

**PREPARASI DAN KARAKTERISASI SUBMIKRO PARTIKEL  
KITOSAN NATRIUM ALGINAT PEMBAWA VITAMIN D  
DENGAN METODE GELASI IONIK MENGGUNAKAN *CROSS*  
*LINKER* CaCl<sub>2</sub>**

**SKRIPSI**

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



**Oleh :**

**AHMAD FAIZ TAIMIYAH**

**08121006053**

**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 VITAMIN D DENGAN METODE GELASI  
IONIK MENGGUNAKAN *CROSS LINKER* CaCl<sub>2</sub>

Nama Mahasiswa : AHMAD FAIZ TAIMIYAH

NIM : 08121006053

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 31 Mei 2017 dan telah diperbaiki, diperiksa, serta disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, Juli 2017

Pembimbing :


1. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.  
NIP. 197103101998021002
2. Dr. Budi Untari, M.Si., Apt.  
NIP. 195810261987032002


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


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

Pembahas :


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

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

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

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

Mengetahui  
Ketua Program Studi Farmasi  
Fakultas MIPA, UNSRI

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

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

## HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : PREPARASI DAN KARAKTERISASI SUBMIKRO  
PARTIKEL KITOSAN NATRIUM ALGINAT  
PEMBAWA VITAMIN D DENGAN METODE GELASI  
IONIK MENGGUNAKAN *CROSS LINKER* CaCl<sub>2</sub>

Nama Mahasiswa : AHMAD FAIZ TAIMIYAH

NIM : 08121006053

Program Studi : FARMASI

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

Inderalaya, Juli 2017

Ketua :

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

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

Anggota :

1. Dr. Budi Untari, M.Si., Apt.  
NIP. 195810261987032002

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

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

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


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

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

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

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

Mengetahui  
Ketua Program Studi Farmasi  
Fakultas MIPA, UNSRI

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

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Ahmad Faiz Taimiyah

NIM : 08121006053

Fakultas/Program Studi : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain.

Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini yang berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, Juli 2017  
Penulis,



Ahmad Faiz Taimiyah  
NIM. 08121006053

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

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

Nama Mahasiswa : Ahmad Faiz Taimiyah  
NIM : 08121006053  
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-exclusive royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel Kitosan Natrium Alginat Pembawa Vitamin D dengan Metode Gelasi Ionik Menggunakan *Cross Linker* CaCl<sub>2</sub>” 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 atau pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, Juli 2017  
Penulis,

Ahmad Faiz Taimiyah  
NIM. 08121006053

## HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

*Alhamdulillah..Alhamdulillah..Alhamdulillahirobbil' alamin..*

*Sujud syukurku kusembahkan kepadamu Tuhan yang Maha Agung  
nan Maha Tinggi nan Maha Adil nan Maha  
Penyayang, atas takdirmu telah kau jadikan aku manusia yang senantiasa  
berpikir, berilmu, beriman dan bersabar dalam menjalani kehidupan ini.  
Semoga keberhasilan ini menjadi satu langkah awal bagiku untuk meraih  
cita-cita besarku.*

### **Motto:**

“Kesulitan bukan untuk ditangisi tapi untuk  
dihadapi dengan kesabaran dan keyakinan bahwa kamu  
mampu melewatinya”

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas karunia dan rahmat-Nya sehingga dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel Kitosan Natrium Alginat Pembawa Vitamin D dengan Metode Gelasi Ionik Menggunakan *Cross Linker* CaCl<sub>2</sub>” 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.

Skripsi ini memuat informasi mengenai penggunaan CaCl<sub>2</sub> sebagai *Cross Linker* pada teknologi partikel yang berguna untuk meningkatkan karakter dari partikel zat aktif, khususnya dalam hal ini adalah partikel vitamin D. Penulis berharap penelitian ini tidak hanya sebatas ini saja, tetapi dapat dilanjutkan dan dikembangkan kembali sehingga mampu memperbaiki kekurangan dari skripsi ini.

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. Ayah dan Bunda tercinta serta bibi saya dan adekku 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 bimbingan serta motivasi yang tak terhingga untuk tetap semangat dalam menyelesaikan penelitian dan skripsi ini.

4. Ibu Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt. selaku pembimbing kedua yang selalu memberi arahan dan semangat untuk kesempurnaan skripsi ini sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
5. Ibu Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt. sebagai pembimbing akademik penulis yang telah memberikan arahan dan masukan untuk terus maju dan menjadi lebih baik kedepannya.
6. Ibu Herlina, M.Kes., Apt., Ibu Najma Annuria Fithri, M.Sc., 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. Orang yang selalu ada (Rizky Sintya) saat membutuhkan informasi tentang apapun, dan yang selalu memarahi penulis untuk semangat dalam menyelesaikan penelitian dan skripsi ini
11. 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 penelitian disana.
12. Tim penelitian sepejuangan skripsi teknologi submikro partikel (M. Fithri, Indra Wijaya, Erick Agung Wibowo, dan Thio Hasbullah) untuk kerjasama dan bantuannya selama ini yang sudah memberi masukan dan tempat refreshing yang baik. Tetap kompak selalu dan Sukses.
13. Para sesepuh nanoteknologi (Try Saputra, Andrew, Jeffrey Y, Randi Hermawan, Randi Nopiyasin, Indah Dwi Mandala) yang telah membimbing penulis saat proses awal penelitian berlangsung hingga selesai.



14. Teman-teman farmasi angkatan 2012 tanpa terkecuali atas bantuan, kenangan, dan canda tawa selama kuliah di sini. Semoga kita semua akan menjadi orang sukses dan dapat berjumpa kembali di lain kesempatan.
15. Adik-adik nanoteknologi farmasi UNSRI (Putri Novita Sari, Winesfin Refti, M. Rezky, Irvanosaka, Iqbal, Nia Septi Wijaya, dan Septi).
16. Kakak dan adik-adik tingkat di farmasi UNSRI atas doa dan semangatnya. Sukses selalu.
17. Semua pihak terkait yang telah memberikan bantuan yang tidak bisa penulis sebutkan satu per satu dalam membantu penulis sehingga penelitian dan skripsi ini berjalan lancar.

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,        Juli 2017  
Penulis,

Ahmad Faiz Taimiyah  
NIM 08121006053

***Preparation and Characterization of Submicro Particles Chitosan Sodium Alginat Loading Vitamin D with Ionic Gelation Method Using Cross Linker CaCl<sub>2</sub>***

**Ahmad Faiz Taimiyah  
08121006053**

**ABSTRACT**

*Vitamin D is grouped in Biopharmaceutics Classification system (BCS) as class IV which means it has low solubility in water and low permeability. Low solubility and permeability will affect the drug's ability to be absorbed in the body, resulting in less therapeutic effect. Preparation of vitamin D into the form of submicro particles consisted polimer chitosan, sodium alginat, and cross linker calcium chloride using ionic gelation method. Calcium chloride varied concentration to 3 formulas produce EE percentage of 94.2% (20  $\mu$ L); 87.9% (40  $\mu$ L); 77.2% (100  $\mu$ L). Based on result of EE percentage, the optimum formula of submicro particles chitosan sodium alginat vitamin D contained 20  $\mu$ L calcium chloride. The result of submicro particles characterization such as diameter and particles distribution (poly dispersity inde/PDI) and potential zeta using Particle Size Analyzer (PSA) were 264.4 nm; 0.325; and 30.2 mV respectively. Morphologic particle determination on optimum formula using transmission electron microscope (TEM) showed spherical shape particle. Permeability of particles was observed through vitro diffusion testing using Franz diffusion cell. The result of diffusion test during 24 hours showed the submicro particles was 10.775% compared to pure vitamin D solution was 9.381%.*

**Key words: Vitamin D, Submicro Particles, Calcium Chloride, Chitosan, Sodium Alginat**

**Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel Kitosan Natrium Alginat  
Pembawa Vitamin D dengan Metode Gelasi Ionik Menggunakan *Cross  
Linker CaCl<sub>2</sub>***

**Ahmad Faiz Taimiyah  
08121006053**

**ABSTRAK**

Vitamin D tergolong dalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas IV yang menunjukkan bahwa kelarutan rendah dalam air dan memiliki permeabilitas yang rendah. Kelarutan yang rendah dan permeabilitas rendah akan mempengaruhi kemampuan obat untuk absorpsi dalam tubuh maka efek terapi yang dihasilkan kurang. Preparasi vitamin D menjadi submikro partikel terdiri dari polimer kitosan, natrium alginat dan *Cross Linker* kalsium klorida dengan metode gelasi ionik. Variasi konsentrasi kalsium klorida dilakukan terhadap ketiga formula menghasilkan persen *entrapment efficiency* (EE) masing-masing sebesar 94,2% (menggunakan 20 µL); 87,9% (menggunakan 40 µL); 77,2% (menggunakan 100 µL). Berdasarkan hasil persen EE diperoleh formula optimum submikro partikel kitosan natrium alginat vitamin D dengan konsentrasi kalsium klorida sebesar 20 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 264,4 nm; 0,325; dan 30,2 mV. Pengamatan morfologi partikel menggunakan alat *transmission electron microscope* (TEM) pada formula submikro partikel kitosan natrium alginat vitamin D 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 10,775%, dibandingkan dengan larutan vitamin D murni sebesar 9,381%.

**Kata kunci: Vitamin D, Submikro Partikel, Kalsium Klorida, Kitosan, Natrium Alginat**

## 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.....	x
ABSTRAK .....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR .....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
DAFTAR SINGKATAN .....	xviii
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Perumusan Masalah .....	5
1.3 Tujuan Penelitian .....	6
1.4 Manfaat Penelitian .....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Vitamin D ( <i>Ergocalciferol</i> ).....	7
2.1.1 Sifat Fisikokimia.....	7
2.1.2 Mekanisme Kerja.....	9
2.1.3 Farmakokinetika .....	10
2.1.4 Farmakodinamika .....	11
2.1.5 <i>Biopharmaceutics Classification System</i> Vitamin D .....	11
2.2 Polimer dan <i>Crosslinking</i> .....	12
2.2.1 Kitosan ( <i>Chitosan</i> ).....	12
2.2.2 Natrium Alginat .....	14
2.2.3 Kalsium Klorida.....	15
2.3 Penghantaran Obat Secara Transdermal .....	17
2.4 Teknologi Partikel.....	20
2.5 Metode Pembuatan Submikro Partikel .....	21
2.5.1 Metode Gelasi Ionik.....	22
2.5.2 Metode Penguapan Pelarut .....	23
2.5.3 Metode Polimerisasi.....	23
2.5.4 Metode Emulsifikasi Spontan.....	23
2.6 Karakterisasi Partikel .....	24
2.6.1 Morfologi Partikel.....	24
2.6.2 Diameter dan Distribusi Partikel.....	26
2.6.3 Zeta Potensial.....	29

2.6.4	Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE).....	30
2.7	Laju Difusi .....	31
<b>BAB III</b>	<b>METODOLOGI PENELITIAN.....</b>	<b>34</b>
3.1	Waktu dan Tempat Penelitian .....	34
3.2	Alat dan Bahan.....	34
3.2.1	Alat.....	34
3.2.2	Bahan .....	34
3.3	Preparasi Bahan .....	35
3.3.1	Preparasi Kitosan .....	35
3.3.2	Preparasi Natrium Alginat .....	35
3.3.3	Preparasi Kalsium Klorida.....	35
3.3.4	Preparasi Dispersi Vitamin D .....	36
3.4	Formula .....	36
3.5	Pembuatan Submikro Partikel Kitosan Pembawa Vitamin D.....	36
3.6	Purifikasi Partikel dan Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE) .....	37
3.7	Uji Kelarutan.....	38
3.7.1	Larutan NaOH 5% .....	38
3.7.2	Larutan NaHCO <sub>3</sub> 5% .....	39
3.7.3	Larutan HCl 5% .....	39
3.7.4	<i>Simulated Intestinal Fluid (SIF)</i> .....	39
3.7.5	<i>Simulated Gastric Fluid (SGF)</i> .....	40
3.7.6	Akuades.....	40
3.7.7	Larutan HCl Pekat.....	40
3.8	Evaluasi dan Karakterisasi Partikel .....	41
3.8.1	Penentuan Karakterisasi Partikel .....	41
3.8.2	Penentuan Morfologi Partikel .....	41
3.9	Uji Difusi secara <i>In Vitro</i> .....	41
3.9.1	Pembuatan Dapar Fosfat pH 5,4 .....	42
3.9.2	Pembuatan Kurva Kalibrasi .....	42
3.9.3	Uji Penetrasi Sel Difusi Franz.....	42
3.10	Analisis Data.....	43
3.10.1	Analisis Data Hasil TEM dan PSA.....	43
3.10.2	Analisis Data Hasil Uji Persen EE (%EE).....	44
3.10.3	Analisis Difusi .....	44
<b>BAB IV</b>	<b>HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>45</b>
4.1	Preparasi Bahan .....	45
4.2	Preparasi Submikro Partikel Kitosan Natrium Alginat Pembawa Vitamin D .....	46
4.3	Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE).....	51
4.4	Evaluasi dan Karakterisasi Submikro Partikel Kitosan Natrium Alginat Pembawa Vitamin D.....	55
4.4.1	Diameter dan Distribusi Partikel.....	55
4.4.2	Zeta Potensial Partikel .....	57
4.4.3	Penentuan Morfologi Partikel .....	58
4.5	Pengujian Kelarutan.....	62
4.6	Uji Difusi secara <i>In Vitro</i> .....	64

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	68
5.1 Kesimpulan .....	68
5.2 Saran .....	69
DAFTAR PUSTAKA .....	70
LAMPIRAN.....	78
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	120

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Formula submikro partikel kitosan natrium alginat pembawa vitamin D .....	36

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur senyawa vitamin D .....	7
Gambar 2. Struktur senyawa kitosan .....	12
Gambar 3. Struktur senyawa natrium alginat.....	14
Gambar 4. Ikatan kimia dari natrium alginat dan kalsium klorida .....	16
Gambar 5. Penetrasi partikel menuju kulit.....	20
Gambar 6. Prinsip kerja TEM .....	26
Gambar 7. Prinsip kerja PSA .....	29
Gambar 8. Alat spektrofotometer UV-Vis .....	31
Gambar 9. Sel difusi Franz .....	33
Gambar 10. Ikatan kompleks yang terbentuk dari kitosan dan natrium alginat.....	47
Gambar 11. Pelepasan natrium alginat dan <i>cross linker</i> di dalam tubuh .....	50
Gambar 12. Hasil uji morfologi partikel kitosan natrium alginat pembawa vitamin D formula optimum menggunakan TEM (a) dan Image J <sup>®</sup> (b) .....	60
Gambar 13. Grafik distribusi ukuran partikel TEM.....	61
Gambar 14. Perbandingan persen terdifusi sediaan submikro partikel natrium alginat pembawa vitamin D dengan vitamin D murni.....	67



## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum .....	78
Lampiran 2. <i>Certificate of Analysis</i> Kitosan .....	79
Lampiran 3. <i>Certificate of Analysis</i> Natrium Alginat .....	80
Lampiran 4. <i>Certificate of Analysis</i> Vitamin D .....	81
Lampiran 5. Submikro Partikel Kitosan Natrium Alginat Vitamin D .....	82
Lampiran 6. Pengukuran Panjang Gelombang Maksimum Vitamin D .....	83
Lampiran 7. Kurva Kalibrasi Persen EE Vitamin D .....	85
Lampiran 8. Persen EE Kitosan Natrium Alginat Pembawa Vitamin D .....	86
Lampiran 9. Sertifikat Ukuran dan PDI Formula 1 Kitosan Natrium Alginat Vitamin D .....	87
Lampiran 10. Sertifikat Ukuran dan PDI Formula 2 Kitosan Natrium Alginat Vitamin D .....	88
Lampiran 11. Sertifikat Ukuran dan PDI Formula 3 Kitosan Natrium Alginat Vitamin D .....	89
Lampiran 12. Sertifikat Zeta Potensial Formula 1 Kitosan Natrium Alginat Vitamin D .....	90
Lampiran 13. Sertifikat Zeta Potensial Formula 2 Kitosan Natrium Alginat Vitamin D .....	91
Lampiran 14. Sertifikat Zeta Potensial Formula 3 Kitosan Natrium Alginat Vitamin D .....	92
Lampiran 15. Hasil Olah Gambar TEM menggunakan Image J <sup>®</sup> .....	93
Lampiran 16. Hasil TEM .....	94
Lampiran 17. Uji Kelarutan Submikro Partikel Kitosan Natrium Alginat Vitamin D .....	95
Lampiran 18. Kurva Kalibrasi Uji Difusi Vitamin D .....	107
Lampiran 19. Perhitungan Hasil Uji Difusi Vitamin D .....	108
Lampiran 20. Hasil Olah Data SPSS <sup>®</sup> .....	111

## DAFTAR SINGKATAN

ADI	: <i>Acceptable Daily Intake</i>
API	: <i>Aqua Pro Injection</i>
BCS	: <i>Biopharmaceutics Classification System</i>
DLS	: <i>Dynamic Light Scattering</i>
EE	: <i>Entrapment Efficiency</i>
LSD	: <i>Least Significant Difference</i>
PDI	: <i>Poly Dispersity Index</i>
pH	: <i>Potential Hydrogen</i>
PSA	: <i>Particle Size Analyzer</i>
R	: <i>Correlation Coefficient</i>
SEM	: <i>Scanning Electron Microscopy</i>
Sig	: <i>Signifikansi</i>
TEM	: <i>Transmission Electron Microscopy</i>
UV-Vis	: <i>Ultraviolet-Visible</i>

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Beberapa tahun ini kasus kekurangan asupan vitamin D terjadi secara global dengan prevalensi tinggi bahkan di Amerika Serikat dan Kanada (Patel *and* Fernanda, 2012). Kasus rakitis dengan penderita anak-anak dan bayi di Amerika Serikat masih dalam tahap pemeriksaan lebih lanjut untuk mengetahui penyebabnya, sehingga untuk mengurangi penderita rakitis dengan mengonsumsi produk-produk obat dan makanan yang mengandung vitamin D (Hochberg, 2003). Provitamin D dapat disintesis tubuh dan didepositkan di lapisan kulit serta banyak terdapat pigmen salah satunya pigmen warna. Melanin merupakan pigmen warna yang terdapat pada lapisan kulit yang akan menangkap sinar matahari dan mengubah provitamin D menjadi vitamin D. Jumlah vitamin D tidak cukup di dalam tubuh sehingga asupan vitamin D tetap perlu dilakukan dari luar (Nesby *et al.*, 2002).

Defisiensi vitamin D memiliki hubungan dengan penyakit kanker, autoimun, hipertensi, dan diabetes. Vitamin D dimetabolisme di dalam tubuh menjadi metabolit yang merupakan suatu hormon steroid. Kemampuan vitamin D dalam menghambat pertumbuhan dan merangsang diferensiasi berbagai tipe sel digunakan untuk mencegah kanker, memodulasi sistem imun, dan mengatur beberapa sistem endokrin (Dusso *et al.*, 2005).

Informasi Spesialite Obat (ISO) tahun 2015, menjelaskan bahwa produk vitamin D di perdagangan banyak terdapat dalam bentuk tablet (Samcalvit, 100 mg), kaplet (Calporosis, 100 IU), dan tablet kunyah (Hical, 200 IU). Vitamin D

dalam bentuk sediaan oral akan mengalami metabolisme yang panjang melalui saluran pencernaan. Hal ini dapat mengakibatkan zat aktif dari sediaan tersebut tidak maksimal dalam memberikan efek terapinya maka dalam penelitian ini dilakukan pengujian dengan pemberian secara topikal.

Vitamin D termasuk dalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas IV karena memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas rendah. Vitamin D memiliki kelarutan dalam air sebesar 50 mg/L menunjukkan sukar larut dalam air. Permeabilitas dari vitamin D di dalam tubuh kurang baik yang dibatasi oleh kecepatan permeasi dan nilai permeabilitasnya sebesar 7,3 sedangkan disolusi dari vitamin D sebesar 5,3 (Pubchem, 2016).

Suatu obat dikatakan memiliki permeabilitas tinggi akan dipengaruhi oleh sifat biofarmasetika dan fisiologi zat aktif bukan dipengaruhi oleh formulasi obat karena bahan pengisi yang terdapat dalam formulasi tidak mempengaruhi permeabilitas obat. Zat yang termasuk ke dalam golongan BCS IV memiliki permeabilitas rendah sehingga dapat dilakukan pengujian secara difusi untuk mengetahui pengaruh permeabilitas obat terhadap membran (Lindenberg, 2004).

Sediaan farmasi dalam bentuk partikel dapat diaplikasikan pada berbagai sistem penghantaran seperti oral, intravena, dan transdermal. Peningkatan jumlah obat dalam darah pada penghantaran sistemik akan meningkatkan resiko munculnya efek samping yang cukup besar. Sediaan submikro partikel dapat memberikan efek farmakologi pada dosis yang lebih kecil (Hu *and* Li, 2011).

Submikro partikel dalam sediaan farmasi pada berbagai sistem penghantaran obat secara tertarget sehingga memiliki efek terapi yang maksimal dibandingkan dengan produk farmasi di perdagangan (Shashi, 2007). Pembuatan

sediaan submikro partikel pada sistem penghantaran obat secara topikal memiliki viskositas yang rendah sehingga sediaan submikro dapat dimasukkan dalam bentuk topikal yang memiliki konsistensi yang diinginkan dan harus memiliki polimer yang melapisi zat aktif tersebut dapat didegradasi dan diterima oleh tubuh serta toksisitas sistemik yang rendah (Lippacher *et al.*, 2000).

Sistem penghantaran obat yang tertarget membutuhkan polimer untuk partikel ukuran nanometer agar terperangkap oleh polimer-polimer tersebut sehingga membentuk jaringan yang dapat dikembangkan pada matriks partikel. Polimer yang dapat digunakan sebagai sediaan farmasi berbentuk nanopartikel bisa dibuat dari kitosan, natrium alginat, *hidroxy propyl methyl cellulose* (HPMC), dan *poly lactic co-glycolic acid* (PLGA) (Martien dkk., 2012). Pengembangan formulasi vitamin D dalam sediaan submikro partikel menggunakan metode gelasi ionik dengan prinsip pembentukan partikelnya terjadi interaksi antara gugus amino pada kitosan yang bermuatan positif dengan polianion yang bermuatan negatif pada natrium alginat dengan proses *crosslinking* yang akan mencegah rusaknya bahan aktif yang dienkapsulasi dalam nanopartikel (Sapana *et al.*, 2013).

Menurut Khan *et al.* (2002), kitosan bersifat kationik, nontoksik, *biodegradable*, *biocompatible*, dan memiliki gugus amino yang relatif banyak sehingga lebih nukleofilik dan bersifat basa. Kitosan tidak larut dalam air dan beberapa pelarut organik dan pelarut alkohol tetapi larut dalam asam organik encer yang memiliki pH di bawah 6. Kitosan dilarutkan dalam asam organik encer dengan jumlah yang lebih banyak dibanding kitosan karena akan mengalami protonasi gugus amino bebas pada kitosan terhadap proton-proton asam encer yang digunakan (Pillai *et al.*, 2009). Kitosan telah digunakan pada penelitian

sebelumnya yang dilakukan oleh Luo *et al.* (2012) mengenai pengembangan nanopartikel kitosan untuk enkapsulasi vitamin D dan menunjukkan hasil enkapsulasi sebesar 71,5%.

Sebagai bahan tambahan dalam formulasi sediaan obat, natrium alginat sering digunakan karena preparasinya tidak rumit dan harga yang murah (Annusavice, 2003). Natrium alginat dikembangkan dengan air akan terbentuk massa seperti gel setelah proses pencampuran (Sakaguchi *and* Powers, 2012). Natrium alginat memiliki sifat khas yaitu daya *mucoadhesive* paling besar jika dibandingkan dengan polimer lain seperti polistiren dan kitosan. Sifat ini menunjukkan dapat meningkatkan efektivitas dalam *bioavailability* obat melalui perpanjangan waktu transit obat dipermukaan absorpsi jaringan dalam tubuh (Thwala, 2010). Natrium alginat telah digunakan dalam penelitian sebelumnya pada preparasi sodium alginat nanopartikel yang dilakukan oleh Moradhaseli *et al.* (2013) dan menunjukkan hasil enkapsulasi sebesar 90,24%.

Pembuatan sediaan submikro partikel pembawa vitamin D yang dipengaruhi oleh penambahan kalsium klorida sebagai *crosslinking* berguna meningkatkan aktivitas dan efek vitamin D. Kalsium klorida ( $\text{CaCl}_2$ ) dapat menggantikan ion natrium pada natrium alginat dengan ion kalsium untuk memperkuat polimer yang melapisi sediaan submikro partikel pembawa vitamin D tersebut (Hasanzadeh *et al.*, 2011). Kalsium klorida telah digunakan dalam penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Moradhaseli *et al.* (2013) yang menunjukkan kalsium klorida dengan volume 20  $\mu\text{L}$  memiliki hasil yang optimal dalam formula sehingga penelitian ini melakukan variasi volume kalsium klorida

(40 dan 100  $\mu\text{L}$ ) untuk mengetahui volume maksimal dalam meningkatkan aktivitas obat tersebut.

Pengujian yang dilakukan pada sediaan submikro partikel kitosan natrium alginat pembawa vitamin D terdiri dari pengukuran submikro partikel, distribusi ukuran partikel, morfologi partikel, zeta potensial, *poly dispersity index* (PDI), persen efisien penjerapan, dan pengujian pH. Pengujian lainnya yang penting dilakukan yaitu uji permeasi ke dalam membran biologis yang bertujuan untuk mengetahui konsentrasi vitamin D dalam melintasi membran. Uji permeasi ini dibandingkan dengan vitamin D yang terenkapsulasi di dalam submikro partikel. Berdasarkan penjelasan di atas, peneliti ingin mengembangkan produk dari vitamin D tersebut menjadi sediaan submikro partikel.

## 1.2 Perumusan Masalah

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

1. Berapa konsentrasi kalsium klorida ( $\text{CaCl}_2$ ) optimal yang dibutuhkan untuk memperoleh formula optimum pada partikel kitosan natrium alginat pembawa vitamin D dengan metode gelasi ionik?
2. Berapa nilai %EE, PDI, dan zeta potensial dari partikel kitosan natrium alginat pembawa vitamin D yang dihasilkan dengan metode gelasi ionik?
3. Bagaimana morfologi optimum dari partikel kitosan natrium alginat pembawa vitamin D yang dihasilkan dengan metode gelasi ionik?
4. Berapa kecepatan penetrasi submikro partikel kitosan natrium alginat pembawa vitamin D yang dihasilkan dengan metode gelasi ionik?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

Tujuan yang ingin dicapai dalam penelitian ini adalah:

1. Mengetahui konsentrasi kalsium klorida ( $\text{CaCl}_2$ ) optimal yang dibutuhkan untuk memperoleh formula optimum pada partikel kitosan natrium alginat pembawa vitamin D yang dihasilkan dengan metode gelasi ionik.
2. Mengetahui nilai %EE, PDI, dan zeta potensial dari partikel kitosan natrium alginat pembawa vitamin D yang dihasilkan dengan metode gelasi ionik.
3. Mengetahui morfologi optimum dari partikel kitosan natrium alginat pembawa vitamin D yang dihasilkan dengan metode gelasi ionik.
4. Mengetahui kecepatan penetrasi submikro partikel kitosan natrium alginat pembawa vitamin D yang dihasilkan dengan metode gelasi ionik.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

Manfaat penelitian ini yaitu penentuan konsentrasi kalsium klorida dapat dijadikan rujukan dalam mengembangkan formula optimum submikro partikel dengan metode gelasi ionik dan dapat menentukan karakterisasi partikel yang dihasilkan. Kecepatan penetrasi submikro partikel kitosan natrium alginat pembawa vitamin D dapat menjadi landasan untuk mengetahui kecepatan formula dalam menembus kulit sehingga menghasilkan efek dalam tubuh.



## DAFTAR PUSTAKA

- 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., ed ke-2, Airlangga University Press, Surabaya, Indonesia.
- Alatas, F., Sundani, N.S., Lucy, S. & Ismunandar. 2014, Kelarutan dan stabilitas kimia kompleks didanosin dengan nikotinamid atau l-arginin, *Jurnal Sains Materi Indonesia*, **15**: 94-102.
- Andrew. 2016, 'Preparasi dan karakterisasi submikro partikel *poly(lactic-co-glycolic acid)* pembawa roksitromisin dengan stabilizer *poly(vinylalcohol)*', *Skripsi*, S.Farm, Farmasi, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Anil, K.A., Deepak, B., Tokura, S., Hiroshi, T. & Willem, F.S. 2003, Chitosan-Alginat multilayer beads for gastric passage and controlled intestinal release of protein, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **29**: 713-724.
- Annusavice, K.J. 2003, *Philips science of dental materials*, 11<sup>th</sup> edition, WB Saunders Company, Philadelphia, USA.
- 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 physic*, Dover Publications, New York, USA.
- Budiman, A. 2009, Metode sentrifugasi untuk pemisahan biodiesel dalam proses pencucian, *Jurnal Riset Industri*, **3(3)**: 173-178.
- Burgess, R., Beniac, D., Belova, L., Barnes, C., Crassous, P., Difiore, A., *et al.* 2010, *An introduction to electron microcopy*, FEI Company, Hillsboro, United States.
- Chakravarthi, S.S. & Dennis, H.R. 2008, *Biodegradable nanoparticle*, University of Nebraska Medical Center, College of Pharmacy, USA.
- Chaplin, M. 2005, Alginat water structure and behavior, Applied Science, London South Bank University.
- 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.

- Chung, M., Balk, E.M. & Brendel, M. 2009, Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes, *Journal Chemical*, **183**: 15-30.
- Departemen Kesehatan RI. 1979, *Farmakope Indonesia*, edisi III, Jakarta, Indonesia.
- Dusso, A.D., Brown, A.J. & Slatopolsky, E. 2005, Vitamin D, *Am. J. Physiol. Renal. Physiol*, **289**: 8-28.
- Drugbank. 2016, *Identification ergocalciferol DB00153*, diakses pada tanggal 18 Mei 2016, <<http://www.drugbank.ca/drugs/DB00153>>.
- Ekasari, R. 2008, 'Penetrasi perkutan in vitro disperse padat pentagamavunon-0 (PGV-0) dengan pengompleks polivinilpirolidon (PVP) dalam sediaan gel hidroksipropil metil selulosa (HPMC)', *Skripsi*, S.Farm, Farmasi, Universitas Muhammadiyah, Surakarta, Indonesia.
- Gao, C., Liu, M., Chen, J. & Zhang, X. 2009, Preparation and controlled degradation of oxidized sodium alginate hydrogel, *Journal Polymer Degradation and Stability*, **94**: 1405-1410.
- Gaskell, E.E., Hobbs, G., Rostron, C. & Hutcheon, G.A. 2008, Encapsulation and release of  $\alpha$ -chymotrypsin from poly(glycerol adipate-co- $\omega$ -pentadecalactone) microparticles, *J Microencapsul*, **25(3)**: 187-195.
- 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.
- 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.
- Gunawan, S.G. 2007, *Farmakologi dan terapi*, edisi 5, Balai penerbit FKUI, Jakarta, Indonesia.
- Gyliene, O., Razmute, I., Tarozaitė, R. & Nivinskiene, O. 2003, Chemical composition and sorption properties of chitosan produced from fly larva shells. *Journal Chemical*, **14**: 121-127.
- Harper, H.A. 1979, *Biokimia kedokteran*, EGC, Jakarta, 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.

- Heidi, V.S., Hidle, K.H., Maurstad, G., Olav, S. & Stokke, B.T. 2008, Polyelectrolyte complex formation using alginate and chitosan, *Carbohydrate Polymers*, **74**: 813-821.
- Hermawan, R. 2017, 'Preparasi dan karakterisasi submikro partikel *poly (lactic-co-glycolic acid)* pembawa klindamisin dengan variasi kecepatan *ultra turrax*', *Skripsi*, S.Farm, Farmasi, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Hochberg. 2003, *Vitamin D and rickets*, Kanger Publisher, Basel, Switzerland.
- Holick, M.F., Ellen, S. & Stephanie, P. 2015, Skin as the site of vitamin D synthesis and target tissue for 1,25-Dihydroxyvitamin D, *Journal Pharmaceutical*, **23**: 12-26.
- Hu, M. & Li, X. 2011, *Oral bioavaibility basic principles, advance concept, and application*, John Wiley & Sons Inc, New Jersey, USA.
- Ikatan Apoteker Indonesia. 2015, *ISO Indonesia*, volume 47, ISFI, Jakarta, Indonesia.
- Jerome, P.P., Erik, V.D.L., Cees, V.R. & Leonard, M.C.S. 2014, Preparation methods of alginate nanoparticles, *Advances in Colloid and Interface Science*, **209(3)**: 163-171.
- Kawashima, Y., Yamamoto, H., Takeuchi, H. & Kuno, Y. 2000, Mucoadhesive DL-lactide / glycolide copolymer nanospheres coated with chitosan to improve oral delivery of elcatoni, *Pharmaceutical Development and Technology*, **5(1)**: 77-85.
- Kemala, T., Budianto, E. & Soegiyono, B. 2010, Preparation and characterization of microspheres based on blend of poly(lactic acid) and poly( $\epsilon$ -caprolactone) with poly(vinyl alcohol) as emulsifier, *Arb J Chem*, **5**: 103-108.
- Khan, T.A., Peh, K.K. & Chang, H.S. 2002. Reporting degree of deacetylation values of chitosan: the influence of analytical methods, *J Pharm Sci*, **5(3)**: 205-212.
- Kim, K. 2014. *Chitin and chitosan derivates*, CRC Press, New York, USA.
- Kumar, D.P., Subas, D., Subrata, C. & Soumen, R. 2012, Formulation and evaluation of solid lipid nanoparticles of a poorly water soluble model drug, ibuprofen, *J Pharm*, **3(12)**: 132-137.
- Kurniawan, E. 2012, 'Preparasi dan karakterisasi nanopartikel sambung silang kitosan-natrium tripolifosfat dalam gel verapamil hidroklorida',

*Skripsi*, S. Farm, Fakultas MIPA, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.

Kusworini. 2011. Role of Vitamin D in Healthy and Rheumatic Autoimmune, Brawijaya University Press, Malang, 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, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.

Li, P., Dai, Y.N., Zhang, J.P., Wang, A.Q. & Wei, Q. 2008, Chitosan-alginate nanoparticles as a novel drug delivery system for nifedipine, *International Journal of Biomedical Science*, **4**: 221-228.

Lindenberg, M., Sabine, K. & Jennifer, B.D. 2004, Classification of orally administered drugs on the world health organization model list of essential medicines according to the biopharmaceutics classification system, *European Journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, **58**: 265-278.

Lippacher, A., Muller, R.H. & Mader, K. 2000, Preparation of semisolid drug carriers for topical application based on solid lipid nanoparticles, *International Journal of Pharmaceutics*, **214**: 9-12.

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, *Dissertation*, Dr.rer.nat., Departement of Pharmacy, Faculty of Science, Saarland University, Saarbruecken, Germany.

Mardiyanto. 2015, Preparation and characterization of submicro particles of PLGA incorporation rifampisin using emulsion solvent diffusion method, *Proceed International conference ICB Pharma 2<sup>nd</sup>*, **1**: 13-16.

Martien, R., Adhyatmika., Iramie, D.K.I., Verda, F. & Dian, P.S. 2012, Perkembangan teknologi nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat, *Majalah Farmaseutik*, **8**: 133-144.

Mitsui, T. 1997, *New cosmetic science*, 1<sup>st</sup> Edition. Elsevier Science, Assen, Netherlands.

Mohanraj, V.J. & Chen Y. 2006, Nanoparticles-a review, *Trop J Pharm Res*, **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.
- Nesby, O.S., Scanlon, K.S., Cogswel, M.E., Gillespie, C., Hollis, B.W., Looker, A.C., *et al.* 2002, Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African-America and white women of reproductive age, *Am J Clin Nutr*, **76(1)**: 187-192.
- Newbury, D.C. 2003, *Scanning electron microscopy and x-ray microanalysis*, 1<sup>st</sup> Edition, Plenum Press, Boston, USA.
- Nicolas, A. & Vandamme, T. 2009, The universality of low-energy nano-emulsification, *International Journal of Pharmaceutics*, **377**: 142-147.
- Nugroho, A.K., Della P.O., Danhof, M. & Bouwstra, J.A. 2004, Compartmental modeling of transdermal iontophoretic transport: in vitro model derivation and application, *Pharm Res*, **21(1)**: 1974-1984
- Olds, W.J., Robyn, M.L. & Michael, G.K. 2010, Action spectrum for vitamin D synthesis, *Journal Biomedical Innovation*, **5**: 1-5.
- 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.
- Pamungkas, A., Fitra, R. & Wina, E. 2015, Karakteristik dan aplikasi partikel nano dalam hormon reproduksi pada ternak, *Jurnal Peternakan Indonesia*, **4(25)**: 171-180.
- Patel, M.R. & Fernanda, S.M.G. 2012, Characterization of ergocalciferol loaded solid nanoparticles, *Journal of food science*, **71(1)**: 134-140.
- Pillai, C.K.S., Willi, P. & Chandra, P.S. 2009, Chitin and chitosan polymers: chemistry, solubility and fiber formation, *Progress in polymer science*, **34**: 641-678.
- Pinilih, P.P. 2014, Optimasi kombinasi matriks natrium alginat dan hidrixypropyl methylcellulose untuk tablet lepas lambat kaptopril dengan sistem mucoadhesive, *Jurnal Pangan Indonesia*, **21**: 1-14.
- 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>>.
- Qallaf, B.A., Diganta, B.D. & Adam, D. 2009, Transdermal drug delivery by coated microneedles: geometry effects on drug concentration in blood, *J Chem Eng*, **4**: 845-857.

- 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.
- 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 Biol Chem Sci*, **2(4)**: 233-238.
- Sakaguchi, R.L. & Powers, J.M. 2012, *Craig's restorative dental materials*, 13<sup>th</sup> Edition, Mosby Elsevier, New Jersey, USA.
- Sapana, P.A., Paraag, S.G., Shrivastav & Pankaj, S. 2013, Ionotropic gelation: a promising cross linking technique for hydrogels, *J nanotechnology*, **2(1)**: 234-238.
- Saputra, T. 2016, 'Preparasi dan karakterisasi submikro partikel *poly(lactic-co-glycolic acid)* pembawa eritromisin stearate dengan *stabilizer poly(vinyl alcohol)*', *Skripsi*, S.Farm, Farmasi, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- 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.
- Saville, D.J. 1990, Multiple comparison procedures: the practical solution, *J American Statistician*, **44(2)**: 174-180.
- Sciencelab. 2013, *MSDS sodium alginate 9924955* diakses pada tanggal 8 November 2016, <<http://www.sciencelab.com/msds.php?msdsId=9924955>>.
- Shargel, L., Pong, S.W. & Yu, A.B.C. 2012, *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*, Edisi V, Penerbit Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia.
- Shiow, F., Jennifer, R., Dominic, S. & Gillian, E. 2010, A comparative study of transmembrane diffusion and permeation of ibuprofen across synthetic membranes using Franz diffusion cells, *Journal Pharmaceutics*, **2**: 209-223.
- Sigma-Aldrich. 2016, Chitosan, *Catalog product*, diakses tanggal 26 April 2016, <<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/448877?lang=en&region=ID>>.
- Sigma-Aldrich. 2016, Ergocalciferol, *Catalog product*, diakses tanggal 26 April 2016, <<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/e5750?lang=en&region=ID>>.

- Sigma-Aldrich. 2016, Sodium Alginate, *Catalog product*, diakses tanggal 26 April 2016, <<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/w201502?lang=en&region=ID>>.
- Skoog, D.A., Holter, F.J. & Crouch, S.R. 2007, *Handbook of principles of instrumental analysis*, 6<sup>th</sup> edition, Thomson Brooks, Belmont, USA.
- Stomatognatic. 2013, Sistem penghantaran obat tertarget, macam, jenis-jenis sistem penghantaran dan aplikasinya, *Jurnal Farmasi Indonesia*, **10(2)**: 75-81.
- Subaryono. 2010, Modifikasi alginat dan pemanfaatan produknya, *Squalen*, **5(1)**: 1-7.
- Sugita, P., Ambar, L. & Lidini. 2015, Optimization of ketoprofen loaded chitosan nanoparticles ultrasonication process, *ISAC*, **16**: 673-680.
- Sukardjo. 1997, *Kimia Fisika*, Rineka Cipta, Jakarta, Indonesia.
- Supplements. 2005, *European pharmacopoeia*, 5<sup>th</sup> edition, Saunders company, Uppsala, Sweden.
- 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*, 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.
- Utami, U.A. 2012, 'Preparasi dan karakterisasi *beads* kalsium alginat pentoksifillin dengan metode gelasi ionik', *Skripsi*, S.Farm, Farmasi, Universitas Indonesia, Jakarta, 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 Pharma Chemica*, **5(4)**: 166-172.
- Wang, W., Liu, X., Xie, Y., Zhang, H. & Yu, W. 2006, Microencapsulation using natural polysaccharides for drug delivery and cell implantation, *Journal of Material Chemistry*, **16**: 3252-3267.
- Wijaya, D.P. 2013, 'Preparasi nanopartikel sambung silang kitosan-tripolifosfat yang mengandung ginsenosida', *Skripsi*, S.Farm, Farmasi, UIN Syarif Hidayatullah, Jakarta, Indonesia.

Williams, A.C. & Barry, B.W. 2004, Penetration enhancer, *Drug deliv*, **56(1)**: 603-618.