkan efektifitas yang dihasilkan oleh *ergocalciferol*.

Kelemahan *ergocalciferol* dapat diperbaiki dengan prinsip teknologi partikel, yang dapat mengubah partikel obat yang besar menjadi partikel yang memiliki ukuran submikro (200 – 500 nm) dengan dilapisi polimer dan *stabilizer* sebagai pelindung *ergocalciferol*. Kelebihan partikel submikro dapat meningkatkan laju permeabilitas obat pada tubuh termasuk kulit. Penghantaran obat menembus kulit (*transdermal*) merupakan cara penghantaran yang masih perlu dikembangkan (Guirguis, 2013).

Pembuatan submikro partikel pembawa bahan obat menggunakan polimer yang berfungsi untuk melindungi zat aktif dari kerusakan (Huertas *et al.*, 2009). Polimer yang digunakan dalam penelitian ini adalah PLGA yang merupakan polimer

sintetik. Kelebihan polimer sintetik telah banyak diteliti sebagai bahan koloid untuk memproduksi desain nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat. Polimer PLGA bersifat *biocompatible* dan *biodegradable* serta tidak bersifat toksik. Secara khusus, PLGA telah disetujui Food and Drug Administration (FDA) untuk terapi manusia (Astete and Sabliov, 2006). Polimer PLGA memiliki gugus fungsi yang melimpah pada strukturnya sehingga memiliki efisiensi penyerapan yang tinggi dan pengalaman klinisnya yang panjang (Martien dkk., 2012).

Penambahan *poly(vinyl alcohol)* (PVA) sebagai *stabilizer* berguna untuk menjaga kestabilan antara fase minyak dan air pada suatu emulsi dikarenakan PVA mempunyai rantai karbon (gugus hidrofob) yang panjang sehingga dapat membentuk rintangan sterik yang besar di sekeliling droplet emulsi. PVA sebagai *stabilizer* menghasilkan enkapsulasi yang tinggi mencapai 86,59% (Kemala *et al.*, 2010). Kombinasi PLGA dan PVA digunakan pada pembuatan submikro partikel PLGA-*ergocalciferol* dikarenakan PLGA dan PVA memiliki ikatan yang kuat dan sesuai dengan metode *emulsion solvent evaporation* yang membutuhkan gugus polar dan nonpolar pada proses preparasinya (Lee *et al.*, 1999).

Berdasarkan latar belakang di atas, peneliti akan melakukan preparasi submikro partikel PLGA-*ergocalciferol* dengan metode *emulsion-solvent evaporation*, karena antara polimer PLGA dan *ergocalciferol* yang digunakan memiliki kesamaan sifat kelarutannya. Partikel submikro yang dihasilkan harus dikarakterisasi diameter, distribusi ukuran, parameter morfologi, zeta potensial, persen *entrapment efficiency* (%EE) dan uji penetrasi melalui difusi secara *in vitro*. Diameter partikel dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, salah satunya faktor

konsentrasi PVA sebagai *stabilizer*, sehingga pada penelitian ini dilakukan variasi konsentrasi PVA.

1.2 Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, dapat dirumuskan masalah sebagai berikut:

1. Berapa ukuran, distribusi partikel (PDI), nilai zeta potensial, dan persen *entrapment efficiency* (%EE) dari submikro partikel PLGA-*ergocalciferol* yang dipreparasi dengan variasi jumlah PVA?
2. Bagaimana morfologi submikro partikel PLGA-*ergocalciferol* yang dihasilkan pada formula optimum?
3. Apakah terdapat perbedaan persen terdifusi dari submikro partikel PLGA-*ergocalciferol* yang dibandingkan dengan larutan *ergocalciferol* murni?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan memiliki beberapa tujuan, yaitu:

1. Mengetahui ukuran, distribusi partikel (PDI), nilai zeta potensial, dan *entrapment efficiency* (%EE) dari submikro partikel PLGA-*ergocalciferol*.
2. Menjelaskan morfologi submikro partikel PLGA-*ergocalciferol* yang dihasilkan pada formula optimum.
3. Memaparkan perbedaan hasil persen terdifusi dari submikro partikel PLGA-*ergocalciferol* yang dibandingkan dengan larutan *ergocalciferol* murni?

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini yaitu penentuan karakterisasi partikel yang dihasilkan oleh konsentrasi optimal PVA dapat menjadi sumber dalam pengembangan formula optimum submikro partikel. Penentuan laju difusi PLGA-*ergocalciferol* dapat

menentukan kecepatan penetrasi *ergocalciferol* dalam menembus kulit sehingga dapat dilihat efek *ergocalciferol* di dalam tubuh.

DAFTAR PUSTAKA

- Agrawal, C.C., Huang, D., Schmitz, J.P. & Athanasiou, K.A. 1997, Elevated temperature degradation of a 50:50 copolymer of PLA-PGA, *J Pharm Sci*, **(2)**: 346 – 352.
- Ahasan, N. 2013, Vitamin D deficiency in South Asian population: A serious emerging problem, *Journal of Enam Medical College*, **(3)**: 63 – 66.
- Aiache, J.M. 1993, *Farmasetika 2 biofarmasi*, terjemahan Soeratri W., edisi ke-2, Airlangga University Press, Surabaya, Indonesia.
- Almatsier, S. 2010, *Prinsip dasar ilmu gizi*, PT. Gramedia Pustaka Utama, Jakarta, Indonesia.
- Allen, L.V., Popovich, N.G. & Ansel, H.C. 2011, *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*, 9th edition, Lippincott Williams & Wilkins, London, United Kingdom.
- AOAC (Official Method of Analysis). 2012, *Guidelines for dietary supplements and botanicals appendix*, Gaithersburg, USA.
- Astete, C.E. & Sabliov, C.M. 2006, Synthesis and characterization of PLGA nanoparticles, *J Biomater Sci*, **17(3)**: 247 - 289.
- Bala, I., Hariharan, S. & Kumar, M.N.V.R. 2004, *PLGA nanoparticles in drug delivery: The state of the art*, Department of Pharmaceutics NIPER, Punjab, India.
- Bao, W., Zhao, C., Luo, J. & Wu, D. 2006, PLGA microspheres with high drug loading and high encapsulation efficiency prepared by a novel solvent evaporation technique, *J Microencapsul*, **23(5)**: 471 – 479.
- Baroli, B. 2010, Penetration of nanoparticles and nanomaterials in skin: Fiction or reality, *J Pharm Sci*, **(99)**: 21 – 50.
- Beer, M.H. & Jones, T.V. 2005, *The merck manual of health and aging*, Random House, New York, USA.
- Berne, B.J. & Pecora, R. 2000, *Dynamic light scattering: With application to chemistry, biology and physic*, Dover Publications, New York, USA.
- Chien, Y.W. 1987, *Novel drug delivery*, Marcel Dekker Inc., London, United Kingdom.

- Chithrani, D.B. 2011, Optimization of bio-nano interface using gold nanostructures as a model nanoparticle system, *Int Sci J*, **1(3)**: 115 – 135.
- Darmawan, P.D. 2007, 'Pengembangan awal sistem pembawa obat polimerik berbasis nanopartikel', *Skripsi*, S.Si., Teknologi Farmasi, Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung, Bandung, Indonesia.
- Dasgupta, S., Auth, T. & Gompper, G. 2014, Shape and orientation matter for the cellular uptake of nanospherical particles, *Nano Lett*, **(14)**: 687 – 693.
- Delouis, L.A. 2012, *Applications of nanotechnology in dermatology*, University of Rochester, New York, USA.
- Departemen Kesehatan RI. 1995, *Farmakope Indonesia*, edisi ke-4, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Donnelly, R.F. & Singh, T.R. 2015, *Novel delivery systems for transdermal and intradermal drug delivery*, John Wiley & Sons, London, United Kingdom.
- Drugbank. 2016, *Identification ergocalciferol DB00153*, diakses pada tanggal 30 Mei 2016, <<http://www.drugbank.ca/drugs/DB00153>>.
- Dusso, A.D., Brown, A.J. & Slatopolsky, E. 2005, Vitamin D, *Am J Physiol Renal Physiol*, **(289)**: 8 – 28.
- Gentile, P., Chino, V., Carmagnola, I. & Hatton, V.P. 2014, An overview of poly(lactic-co-glycolic) acid (PLGA)-based biomaterials for bone tissue engineering, *Int J Mol Sci*, **(15)**: 3640 – 3659.
- Ghasemi, A. & Zahediasl, S. 2012, Normality tests for statistical analysis: aguide for non-statisticians, *Int J Endocrinology Metabolism*, **10(2)**: 486 – 489.
- Ginanjar, E., Sumariyono, Setiati, S. & Setiyohadi, B. 2007, Vitamin D and autoimmune disease, *Acta Med Ind J Intern Med*, **39(3)**: 133 – 141.
- 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.
- Guilatt, L.R., Couvreur, P., Lambert, G., Goldstein, D., Benita, S. & Dubernet, C. 2004, Extensive surface studies help to analyse zeta potential data: The case of cationic emulsions, *J Chem Phys*, **(13)**: 1 – 13.
- Guirguis, M. 2013, Cancer and nanotechnology, *Biomed Eng*, **2013**:1, diakses pada 10 Juni 2016, <http://www.ele.uri.edu/Courses/bme181/S13/1_MariaG_1.pdf>.
- Farrel, B.J., Prilutsky, B.I., Ritter, J.M., Kelley, S., Popat, K. & Pitkin, M. 2013, Effects of pore size, impantation time, and nano-surface properties on rat skin

- ingrowth into percutaneous porous titanium implants, *J Biomed Mater*, **(102)**: 1305 – 1315.
- Henry, C.J.K. & Chapman, C. 2002, *The nutrition handbook for food processors*, CRC Press, New York, USA.
- Hermawan, R. 2017, 'Preparasi dan karakterisasi submikro partikel *poly(lactic-co-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.
- Hiroyuki, T. 2010. *Application of PLGA nanospheres for skincare cosmetics*, diakses tanggal 17 Oktober 2016, <http://www.pla-drugcarrier.com/application/nanospheres.html>.
- Hielscher, T. 2005, Ultrasonic production of nano-size dispersions and emulsions, *J Nanoscale Science*, **(1)**: 1 – 6.
- Huertas, C.E., Fessi, H. & Ellaisari, A. 2009, *Polimer base d nanocapsules for drug delivery*, University of Lyon, Lyon, France.
- Ikatan Apoteker Indonesia. 2015, *ISO Indonesia*, Volume 47, ISFI, Jakarta, 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(lactic acid) and poly(e-caprolactone) with poly(vinyl alcohol) as emulsifier, *Arb J Chem*, **(5)**: 103 – 108.
- Kusworini, H., Puspitasari, L., Rudijanto, A., Wahono, S. & Kalim, H. 2011, Role of vitamin D in healthy and rheumatic autoimmune, *International Journal of Pharmaceutical Science Invention*, **2(2)**: 35 – 40.
- Lachman, L., Liebermann, H.A. & Kanig, J.I. 1994, *Teori and praktek farmasi industri II*, edisi ke-3, UI Press, Jakarta, Indonesia.
- Lanimarta, Y. 2012, 'Pembuatan dan uji penetrasi nanopartikel kurkumin-dendrimer poliamidoamin (PAMAN) generasi 4 dalam sediaan del dengan menggunakan sel difusi Franz', *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Ekstensi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Li, H.J., Zhang, A.Q., Hu, Y., Sui, L., Qian, D.J. & Chen, M. 2012, Large-scale synthesis and self-organization of silver nanoparticles with tween 80 as a reductant and stabilizer, *Nano Res*, **7(2012)**: 612 – 624.

- Lee, S.C., Oh, J.T., Jang, M.H. & Chung, S.I. 1999, Quantitative analysis of polyvinyl 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.
- Lindenberg, M., Kopp, S. & Dressmana J.B., 2004. *Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system*, Department of Pharmaceutical Technology, Johann Wolfgang Goethe-University, Frankfurt, Germany.
- Luo. Y., Zi, T. & Qin, W. 2012, Development of zein nanoparticle coated with carboxymethyl chitosan for encapsulation and controlled release of vitamin D3, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **(5)**: 561 – 573.
- Mardiyanto. 2013, 'Investigation of nanoparticulate formulation intended for caffeine delivery into hair follicle', *Disertation*, Dr.rer.nat., Departement of Pharmacy, Faculty of Science, Saarland University, Saarbruecken, Germany.
- Mardiyanto. 2015, Preparation and characterization of submicron particles of PLGA incorporation rifampin using emulsion solvent diffusion method, *Proceed ICB Pharma*, **(1)**: 13 – 16.
- Marks, R. 2004, The stratum corneum barrier: The final frontier, *J Nutr*, **(134)**: 2017 – 2021.
- Martien, R., Adhyatmika, Irianto, D.K.I., Farida, V. & Sari, D.P. 2012, Perkembangan teknologi nanopartikel sebagai sistem pengantaran obat, *J Pharm*, **(8)**: 133 – 139.
- Mohanraj, V.J. & Chen, Y. 2006, Nanoparticels-a review, *Trop J Pharm*, **(5)**: 561 – 573.
- Muhaimin. 2013, 'Study of microparticle preparation by the solvent evaporation method using focused beam reflectance measurement (FEBRM)', *Disertasi*, Dr. rer.nat., Departement of Biology, Faculty Chemistry and Pharmacy, Berlin University, Berlin, Germany.
- Murakami, H., Kawashima, Y., Niwa, T., Hino, T., Takeuchi, H. & Kobayashi, M. 1997, Influence of the degrees of hydrolyzation and polimerization of poly(vinylalcohol) on the preparation and properties of poly(dl-lactide-co-glycolide) nanoparticle, *Int J Pharm*, **(149)**: 43 – 49.
- Mura, S., Hillaireau, H., Nicolas, J., Droumaguet, B.L., Gueutin, C., Zanna, S., *et al.* 2011, Influence of surface charge on the potential toxicity of PLGA nanoparticles towards calu-3 cells, *Int J Nano*, **(6)**: 2591 – 2605.

- Nataraj, K.S., Raju, S.N. & Anusha, B. 2013, UV spectrophotometric method development for estimation of clindamycin phosphate in bulk and dosage form, *Int J Pharm Bio Sci*, **3(4)**: 164 – 167.
- Newbury, D.C. 2003, *Scanning electron microscopy and x-ray microanalysis*, 1st edition, Plenum Press, New York, USA.
- Nimesh, S. & Chandra, R. 2011. *Theory techniques and applications of nanotechnology in gene silencing*, River Publisher, Aalborg, Denmark.
- 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.
- Patel, M.R. & Fernanda, S.M.G. 2012, Characterization of ergocalciferol loaded solid nanoparticles, *J of Food Science*, **71(1)**: 134 – 140.
- Pouretedal, R.H. 2014. Preparation and characterization of azithromycin nanodrug using solvent/antisolvent method, *J Int Nano Lett*, **(4)**: 2 – 9.
- Pubchem. 2016, *Identification ergocalciferol 5280793*, diakses pada tanggal 5 November 2016, < <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280793>>.
- Rajeshwari, A., Prathna, T.C., Balajee, J., Chandrasekaran, N., Mandal, A.B. & Mukherjee, A. 2013, Computational approach for particle size measurement of silver nanoparticle from electron microscopic image, *IJPPS*, **(5)**: 619 – 623.
- Rakhmaningtyas, A.W. 2012, 'Preparasi dan karakterisasi nanopartikel sambung silang kitosan-natrium tripolifosfat dalam sediaan film bukal verapamil hidroklorida', *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Ekstensi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Rasheed, S.H., Babu, R.H., Mohiddin, M.K., Vineela, J., Raviteja, A., Kishore, P.R., *et al.* 2011, Transdermal drug delivery system-simplified medication regimen – a review, *J Pharm Biol Chem Sci*, **2(4)**: 233 – 238.
- Rawat, M., Singh, D. & Saraf, S. 2006, Nanocarriers: Promising vehicle for bioactive drugs, *J Biol Pharm*, **29(9)**: 1790 – 1798.
- Riwayati, I. 2007, Analisa resiko pengaruh partikel nano terhadap kesehatan manusia, *J Sains*, **3(2)**: 17 – 18.
- Rochet, A., Kobayashi, K. & Barrandon, Y. 1994, *Location of stem cells of human hair follicles by clonal analysis*, Departement of Biology, Ecole Normale Supérieure, Paris, France.
- Saputra, T. 2016, 'Preparasi dan karakterisasi submikro partikel *poly(lactic-co-glycolic 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.
- Salimi, A., Zadeh, B.S.M. & Savavi, G. 2013, Effect of Formulation Components on the In Vitro Skin Permeation of Microemulsion Drug Delivery System of Piroxicam, *Int Res J Pharm*, **3(4)**: 152 – 160.
- Sartorius. 2016, *Ultrafiltration and protein purification products*, Sartorius Stedim Biotech, Goettingen, Germany.
- Saville, D.J. 1990, Multiple comparison procedures: the practical solution, *J American Statistician*, **44(2)**: 174 – 180.
- Saxena, S.K. 2004, Polyvinyl alcohol (PVA), *Chem Tech Assessment*, **(2)**: 2 – 4.
- ScienceLab, 2016. PVA, diakses pada tanggal 28 Oktober 2016, <<http://www.sciencelab.com/msds/?lang=en®ion=ID>>.
- Shargel, L., Pong, S.W. & Yu, A.B.C. 2004, *Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics*, 5th edition, McGraw-Hill Companies, Ohio, USA.
- Shargel, L., Pong, S.W. & Yu, A.B.C. 2012, *Biofarmasetika dan farmakokinetika terapan*, edisi ke-5, Penerbit Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia.
- Siegel, J.S. & Makadia, K.H. 2011, Poly lactic-co-glycolic acid (PLGA) as biodegradable controlled drug delivery carrier, *J Polymers*, **(3)**: 1377 – 1397.
- Sigma-Aldrich. 2016, *Ergocalciferol*, diakses pada tanggal 25 Mei 2016, <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/e5750?lang=en®ion=ID>.
- Sigma-Aldrich. 2016, *PLGA*, diakses pada tanggal 25 Mei 2016, <<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/pz0007?lang=en®ion=ID>>.
- Simon, P. 2012, 'Formulasi dan uji penetrasi mikroemulsi natrium diklofenak dengan metode sel difusi Franz dan metode tape stripping', Skripsi, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Sinko, P.J. 2006, *Martins physical pharmacy and pharmaceutical science*, 5th edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA.
- Skoog, D.A., Holler, F.J. & Crouch, S.R. 2007, *Handbook of principles of instrumental analysis*, 6th edition, Thomson Brooks, Belmont, USA.

- Smeden, V.J., Hankemeije, R.T., Vreeken, R.J. & Bouwstra, J. 2010, The detailed lipid composition in human stratum corneum, *J Pharm Pharmacol*, **62(6)**: 807 – 811.
- Sugita, P., Ambarsari, L. & Farichah, F. 2012, 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, Strasbourg, France.
- Taurozzi, J.S., Hackley, V.A. & Wiesner, M.R. 2012, Preparation of nanoparticle dispersions from powdered material using ultrasonic disruption, *Natl Inst Stand Tech Spec Publ*, **1200(2)**: 1 – 14.
- Touhami, A. 2003, *Native cell wall organization shown by electron microscopy*, Washington DC, USA.
- Tranggono, R.I.S. & Latifah, F. 2007, *Buku pegangan ilmu pengetahuan kosmetik*, Gramedia Pustaka Utama, Jakarta, Indonesia
- Triyati, E. 1985, Spektrofotometer ultra-violet dan sinar tampak serta aplikasi dalam oseanologi, *Oseana LIPI*, **10(1)**: 39 – 47.
- Turk, C.T.S., Bayindir, Z.S. & Badilli, U. 2009, Preparation of polymeric nanoparticles using different stabilizing agents, *J Fac Pharm Ankara*, **38(4)**: 257 – 268.
- US Pharmacopeia. 2017, Ergocalciferol, diakses pada tanggal 5 Juni 2017, http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_m29740.html
- Venture Chemical. 2016, *Application of PLGA nanospheres for skincare cosmetics*, diakses pada 22 Agustus 2016, <<http://www.pla-drugcarrier.com/application/nanospheres.html>>.
- Voutou, B. & Stefanaki, E.C. 2008, Electron microscopy: The basics, *Physics of Adv Materials*, Winter School, Thessaloniki, Greece.
- Wahyuni, S., Hardisaputro, S. & Harjono. 2013, Sintesis nanopartikel perak menggunakan metode poliol dengan agen stabilisator polivinilalkohol (PVA), *Jurnal MIPA*, **(2)**: 157 – 159.
- Ward, L.M., Gaboury, I., Ladhani, M. & Zlotkin, S. 2007, Vitamin D deficiency rickets among children in Canada, *Can Med Assoc J*, **172(2)**: 161 – 166.
- Wise, L.D. 2000, *Handbook of pharmaceutical release technology*, 1st edition, Marcel Dekker Inc., New York, USA.

- World Health Organization. 2005, *Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for the who model list of essential medicines immediate release, solid oral dosage forms*, 40th edition, Geneva, Switzerland.
- Xiao, H. & Christopher S.B. 2001, On the importance and mechanisms of burst release in matrix-controlled drug delivery systems, *Journal of Controlled Release*, **(73)**: 121 – 136.
- Yuan, Y., Gao, Y., Zhao, J. & Mao, L. 2008, Characterization and stability evaluation of β -carotene nanoemulsions prepared by high pressure homogenization under various emulsifying conditions, *Food Res Intl*, **(41)**: 61 – 68.
- Yuliani, V. 2008, 'Sintesis ester laktovanilat dari asam vanilat dan laktosa serta uji aktivitas antioksidan', *Skripsi*, S.Si., Program Studi Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Zang, W., Gao, J., Zhu, G., Zhang, M., Ding, X., Wang, X., *et al.* 2010, Penetration and distribution of PLGA nanoparticles in the human skin treated microneedles, *Int J Pharm*, **(402)**: 205 – 212.
- Zolnik, B.S. & Burgess, D.J. 2007, Effect of acidic pH on PLGA microsphere degradation release, *J Cont Rel*, **122(3)**: 335 – 344.
- Zulfikar. 2008, *Kimia kesehatan*, edisi ke-3, Departemen Pendidikan Nasional, Jakarta, Indonesia.