

**PREPARASI DAN KARAKTERISASI SUBMIKRO PARTIKEL
KITOSAN DAN NATRIUM ALGINAT PEMBAWA
KETOKONAZOL DENGAN METODE GELASI IONIK**

SKRIPSI

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



Oleh:

THIO HASBULLAH

08121006039

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

2017

**PREPARASI DAN KARAKTERISASI SUBMIKRO PARTIKEL
KITOSAN DAN NATRIUM ALGINAT PEMBAWA
KETOKONAZOL DENGAN METODE GELASI IONIK**

SKRIPSI

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



Oleh:

THIO HASBULLAH

08121006039

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

2017

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah : PREPARASI DAN KARAKTERISASI SUBMIKRO
PARTIKEL KITOSAN NATRIUM ALGINAT
PEMBAWA KETOKONAZOL DENGAN METODE
GELASI IONIK

Nama Mahasiswa : THIO HASBULLAH

NIM : 08121006039

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 15 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. Yosua Maranatha S., S.Farm., M.Si., Apt.
NIPUS.199009152016011201
3. Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt.
NIPUS. 198711272013012201

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

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 SUBMIKRO
PARTIKEL KITOSAN NATRIUM ALGINAT
PEMBAWA KETOKONAZOL DENGAN METODE
GELASI IONIK

Nama Mahasiswa : THIO HASBULLAH

NIM : 08121006039

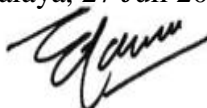
Program Studi : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Penguji Sidang Ujian Skripsi di 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

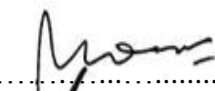

(.....)

Anggota :

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


(.....)

2. Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt.
NIP. 195810261987032002


(.....)

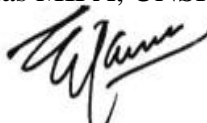
3. Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt.
NIP. 198803252015042002


(.....)

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


(.....)

Mengetahui,
Ketua Program Studi Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI


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

HALAMAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Thio Hasbullah

NIM : 08121006039

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 nara sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 26 Juli 2017
Penulis,



Thio Hasbullah
NIM. 08121006039

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

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

Nama : Thio Hasbullah
NIM : 08121006039
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 Submikro Partikel Kitosan Natrium Alginat Pembawa Ketokonazol dengan Metode Gelasi Ionik” 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 sebenarnya.

Inderalaya, 26 Juli 2017
Penulis,

Thio Hasbullah
NIM. 08121006039

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

**Skripsi ini saya persembahkan kepada almamater saya Program Studi
Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas
Sriwijaya**

Keluarga tercinta beserta teman-teman seperjuangan Farmasi

*“Sesungguhnya orang-orang yang beriman dan orang-orang yang berhijrah
dan berjihad di jalan Allah, mereka itulah yang mengharapkan rahmat Allah.*

Allah Maha Pengampun, Maha Penyayang”

(QS. Al-Baqarah:218)

**Wahai orang-orang beriman! Bertakwalah kepada Allah dan carilah
washilah (jalan) untuk mendekatkan diri kepada-Nya, dan berjihadlah
(berjuang) di jalan-Nya, agar kamu beruntung**

(QS. Al-Mai'dah : 35)

BERDOA, PERCAYA DAN BERUSAHA LILLAHI TA'ALA

✧ THIO HASBULLAH ✧

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum warohmatullahi wabarokatuh

Alhamdulillah, penulis memanjatkan puji dan syukur kehadirat Allah SWT atas segala Rahmat dan Karunia-Nya, yang telah memberikan segala kekuatan, kemampuan, dan kelancaran kepada penulis untuk melakukan penelitian dan dapat menyelesaikan skripsi. Shalawat dan salam tak lupa penulis panjatkan kepada junjungan Nabi Muhammad SAW yang telah memberikan jalan dan menuntun umatnya dari jalan yang gelap menuju jalan yang terang yang disinari oleh iman dan islam. Skripsi ini berjudul “Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel Kitosan Natrium Alginat Pembawa Ketokonazol dengan Metode Gelasi Ionik” sebagai salah satu syarat mendapatkan gelar Sarjana Farmasi di program studi Farmasi Fakultas MIPA Universitas Sriwijaya.

Selama pelaksanaan penelitian ini penulis mendapatkan bimbingan, arahan, serta dukungan dari berbagai pihak sehingga penyusunan skripsi ini berjalan dengan lancar. Oleh karena itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Ayahanda Sularno, SP., dan ibunda Romlah tercinta atas semua do'a kasih sayang, serta cinta kasih yang diberikan kepada penulis serta dukungan baik moril maupun materil terutama dalam upaya untuk meraih cita-citaku selama ini.
2. Bapak Prof.Dr.Ir.H. Anis Saggaff, MSCE (Rektor Universitas Sriwijaya), Bapak Drs. Muhammad Irfan, M.T (Dekan Fakultas MIPA), dan Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. (Ketua Program Studi Farmasi) atas sarana dan prasarana yang diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan studi dengan baik dan lancar.
3. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. (dosen pembimbing I) dan Ibu Herlina, M.Kes., Apt. (dosen pembimbing II) yang begitu baik dan sabar, serta memberikan begitu banyak dorongan dan memotivasi yang sangat berarti bagi penulis dan telah banyak membantu memberikan masukan, solusi, dan saran-saran mulai dari penelitian hingga terselesaikannya skripsi ini.

4. Ibu Akrimah, M.Si., Apt., dan dan Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si selaku dosen pembimbing akademik atas bimbingan, motivasi serta saran yang telah diberikan selama 4 tahun ini.
5. Bapak Yosua Maranatha S., S.Farm., M.Si., Apt., Ibu Najma Annuria Fithri, M.Sc., Apt., Ibu Annisa Amriani, M.Farm., Apt., dan Ibu Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt., selaku dosen pembahas yang telah memberikan banyak saran dalam perbaikan penulisan skripsi ini.
6. Seluruh dosen Program Studi Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah memberikan ilmu yang tak ternilai harganya, masukan, pemikiran, dan tenaga selama proses perkuliahan yang dapat menambah wawasan bagi penulis.
7. Seluruh staff dan analis laboratorium Program Studi Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya (kak ria, kak adi, kak erwin, kak tawan, kak put, kak isti, kak fit, kak icen, kak irma) yang telah banyak memberikan bantuan selama kuliah dan penelitian sehingga penulis bisa menyelesaikan studi dengan lancar.
8. *The best family in my heart.* mas Imam, mbak Inda, mbak Ririn, Pian, Kiki, Vita, Adit, Bibing, Agil, Aji, dan Ajeng yang selalu jadi penghibur, memberikan hiburan, canda tawa, suka maupun duka. *Keep in my heart.*
9. *There are team in life and as my best friends.* Gelayours (Yasin, Yadin, Ario, Anggik, Mpudt, Elva, Nyak, Pabel, Adik, Ola, Hanum, Fera, Idan Chay, dan Lail) yang selalu ada setiap saat, memberikan warna-warni kehidupan, dan dari mereka penulis menyadari akan artinya keluarga saat jauh dari orang tua. *See you on future bro dan sist.*
10. Sahabat penelitian nanoteknologi (Unyu, Faiz, Fithri, Indra, Erick) yang telah menemani selama penelitian hingga selesai, memberikan banyak pelajaran tentang arti kehidupan, memberikan banyak keseruan, menemani dalam suka maupun duka, mengingatkan dikala “melenceng”.
11. Teman-teman seperjuangan Farmasi 2012 (semoga tetap selalu kompak, bahagia bisa menjadi bagian dari kalian semua), kakak-kakak Farmasi 2011, adik-adik 2013, 2014, 2015, dan 2016, dan Anggota HKMF UNSRI, yang telah memberikan semangat dan mengukir cerita selama studi ini.

12. *Best partner in crime and life*, Anggia Peramahani “*keep spirit and fight*”.
13. Semua pihak yang turut membantu, baik terlibat secara langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis sangat bersyukur dan berterimakasih atas segala kebaikan, do'a, dan motivasi yang diberikan dari semua pihak yang telah membantu selama penelitian dan penyusunan skripsi ini. Semoga Allah memberkahi dan membalas setiap kebaikan semua pihak yang membantu. Penulis menyadari dalam penulisan skripsi ini masih banyak terdapat kekurangan, oleh karena itu penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk perbaikan dimasa yang akan datang. Semoga skripsi ini dapat memberikan banyak manfaat untuk kemajuan ilmu pengetahuan.

Wassalamu'alaikum warohmatullahi wabarokatuh.

Inderalaya, 26 Juli 2017
Penulis

Thio Hasbullah
NIM. 08121006039

Preparation and Characterization of Chitosan Sodium Alginate Submicron Particles Carrier Ketoconazole with Ionic Gelation Method

Thio Hasbullah
08121006039

ABSTRACT

Trichophyton is the most common causes of dermatomycosis. Ketoconazole can be used as a treatment of dermatomycosis. Ketoconazole active ingredient to class II of Biopharmaceutics Classification System (BCS) which shows that the solubility is low in water and has good permeability. Low solubility affects the bioavailability of a drug and its absorption on the body. The preparation of ketoconazole into submicro particles consisted of chitosan polymer, sodium alginate and cross linker CaCl_2 by ionic gelation method. The calcium chloride concentration varied on the three formulas yielded % entrapment efficiency (% EE) of 90.77% (20 μL); 92.15% (40 μL); 94.5% (100 μL). Based on the results of percent EE, the optimum formula of submicro particles chitosan sodium alginate ketoconazole with the concentration of calcium chloride is 100 μL . The results of particle characterization such as diameter and particle distribution (Poly Dispersity Index / PDI), and zeta potential using particle size analyzer (PSA) tool in optimum formula is 287.3 nm; 0.325; And 24.1 mV. The observation of particle morphology using transmission electron microscope (TEM) tool to the formulas of chitosan submicro particles sodium alginate ketoconazole shows particles with spheric shape. Particle permeability was observed through in vitro diffusion testing using Franz diffusion cells. The 24-hour diffusion test results showed diffused percentage on submicro particles is 4.241%, compared with a pure ketoconazole solution is 2.664% and ketoconazole dosage from market is 3.102%. The effectiveness of the drug was observed through in vivo testing using animal test infected with *Trichophyton*. Submicro particle show the greatest decrease of lesions in the target when compared with pure ketoconazole and commercial ketoconazole.

Keywords: Ketoconazole, Submicro Particles, Chitosan, Sodium Alginate, *Trichophyton*

Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel Kitosan Natrium Alginat Pembawa Ketokonazol dengan Metode Gelasi Ionik

Thio Hasbullah
08121006039

ABSTRAK

Trichophyton merupakan salah satu spesies penyebab dermatomikosis. Ketokonazol dapat digunakan sebagai salah satu pengobatan terhadap penyakit dermatomikosis. Zat aktif ketokonazol tergolong dalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II yang menunjukkan bahwa kelarutan rendah dalam air dan memiliki permeabilitas yang baik. Kelarutan yang rendah akan mempengaruhi bioavailabilitas suatu obat dan mempengaruhi kemampuan obat untuk absorpsi di dalam tubuh. Preparasi ketokonazol menjadi submikro partikel terdiri dari polimer kitosan, natrium alginat dan *Cross Linking* CaCl₂ dengan metode gelasi ionik. Konsentrasi kalsium klorida yang divariasikan terhadap ketiga formula menghasilkan % *entrapment efficiency* (%EE) masing-masing sebesar 90,77% (20 µL); 92,15% (40 µL); 94,5% (100 µL). Berdasarkan hasil persen EE diperoleh formula optimum submikro partikel kitosan natrium alginat ketokonazol dengan konsentrasi kalsium klorida sebesar 100 µL. 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 287,3 nm; 0,325; dan 24,1 mV. Pengamatan morfologi partikel menggunakan alat *transmission electron microscope* (TEM) pada formula submikro partikel kitosan natrium alginat ketokonazol menunjukkan partikel dengan bentuk *spheric*. Permeabilitas partikel diamati melalui pengujian difusi secara *in vitro* menggunakan sel difusi Franz. Hasil uji difusi selama 24 jam menunjukkan persen terdifusi pada submikro partikel sebesar 4,241%, dibandingkan dengan larutan ketokonazol murni sebesar 2,664% dan sediaan ketokonazol di pasaran sebesar 3,102%. Efektivitas obat diamati melalui pengujian secara *in vivo* menggunakan hewan uji tikus yang diinfeksi dengan *Trichophyton*. Submikro partikel menunjukkan penurunan lesi yang paling banyak pada target jika dibandingkan dengan ketokonazol murni dan ketokonazol pasaran.

Kata kunci: Ketokonazol, Submikro Partikel, Kitosan, Natrium Alginat, *Trichophyton*

DAFTAR ISI

| | Halaman |
|--|---------|
| HALAMAN JUDUL..... | i |
| HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL | ii |
| HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI..... | iii |
| HALAMAN 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 Rumusan Masalah..... | 4 |
| 1.3 Tujuan Penelitian | 5 |
| 1.4 Manfaat Penelitian | 5 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA | 6 |
| 2.1 Ketokonazol..... | 6 |
| 2.1.1 Sifat Fisika dan Kimia Ketokonazol | 6 |
| 2.1.2 Farmakokinetika Ketokonazol | 7 |
| 2.1.3 Farmakodinamik Ketokonazol | 9 |
| 2.1.3.1 Sediaan, Penggunaan, dan Dosis dari Ketokonazol | 9 |
| 2.1.3.2 Indikasi dan Kontraindikasi Ketokonazol | 9 |
| 2.1.3.3 Efek Samping Ketokonazol..... | 10 |
| 2.1.4 Mekanisme Kerja Ketokonazol | 10 |
| 2.2 Teknologi Partikel..... | 11 |
| 2.2.1 Metode Pembuatan Partikel..... | 12 |
| 2.2.1.1 Sistem Dispersi dengan Bahan Polimer | 12 |
| 2.2.1.2 Metode Polimerasi..... | 13 |
| 2.2.1.3 Metode Gelasi Ionik | 13 |
| 2.2.2 Bahan Pembuat Partikel Submikro..... | 15 |
| 2.2.2.1 Kitosan..... | 15 |
| 2.2.2.2 Alginat | 17 |
| 2.3 Karakterisasi Partikel..... | 19 |
| 2.3.1 Penentuan Bentuk dan Morfologi Partikel | 19 |
| 2.3.2 Ukuran dan Distribusi Partikel | 21 |
| 2.3.3 Persen <i>Encapsulation Efficiency</i> (%EE)..... | 22 |
| 2.4 Pengukuran Laju Difusi | 23 |
| 2.5 Sistem Penghantaran Obat Submikro Partikel Secara Topikal..... | 25 |

| | | |
|------------------------------------|--|----|
| 2.5.1 | Difusi Kulit | 25 |
| 2.5.2 | Karakteristik Submikro Partikel Berpenetrasi Melalui Kulit..... | 26 |
| 2.5.3 | Kulit sebagai Tempat Penghantaran Submikro Partikel | 27 |
| 2.5.4 | Kulit sebagai Penghalang untuk Penetrasi Submikro Partikel..... | 28 |
| 2.5.4.1 | Jalur Transeluler (Intraseluler) | 29 |
| 2.5.4.2 | Jalur Interseluler | 29 |
| 2.5.4.3 | Jalur Transfolikuler..... | 30 |
| 2.6 | Jamur <i>Trichophyton</i> | 31 |
| BAB III METODOLOGI PENELITIAN..... | | 33 |
| 3.1 | Waktu dan Tempat Penelitian..... | 33 |
| 3.2 | Alat dan Bahan | 33 |
| 3.2.1 | Alat | 33 |
| 3.2.2 | Bahan..... | 33 |
| 3.3 | Preparasi Bahan | 34 |
| 3.3.1 | Preparasi Kitosan..... | 34 |
| 3.3.2 | Preparasi Natrium Alginat..... | 34 |
| 3.3.3 | Preparasi Kalsium Klorida | 34 |
| 3.3.4 | Preparasi Ketokonazol..... | 34 |
| 3.4 | Formula..... | 35 |
| 3.5 | Pembuatan Submikro Partikel Kitosan Pembawa Ketokonazol..... | 35 |
| 3.6 | Purifikasi dan Penentuan Persen <i>Encapsulation Efficiency</i> (EE)..... | 36 |
| 3.7 | Uji Difusi Secara <i>In Vitro</i> | 37 |
| 3.7.1 | Pembuatan Kurva Kalibrasi..... | 37 |
| 3.7.2 | Pembuatan Dapar Fosfat pH 5,4..... | 37 |
| 3.7.3 | Uji Penetrasi Menggunakan Kulit Tikus | 37 |
| 3.8 | Evaluasi dan Karakterisasi Partikel | 39 |
| 3.8.1 | Penentuan Sifat Fisika Partikel..... | 39 |
| 3.8.2 | Penentuan Morfologi Partikel..... | 39 |
| 3.9 | Uji <i>In Vivo</i> Submikro Partikel Kitosan Natrium Alginat Pembawa Ketokonazol | 40 |
| 3.9.1 | Pembuatan Suspensi Jamur <i>Trichophyton</i> | 40 |
| 3.9.2 | Pengujian <i>In Vivo</i> Submikro Partikel Kitosan Pembawa Ketokonazol..... | 40 |
| 3.10 | Uji Kelarutan | 41 |
| 3.10.1 | Akuades | 41 |
| 3.10.2 | Larutan NaOH 5% | 41 |
| 3.10.3 | Larutan NaHCO ₃ 5% | 41 |
| 3.10.4 | Larutan HCl 5% | 41 |
| 3.10.5 | <i>Simulated Intestinal Fluid (SIF)</i> | 42 |
| 3.10.6 | <i>Simulated Gastric Fluid (SGF)</i> | 42 |
| 3.11 | Analisis Data | 42 |
| 3.11.1 | Penafsiran Data Hasil TEM dan PSA..... | 42 |
| 3.11.2 | Penafsiran Data Hasil Uji Persen <i>Encapsulation Efficiency</i> (EE)..... | 43 |
| 3.11.3 | Penafsiran Difusi | 43 |

| | |
|--|-----|
| 3.11.4 Penafsiran Uji <i>In Vivo</i> Submikro Partikel Kitosan Ketokonazol..... | 43 |
| BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN | 44 |
| 4.1 Preparasi Bahan | 44 |
| 4.2 Pembuatan Submikro Partikel Kitosan Natrium Alginat Pembawa Ketokonazol | 46 |
| 4.3 Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi (EE)..... | 50 |
| 4.4 Evaluasi dan Karakterisasi Submikro Partikel Kitosan Natrium Alginat Pembawa Ketokonazol..... | 54 |
| 4.4.1 Diameter dan Distribusi Partikel | 55 |
| 4.4.2 Zeta Potensial Partikel | 56 |
| 4.4.3 Penentuan Morfologi Partikel..... | 57 |
| 4.5 Uji Kelarutan | 59 |
| 4.6 Uji Difusi secara <i>In Vitro</i> | 61 |
| 4.7 Uji <i>In Vivo</i> | 66 |
| BAB V KESIMPULAN DAN SARAN..... | 69 |
| 5.1 Kesimpulan..... | 69 |
| 5.2 Saran | 70 |
| DAFTAR PUSTAKA | 71 |
| LAMPIRAN | 79 |
| DAFTAR RIWAYAT HIDUP | 114 |

DAFTAR TABEL

| | Halaman |
|---|---------|
| Tabel 1. Formulasi submikro partikel kitosan natrium alginat pembawa ketokonazol..... | 35 |
| Tabel 2. Hasil perhitungan persen terdifusi..... | 63 |

DAFTAR GAMBAR

| | Halaman |
|---|---------|
| Gambar 1. Struktur kimia dari ketokonazol | 6 |
| Gambar 2. Proses pre-gelasi ionik | 14 |
| Gambar 3. Struktur senyawa kitosan | 16 |
| Gambar 4. Struktur senyawa natrium alginat | 18 |
| Gambar 5. Skema kerja alat TEM | 20 |
| Gambar 6. Sel difusi Franz | 25 |
| Gambar 7. Tiga jalur submikro partikel berpenetrasi menuju kulit..... | 30 |
| Gambar 8. Koloni <i>Trichophyton mentagrophytes</i> | 31 |
| Gambar 9. Kompleks polielektrolit kalsium klorida natrium alginat dan interaksinya dengan kitosan..... | 47 |
| Gambar 10. Hasil uji morfologi partikel kitosan natrium alginat ketokonazol formula optimum menggunakan TEM (a) dan ImageJ® (b) | 58 |
| Gambar 11. Grafik distribusi ukuran partikel TEM | 59 |
| Gambar 12. Perbandingan persen terdifusi sediaan submikro partikel kitosan natrium alginat pembawa ketokonazol dengan zat aktif ketokonazol murni dan krim ketokonazol | 65 |
| Gambar 13. Perbandingan uji <i>in vivo</i> sediaan submikro partikel kitosan natrium alginat pembawa ketokonazol dengan zat aktif ketokonazol murni dan krim ketokonazol..... | 68 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | Halaman |
|---|---------|
| Lampiran 1. Skema Kerja Umum | 79 |
| Lampiran 2. <i>Certificate of Analysis</i> Kitosan | 80 |
| Lampiran 3. <i>Certificate of Analysis</i> Natrium Alginat | 81 |
| Lampiran 4. <i>Certificate of Analysis</i> Ketokonazol | 82 |
| Lampiran 5. Submikro Partikel Kitosan Natrium Alginat Ketokonazol | 83 |
| Lampiran 6. Pengukuran Panjang Gelombang Maksimum Ketokonazol | 84 |
| Lampiran 7. Kurva Kalibrasi Persen EE Ketokonazol | 86 |
| Lampiran 8. Persen EE Submikro Partikel Ketokonazol | 87 |
| Lampiran 9. Sertifikat Ukuran dan PDI Formula 1 Kitosan Natrium Alginat Ketokonazol..... | 88 |
| Lampiran 10. Sertifikat Ukuran dan PDI Formula 2 Kitosan Natrium Alginat Ketokonazol..... | 89 |
| Lampiran 11. Sertifikat Ukuran dan PDI Formula 3 Kitosan Natrium Alginat Ketokonazol | 90 |
| Lampiran 12. Sertifikat Zeta Potensial Formula 1 Kitosan Natrium Alginat Ketokonazol | 91 |
| Lampiran 13. Sertifikat Zeta Potensial Formula 2 Kitosan Natrium Alginat Ketokonazol | 92 |
| Lampiran 14. Sertifikat Zeta Potensial Formula 3 Kitosan Natrium Alginat Ketokonazol | 93 |
| Lampiran 15. Hasil Olah Gambar TEM menggunakan ImageJ® | 94 |
| Lampiran 16. Hasil TEM | 95 |
| Lampiran 17. Uji Kelarutan Formula Optimum Submikro Partikel Kitosan Natrium Alginat Ketokonazol | 96 |
| Lampiran 18. Kurva Kalibrasi Uji Difusi Ketokonazol | 97 |
| Lampiran 19. Perhitungan Hasil Uji Difusi Ketokonazol | 98 |
| Lampiran 20. Hasil Olah Data SPSS®21 | 102 |
| Lampiran 21. Uji <i>In vivo</i> | 109 |
| Lampiran 22. Grafik <i>In Vivo</i> | 111 |

DAFTAR SINGKATAN

| | |
|-------------------|--|
| API | : <i>Aqua Pro Injection</i> |
| ANOVA | : <i>Analysis of Variance</i> |
| BCS | : <i>Biopharmaceutics Classification System</i> |
| CaCl ₂ | : Kalsium Klorida |
| CV | : <i>Coefficient of Variance</i> |
| CYP | : Sitokrom P |
| DA | : Deasetilisasi |
| DC | : <i>Decolouring</i> |
| DLS | : <i>Dynamic Light Scattering</i> |
| DM | : Demineralisasi |
| DP | : Deproteinisasi |
| EE | : <i>Encapsulation Efficiency</i> |
| HSD | : <i>Honestly Significant Difference</i> |
| kDa | : kiloDalton |
| KgBB | : Kilogram Berat Badan |
| kV | : kiloVolt |
| LD ₅₀ | : <i>Lethal Dosage 50%</i> |
| LogP | : Logaritma Koefisien Partisi |
| LSD | : <i>Least Significant Difference</i> |
| mV | : miliVolt |
| PDI | : <i>Poly Dispersity Index</i> |
| PEG | : Poli Etilen Glikol |
| pH | : <i>Potential Hydrogen</i> |
| pKa | : Derajat Disosiasi Asam |
| ppm | : <i>part per million</i> |
| PSA | : <i>Particle Size Analyzer</i> |
| R ² | : Koefisien Determinasi |
| R | : <i>Correlation Coefficient</i> |
| SD | : <i>Standard Deviation</i> |
| SDA | : <i>Sabroud Dextrose Agar</i> |
| SEM | : <i>Scanning Electron Microscopy</i> |
| SIF | : <i>Simulated Intestinal Fluid</i> |
| Sig | : Signifikansi |
| SGF | : <i>Simulated Gastric Fluid</i> |
| SPSS® | : <i>Statistical Product and Service Solutions</i> |
| TEM | : <i>Transmission Electron Microscopy</i> |
| TJ | : <i>Tight Junction</i> |
| UV-Vis | : <i>Ultraviolet-Visible</i> |

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit infeksi oleh jamur dapat ditemukan hampir di seluruh daerah Indonesia. Negara ini memiliki iklim tropis yang mempunyai suhu lembab sehingga memudahkan pertumbuhan jamur dan menyebabkan banyaknya kasus infeksi jamur. Penelitian yang dilakukan di Denpasar, Bali menunjukkan dermatomikosis (infeksi kulit oleh jamur) menempati urutan kedua setelah dermatitis. Angka kejadian tersebut diperkirakan kurang lebih sama dengan kota-kota besar yang terdapat di Indonesia. Kasus ini mungkin akan meningkat dengan variasi penyakit yang berbeda pada daerah pedalaman. Angka kejadian dermatomikosis yang terjadi di rumah sakit pendidikan bervariasi antara 2,93 - 27,6%, angka ini mungkin belum merupakan kejadian populasi di Indonesia (Adiguna, 2004).

Mikroorganisme, terutama jamur, menjadi faktor utama penyebab kerusakan membran kulit. Faktor ini karena aktivitas selulolitik oleh mikroorganisme (Coughian *et al.*, 1993). Jamur terlibat dalam *biodeterioration* (pemburukan) penyakit, di patologi penyakit manusia. *Biodeterioration* penyakit disebabkan oleh jamur dermatofita dari famili arthrodermataceae dengan lebih dari 40 spesies yang salah satu genusnya adalah jamur *Trichophyton* (Shin and Kang, 2003).

Bahan kimia secara khusus menghambat kitin (komponen utama dari dinding jamur) dan ergosterol (sterol utama membran jamur) digunakan untuk mencegah infeksi jamur (Lanting, 1990). Ketokonazol merupakan obat sintesis digunakan sebagai pengobatan utama untuk mengatasi jamur yang terdapat pada membran kulit manusia. Ketokonazol merupakan antifungi golongan azol yang

banyak diberikan di pasaran dan sering diberikan pada pengobatan oral untuk infeksi sistemik (Hazen, 2000). Zat aktif ketokonazol dapat mengatasi dermatomikosis, dermatomikosis merupakan penyakit pada kulit, kuku, rambut, dan mukosa yang disebabkan oleh infeksi jamur. Zat aktif ketokonazol berfungsi untuk menghilangkan jamur penyebab dermatomikosis, salah satunya jamur *trichophyton*. Efek samping yang sering dijumpai akibat pemakaian ketokonazol yakni mual dan muntah (Setiabudy dkk., 2007).

Ketokonazol termasuk dalam golongan BCS (*Biopharmaceutic Classification System*) kelas dua yang memiliki permeabilitas baik dan kelarutan yang buruk. Obat ini sedikit sekali diabsorpsi secara sistemik setelah pemakaian topikal ke kulit. Sediaan ketokonazol yang beredar di pasaran umumnya berbentuk krim dan gel yang mengandung zat aktif ketokonazol 2%. Sediaan krim dan gel ketokonazol ini mempunyai penetrasi topikal yang kurang baik. Penetrasi sediaan krim dan gel ketokonazol hanya sampai batas epidermis dan diabsorpsi hanya sampai pembuluh dan kelenjar-kelenjar. Tujuan penggunaan obat dermatologi adalah menghasilkan efek terapeutik pada tempat spesifik sehingga tidak perlu sampai sistemik. Jamur kulit dapat menginfeksi pada bagian epidermis hingga dermis. Terapi topikal juga dapat menghindari risiko seperti pada terapi yang diberikan secara intravena, serta terapi peroral, misalnya perubahan pH, aktivitas enzim, dan pengosongan lambung. Keuntungan lain, yaitu karena penyerapan sistemik pada terapi topikal dapat diabaikan maka efek samping maupun interaksi obat pada terapi topikal jarang terjadi (Surber, 2005).

Masalah absorpsi setelah pemakaian topikal dan efek samping dari suatu obat dalam penggunaannya dapat diatasi dengan memanfaatkan teknologi partikel

seperti submikro partikel. Submikro partikel akan mengubah partikel yang berukuran lebih besar menjadi yang lebih kecil, sehingga akan memudahkan absorpsi dan mencapai titik sasaran setelah pemakaian topikal dari partikel obat. Manfaat lain yang dapat diperoleh dari teknologi partikel adalah peningkatan efektivitas penggunaan suatu obat dan menghindari resiko degradasi obat dalam tubuh (Guirguis, 2013). Submikro partikel dapat mengkarakterisasi sistem partikulat pembawa obat dengan mempertimbangkan banyaknya obat yang terjerap sehingga dapat meningkatkan efek perlindungan obat dari degradasi senyawa obat di dalam (Li *et al.*, 2008)

Suatu bahan obat akan diubah menjadi partikel berukuran submikro yang membutuhkan dua komponen penting, yaitu polimer penjerap dan *stabilizer*. Submikro partikel dalam bidang kefarmasian dapat berupa nano partikel. Submikro partikel didefinisikan sebagai dispersi partikel atau partikel padat dengan ukuran 10 – 1000 nm. Tujuan utama dalam merancang submikro partikel yaitu sebagai sistem penghantaran obat tertarget untuk mengontrol ukuran partikel, sifat permukaan dan pelepasan obat dalam rangka mencapai efek terapi yang optimal dengan tingkatan dosis yang telah diatur (Mohanraj *and* Chen, 2006).

Komponen submikro partikel telah mengalami perkembangan saat ini, salah satu polimer yang dikembangkan sebagai zat pembawa submikro partikel adalah biopolimer seperti kitosan dan alginat. Kitosan mempunyai beberapa sifat yang menguntungkan yaitu bersifat anti mikroba, *biocompatible*, dan *biodegradable*. Bentuk submikro partikel kitosan mempunyai banyak keunggulan yakni tidak toksik, stabil selama penggunaan (Agnihotri, 2004). Kitosan juga bersifat sebagai

pembuka *tight junction* (TJ) antar sel sehingga dapat sebagai *enhancer* yang berfungsi membawa zat aktif obat masuk ke dalam sel. Biopolimer ini juga memiliki keuntungan yang dapat mempertahankan pelepasan zat aktif obat yang dienkapsulasi dalam kurun waktu yang cukup lama dan natrium alginat yang *mucoadhesive* dapat meningkatkan *bioavailability* bahan obat (Thwala, 2010).

Pembuatan submikro partikel pembawa ketokonazol dipengaruhi oleh penambahan kalsium klorida sebagai *cross linking*. Kalsium klorida berfungsi untuk meningkatkan stabilitas dan aktivitas zat aktif ketokonazol. Ion kalsium pada kalsium klorida dapat menggantikan ion natrium pada natrium alginat untuk memperkuat polimer yang melapisi sediaan submikro partikel pembawa ketokonazol tersebut (Hasanzadeh *et al.*, 2011). Kalsium klorida dengan volume 20 μL memiliki hasil yang optimal dalam formula submikro partikel (Moradhaseli *et al.*, 2013). Berdasarkan informasi ini, peneliti termotivasi untuk melakukan preparasi dan karakterisasi submikro partikel dari biopolimer kitosan dan natrium alginat pembawa ketokonazol dengan variasi volume kalsium klorida (20, 40, dan 100 μL).

1.2 Perumusan Masalah

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

1. Berapa nilai PDI, zeta potensial, ukuran partikel, dan persen EE (%EE) dari submikro partikel kitosan alginat pembawa ketokonazol dengan variasi volume CaCl_2 yang dihasilkan dengan metode gelasi ionik?

2. Bagaimana morfologi formula optimum submikro partikel kitosan alginat pembawa ketokonazol dengan variasi volume CaCl_2 yang dihasilkan dengan metode gelasi ionik?
3. Bagaimana pengaruh formula optimum submikro partikel kitosan alginat pembawa ketokonazol dengan variasi CaCl_2 metode gelasi ionik terhadap jamur *Trichophyton*?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan yang ingin dicapai dalam penelitian ini adalah:

1. Mengetahui nilai PDI, ukuran partikel, zeta potensial, dan persen EE (%EE) dari submikro partikel kitosan alginat pembawa ketokonazol dengan variasi volume CaCl_2 yang dihasilkan dengan metode gelasi ionik.
2. Melihat morfologi formula optimum submikro partikel kitosan alginat pembawa ketokonazol dengan variasi volume CaCl_2 yang dihasilkan dengan metode gelasi ionik.
3. Mempelajari efek terapi formula optimum submikro partikel kitosan alginat pembawa ketokonazol dengan variasi volume CaCl_2 yang dihasilkan dengan metode gelasi ionik.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah pengembangan formula dan pembuatan submikro partikel kitosan alginat pembawa ketokonazol sebagai obat antifungi. Formula optimal yang dihasilkan ini dapat dimanfaatkan untuk peningkatan stabilitas dan efek terapi dari ketokonazol. Selain itu, penelitian ini juga memiliki manfaat untuk menambah ilmu pengetahuan di bidang pembuatan submikro partikel bahan obat dalam ilmu teknologi farmasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah, M. & Kharuruijjal. 2009, *Karakterisasi nanomaterial: Teori, penerapan dan pengolahan data*, edisi ke-2, Rezeki Putra, Bandung, Indonesia.
- Adiguna, M.S. 2007, *Epidemiologi dermatomikosis di Indonesia*, edisi ke-5, Balai Penerbit FKUI, Jakarta, Indonesia.
- Agnihotri, S.A., Mallikarjuna, N.N. & Aminabhavi, T.M. 2004, Recent advances in chitosan based micro and nanoparticles in drug delivery, *J Control Release*, **100**: 5 – 28.
- Alatas, F., Sundani, N.S., Lucy, S. & Ismunandar. 2013, Kelarutan dan stabilitas kimia kompleks didanosin dengan nikotinamid atau l-arginin, *J Sains Materi Indonesia*, **15**: 94 – 102.
- 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.
- Arifin, Z., Irawan, D. & Rahim, M. 2011, *Produksi kitosan berbasis limbah udang delta Mahakam: Tinjauan dan proses*, Interpena, Yogyakarta, Indonesia.
- Baroli, B. 2010, Penetration of nanoparticles and nanomaterials in skin: Fiction or reality, *J Pharm Sci*, **99**: 21 – 50.
- Berne, B.J. & Pecora, R. 2000, *Dynamic light scattering: with application to chemistry, biology and physics*, Dover Publications, New York, USA.
- Buzea, C., Blandino, I.I.P. & Robbie, K. 2007, Nanomaterial and nanoparticles: sources and toxicity, *Biointerphases*, **2**: 170 – 172.
- Chithrani, D.B. 2011, Optimization of bio-Nano interface using gold nanostructures as a model nanoparticle system, *Int Sci J*, **1(3)**: 115 – 135.
- Coughlan, M.P., Touhy, M.G., Filho, X.F., Puls, J., Claeysens, M., Vrsanska, M. *et al.* 1993, Enzymological aspects of microbial emphasis on fungal system. In *Hemicellulose and Hemicellulases*, edition M.P. Coughlan and G.P. Hazlewood, pp. 53 – 85, Portland Press, London, United Kingdom.
- Depkes RI. 1995, *Farmakope Indonesia*, edisi ke-4, Depkes RI, Jakarta, Indonesia.
- Difonzo, E.M., Martini, P., Mazzatenta, T., Lotti, L. & Alvino, S. 2008, Comparative efficacy and tolerability of ketomousse (ketoconazole foam 1%) and ketokonazole cream 2% in the treatment of pityriasis versicolor: results of a prospective, multicentre, randomised study, *Mycoses*, **51**: 532.

- 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 ketoconazole DB01026*, diakses pada tanggal 13 Juni 2016, <<http://www.drugbank.ca /drugs /DB01026>>.
- Ekasari, F.M. 2008, *Keperawatan komunitas*, Trans Info Medika, Jakarta, Indonesia.
- Gazori, T., Khoshayand, M.R., Azizi, E. & Yazdizade, P. 2009, Evaluation of alginate/chitosan nanoparticles as antisense delivery vector: formulation, optimization and in vitro characterization, *Carbohydrate Polymers*, **77**: 599 – 606.
- 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 ChemPhys*, **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>.
- Hakim, A.R. 2009, Uji potensi antifungi ekstrak etanol rimpang kecombrang (*Nicolaia speciosa* horan) terhadap *Trichophyton mentagrophytes* dan *Trichophyton rubrum*, *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah, Jakarta, Indonesia.
- Haryono, D. 2017, 'Optimasi waktu sonikasi, kadar kitosan dan kadar natrium alginat pada formulasi mikropartikel fikosianin dengan desain box-behnken', *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Hasanzadeh, K.M., Mohammad, K., Mobina, K. & Sahar, K. 2011, Chitosan reinforcement of nanoparticles obtained by an ionic cross-linking process, *Iranian Polymer Journal*, **20(5)**: 445 – 456.
- Hazen, K. 2000. Evaluation of in vitro susceptibility of dermatophytes to oral antifungal agents, *J Am Acad Dermatol*, **43**: S125 – 129.
- Helmy, A.E., Sakr, F.M., Borg, T.M., Elhanbly, S. & Hashim, I.I.A. 2007, Comparison of different permeation enhancer on topical ketoconazole formulations, *Arzneimittel-Forsc*, **57**: 47 – 50.

- Hidayati, N., Rohman, A. & Riyanto, S. 2007, Aktivitas antioksidan, kandungan fenolik total, dan flavonoid total daun mengkudu (*Morinda citrifolia L.*), *Agritech*, **27**: 4.
- Jain, B. 2008, Synthesis of plant mediated silver nanoparticle using papaya fruit extract and evaluation of their antimicrobial activities, *Digest journal of nanomaterial and biostructure*, **4(3)**: 557 – 563.
- Kwon, H.Y., Lee, J.Y., Choi, S.W., Jang, Y. & Kim, J.H. 2001, Preparation of PLGA nanoparticles containing estrogen by emulsification-diffusion method colloid surf a: Physicochem, *Eng Aspect*, **182**: 123 – 130.
- Kibbe, A.H. 2000, *Handbook of pharmaceutical excipients*, 3rd edition. The Pharmaceutical Press, London, United Kingdom.
- Kim, T.H., Park, I.K., Nah, J.W., Choi, Y.J. & Cho, C.S., 2004. Galactosylated chitosan/DNA nanoparticles prepared using water-soluble chitosan as a gene carrier, *Biomaterials*, **25**: 3783 – 3792.
- Kurniawan, E. 2012, ‘Preparasi dan karakterisasi nanopartikel sambung silang kitosan-natrium tripolifosfat dalam gel verapamil hidroklorida’, *Skripsi*, S. Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Lanting, R.W. 1990, Air pollution in archives and museum: its pathways and control, *Indoor Air*, Toronto, Canada.
- 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, P., Dai, Y., Zhang, J.P., Wang, A.Q. & Wei, Q. 2008, Chitosan-alginate nanoparticles as a novel drug delivery system for nifedipin, *International Journal Biomed Sci.*, **4(3)**: 221 – 228.
- Li, Y.P., Pei, Y.Y., Zhou, Z.H., Zhang, X.Y., Gu, Z.H., Ding, J., *et al.* 2001, Pegylated polycyanoacrylate nanoparticles as tumor necrosis factor-[alpha] carriers, *J Control Release*, **71**: 287 – 296.
- Lobatto, M., Fuster, V., Fayad, Z. & Mulder, W. 2011, Perspectives and opportunities for nanomedicine in the management of atherosclerosis, *Nat Rev Drug Discov*, **10**: 835 – 852.
- Lubis, R.D. 2008, *Pengobatan dermatomikosis*, Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, FK USU, Medan, Indonesia.

- 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.
- Marks, R. 2004, The stratum corneum barrier: The final frontier, *J Nutr*, **134**: 2017 – 2021.
- Martien, R., Adhyatmika, Irianto, I.D.K., Farida, V. & Sari, D.P. 2012, Perkembangan teknologi nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat, *J Pharm*, **8**:133 – 139.
- Mourya, V.K., Inamdar, N.N. & Tiwari A. 2010, carboxymethyl chitosan and its applications, *Advance Material Letter*, **1(1)**: 11 – 33.
- Merisko, Liversidge, E.M. & Liversidge, G. 2008, Drug nanoparticles: formulating poorly water-soluble compounds, *J Toxicol Pathol*, **36**: 43 – 48.
- Modi, J., Joshi, G. & Sawant, K. 2013, Chitosan based mucoadhesive nanoparticles of ketoconazole for bioavailability enhancement: Formulation, optimization, *in vitro* and *ex vivo* evaluation, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **39(4)**: 540 – 547.
- Mohanraj, V.J. & 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.
- Morch, Y.A. 2008, *Novel alginate microcapsules for cell therapy*, NTNU, Trondheim, Norwegia.
- Moreno, H.D., Silva, C.F.M. & Salgado, N.R.H. 2009, Stability study of azithromycin in ophthalmic preparation, *J Pharm Sci.*, **45(2)**: 220 – 226.
- Newbury, D.C. 2003, *Scanning electron microscopy and x-ray microanalysis*, 1st edition, Plenum Press, New York, USA.
- 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.
- Patil, J.M., Hirlekar, R.S., Glide, P.S. & Kadam V.J. 2005, Trends in floating drug delivery systems, *Journal of Scientific & Industrial Research*, **65**: 11 – 21.

- Prow, T.W., Grice., J.E. & Lin, L.L. 2011, Nanoparticles and microparticles for skin drug delivery, *J Adv Drug Deliv*, **63**: 470 – 491.
- Pubchem Chemistry Database. 2016, *Ketoconazole*, diakses pada 13 Juni 2016, <<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/456201>>.
- Rakhmaningtyas, W.A. 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., Mohidin, M.K., Vineela, J., Raviteja, A., Kishore, P.R., *et al.* 2011, Transdermal drug delivery system-simplified medication regimen- a review, *J Pharm BiolChemSci.*, **2(4)**: 233 – 238.
- Ravi, M.N., Bakowsky, U. & Lehr, C.M. 2004, Preparation and characterization of cationic PLGA nanospheres as DNA carriers, *Biomaterials*, **25**: 1771 – 1777.
- Riwayati, I. 2007, Analisa resiko pengaruh partikel nano terhadap kesehatan manusia, *J Sains*, **3(2)**: 17 – 18.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J. & Quinn, M.E. 2009, *Handbook of pharmaceutical excipients*, Pharmaceutical Press, Grayslake, USA.
- Santos D.A., Barros M.E.S. & Hamdan J.S. 2006, Establishing a method of inoculums preparation for susceptibility testing of *Trichophyton rubrum* and *Trichophyton mentagrophytes*, *JCM*, **44**: 98 – 101.
- Sapana, P.A., Paraag, S.G., Shrivastav & Pankaj, S. 2013, Iontropic gelation: A promising cross linking technique for hydrogels, *J nanotechnology*, **2(1)**: 234 – 238.
- Sarmiento, B., Ferreira, D., Veiga, F. & Ribeiro A. 2006, Characterization of insulin-loaded alginate nanoparticles produced by ionotropic pre-gelation through DSC and FTIR studies, *Carbohydrate Polymers*, **66**: 1 – 7.
- Schneider, M., Gratieri, T., Schaefer, U., Jing, L., Gao M., Kostka, K *et al.* 2010, Penetration of quantum dot particles through human skin, *J of biomedical nanotechnology*, **6**: 586 – 595.
- Setiabudy, R., Syarif, A., Ascobat, P., Stuningtyas, A., Setiawati, A., Muchtar, H., dkk. 2007, *Farmakologi dan terapi*, edisi ke-5, Balai Penerbit FKUI, Jakarta, Indonesia.
- Sembiring, T., Agustian, L. & Ariani. 2013, Peran zinkum terhadap pertumbuhan anak, *Sari Pediatri*, **11(4)**: 244 – 249.

- Shargel, L., Pong, S.W. & Yu, A.B.C. 2012, *Biofarmasetika dan farmakokinetika* terapan, edisi ke-5, Penerbit Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia
- Shin, S. & Kang, C.A. 2003, Antifungal activity of the essential oil of *agastache rugosa* kuntze and its synergism with ketoconazole. *Letters in Applied Microbiology*, **36**: 111 – 115.
- Shin, S., Choi, J.G., Kang, O.K., Lee, Y.S., Oh, Y.C., Chae, H.S., *et al.* 2008, In vitro activity of methyl gallate isolated from *galla rhois* alone and in combination with ciprofloxacin against clinical isolates of salmonella, *J Microbiologi Biotechnol*, **18(11)**: 1848 – 1852.
- Sigma-Aldrich. 2016^a, Chitosan, *catalog product*, diakses tanggal 25 Juni 2016, <<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/448877?lang=en®ion=ID>>.
- Sigma-Aldrich. 2016^b, Sodium alginate, *catalog product*, diakses tanggal 26 Juni 2016, <<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/w201502?lang=en®ion=ID>>.
- 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.
- Surber, C., Smith E.W. 2005, The mystical effects of dermatological vehicles, *Dermatology*, **210**: 157 – 68.
- Suryaningrum, E.R. 2011, ‘Efek Antifungi perasan kulit jeruk purut (*Citrus hystrix*) terhadap pertumbuhan *Trichophyton mentagrophytes* secara *In Vitro*’, S.Ked., Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia.
- Takagi, T., Ramachandran, C., Bermejo, M., Yamashita, S., Yu, L.X. & Amidon, G.L.A. 2006, Provisional biopharmaceutical classification of the top 200 oral drug products in the United States, Great Britain, Spain, and Japan, *Molecular Pharmaceutics*, **3**: 631 – 643.
- Taurozzi, J.S., Hackley, V.A. & Wiesner, M.R. 2010, Preparation of nanoparticle dispersion from powdered material using ultrasonic disruption, *Journal National Institute of Standards and Technology*, **1**: 1 – 10.

- Thwala, L.N. 2010, 'Preparation and characterization of chitosan-alginate nanoparticle as a drug delivery system for lipophilic compounds', *Disertasi*, M.Sc., Chemistry, University of Johannesburg, Johannesburg, South Africa.
- Triyati, E. 1985, Spektrofotometri ultra-violet dan sinar tampak serta aplikasi dalam oseanologi, *Oseana LIPI*, **10(1)**: 39 – 47.
- USP 30. 2007, Reagents, indicators and solutions, *United States Pharmacopeia*, **30**: 1133 – 1229.
- Utarini, A. & Trisnantoro, L. 2000, *Catatan kuliah metode penelitian*, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia.
- Waghule, N.S., Jain, P.D., Patani, J.C. & Patani, C.A. 2013, Method development and validation of HPLC method for determination of azithromycin, *J Der PharmaChemica*, **5(4)**: 166 – 172.
- Williams, A.C. 2003, *Transdermal and topical drug delivery*, The Pharmaceutical Press, London, United Kingdom.
- 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.
- Yadav, Hemant, K.S., Nagavarma B.V.N., Ayaz A., Vasudha L.S. & Shivakumar H.G. 2012, Different techniques for preparation of polymeric nanoparticles, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, **5(3)**: 16 – 23.
- 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.
- Vauthier, C. & Bouchemal, K. 2009, Methods for the preparation and manufacture of polymeric nanoparticles, *Pharmaceutical Research*, **26(5)**: 1025 – 1058.
- Voutou, B. & Stefanaki, E.C. 2008, *Electron microscopy: The basics*, physics of adv nanoparticles, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece.
- Zhang, Q., Zancong, S. & Tsuneji, N. 2001, Prolonged hypoglycemic effect of insulin-loaded polybutylcyanoacrylate nanoparticles after pulmonary administration to normal rats, *International Journal Pharmaceutical*, **218(1-2)**: 75 – 80.

Zulkarnain, A.K. & Shovyana H.H. 2013, Physical stability and activity of cream w/o etanolic fruit extract of mahkota dewa (*Phaleria macrocarpha* (Scheff.) boerl.) as a sunscreen, *Trad Med J*, **18(2)**: 109–117.