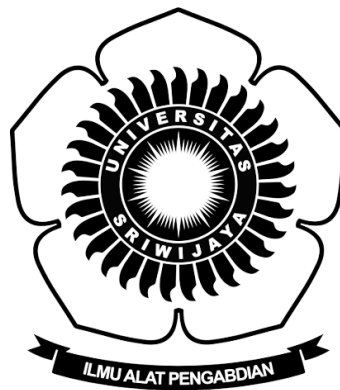


**PREPARASI DAN KARAKTERISASI *NANOCARRIER*  
KITOSAN-ALGINAT PEMBAWA ASAM USNAT DENGAN  
VARIASI KONSENTRASI  $\text{CaCl}_2$  MENGGUNAKAN METODE  
GELASI IONIK**

**SKRIPSI**

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



**Oleh :**

**IRMA NADIA**

**08061181823123**

**JURUSAN FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2022**

## HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH HASIL PENELITIAN

Judul Makalah Hasil : Preparasi dan Karakterisasi *Nanocarrier* Kitosan-Alginat Pembawa Asam Usnat dengan Variasi Konsentrasi  $\text{CaCl}_2$  Menggunakan Metode Gelasi Ionik

Nama Mahasiswa : Irma Nadia

NIM : 08061181823123

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 8 Maret 2022 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 15 Maret 2022

Pembimbing

1. **Prof. Dr. Elfita., M.Si**  
NIP. 196903261994122001

(.....)

2. **Adik Ahmadi, M.Si., Apt**  
NIP. 199003232019031017

(.....)

Pembahas

1. **Fitrya., M.Si., Apt**  
NIP. 197212101999032001

(.....)

2. **Elsa Fitria Apriani., M.Farm., Apt**  
NIP. 199204142019032031

(.....)

Mengetahui,

Kepala Jurusan Farmasi  
Fakultas MIPA UNSRI



Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt  
NIP. 197103103101998021002

## HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : Preparasi dan Karakterisasi *Nanocarrier* Kitosan-Alginat Pembawa Asam Usnat dengan Variasi Konsentrasi  $\text{CaCl}_2$  Menggunakan Metode Gelasi Ionik

Nama Mahasiswa : Irma Nadia

NIM : 08061181823123

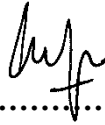
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 28 Maret 2022 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui dengan masukan panitia sidang skripsi.

Inderalaya, 31 Maret 2022

Ketua :

1. **Prof. Dr. Elfita., M.Si**  
NIP. 196903261994122001

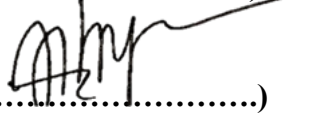
(.....)

Anggota :

1. **Adik Ahmadi, M.Si., Apt**  
NIP. 199003232019031017

(.....)

2. **Fitrya., M.Si., Apt**  
NIP. 197212101999032001


(.....)

3. **Elsa Fitria Apriani., M.Farm., Apt**  
NIP. 199204142019032031

(.....)

Mengetahui,  
Kepala Jurusan Farmasi  
Fakultas MIPA UNSRI



  
Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si., Apt  
NIP. 197103103101998021002

## HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama Mahasiswa : Irma Nadia

NIM : 08061181823123

Fakultas/Jurusan : FMIPA/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 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, 31 Maret 2022

Penulis,



Irma Nadia

NIM 08061181823123

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

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

Nama Mahasiswa : Irma Nadia  
NIM : 08061181823123  
Fakultas/Jurusan : FMIPA/Farmasi  
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif (*non-exclusively royalty-free*)” atas karya ilmiah saya yang berjudul “Preparasi dan Karakterisasi *Nanocarrier* Kitosan-Alginat Pembawa Asam Usnat Dengan Variasi Konsentrasi  $\text{CaCl}_2$  Menggunakan Metode Gelasi Ionik” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 31 Maret 2022

Penulis,



Irma Nadia

NIM 08061181823123

## HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

Skripsi ini saya persembahkan kepada Ibu, Abi, Adik Hani, dan Alm. Adik Tercinta Aisyah, Keluarga Besar, Dosen, Almamater, Sahabat serta Para Pejuang Ilmu Alat Pengabdian.

فَإِنَّ مَعَ الْعُسْرِ يُسْرًا ، إِنَّ مَعَ الْعُسْرِ يُسْرًا

*“Maka sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan” (Q.S Al-Insyirah : 5-6)*

Motto :

**“Allah tidak akan membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya” (Q.S Al-Baqarah : 286)”**

**“Percayalah, melibatkan Allah dalam setiap urusan akan membuat kamu tangguh dan tidak banyak mengeluh”**

**“Bukan Karena Kita Yang Hebat Tapi Karena Allah Yang Memudahkan Urusan Kita”**

## KATA PENGANTAR

Assalamualaikum warohmatullahi wabarokatuh.

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah Subhanu wa Ta'ala karena berkat rahmat dan karunia-Nya penulis akhirnya dapat menyelesaikan penyusunan skripsi yang berjudul “Preparasi dan Karakterisasi *Nanocarrier* Kitosan-Alginat Pembawa Asam Usnat Dengan Variasi Konsentrasi  $\text{CaCl}_2$  Menggunakan Metode Gelasi Ionik”. Shalawat teriring salam senantiasa tercurahkan kepada Nabi besar Muhammad Shallahu'alaihi Wassalam. Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.) pada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu dalam kesempatan ini, penulis menyampaikan ucapan terimakasih kepada :

1. Allah Subhanu wa ta'ala, berkat kehendak dan izin-Nya lah sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
2. Kedua orang tua penulis, Abi (Ilhamuddin A.S), Ibu (Mardiyanti), Adik (Hanifah), dan (Alm) Adik (Aisyah Rizky) terimakasih atas seluruh cinta, kasih sayang, doa, semangat, dukungan, dan nasihat sehingga penulis dapat menyelesaikan masa perkuliahan dan penyusunan skripsi.
3. Keluarga besar yang penulis sayangi atas doa dan dukungan, serta masukan yang diberikan selama masa perkuliahan dan penyusunan skripsi.
4. Ibu Prof. Dr. Elfita, M.Si selaku dosen pembimbing pertama sekaligus pembimbing akademik dan Bapak Adik Ahmadi, M.Si., Apt selaku dosen pembimbing kedua yang telah memberikan ilmu, motivasi, kepercayaan, doa, saran, nasihat, serta karakter yang sangat membantu penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi ini hingga selesai.
5. Ibu Fitriya, M.Si., Apt, Ibu Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt selaku dosen pembahas yang telah bersedia meluangkan waktu, memberikan masukan,

saran, dan ilmu kepada penulis agar tercapainya hasil yang maksimal selama penyusunan skripsi ini.

6. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt selaku kepala Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana serta dukungan yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini berjalan lancar.
7. Seluruh dosen Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, atas semua ilmu, saran, nasihat, dan karakter yang telah diberikan kepada penulis sejak awal perkuliahan dan selama penyusunan skripsi ini.
8. Seluruh staf (Kak Ria dan Kak Erwin) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Isti, Kak Fitri, dan Kak Fitri gadis) Jurusan Farmasi FMIPA yang telah memberikan banyak bantuan sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dengan lancar.
9. Partner penelitian nanoku, Fajriatul Kamaliah dan Orin Chia Elga yang sangat membantu baik moril maupun materi selama proses penelitian dan penyusunan skripsi ini hingga selesai, canda gurau saat penelitian, kerjasama yang baik, tempat berkeluh kesah, dan selalu menyemangati satu sama lain.
10. Sahabat 7angels (Ica, Ola, Bela, Cindy, Opek, Apek) yang selalu memberikan semangat dan mendoakan penulis serta meluangkan waktu untuk mendengarkan keluh kesah penulis. Terimakasih atas cinta dan ketulusan kalian.
11. Sahabat terbaik selama perkuliahan, Jos Gandos (Hani, Keket, Kamal, Kak Intan, Venny, Mute, Novan, Anaz, Andre, dan Khalis) yang selalu memberikan semangat dan warna-warni selama di tanah rantau, serta salah satu alasan bertahan di Farmasi. Terimakasih untuk cinta dan ketulusan kalian, tempat belajar, bermain, mengeluh, yang berujung pada terciptanya banyak memori yang tak terlupakan. Sampai bertemu di cerita selanjutnya, selamat menjalankan hidup, semoga selalu bahagia, dan sukses untuk kita semua.
12. Teman-teman tersayang terkhusus Kak Anggi, Cut, Sherel, Rida, Moms, Geboy, Bebel, Adel, Anjas, Fito, Ciam yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.



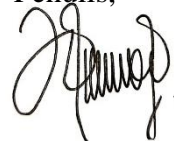
13. Teman-teman seperjuangan Farmasi 2018 yang juga selalu memberikan kebersamaan, doa, semua bantuan selama perkuliahan dan semangat setiap saat kepada penulis.
14. BPH HKMF Unsri periode 2019/2020 dan 2020/2021, serta semua kakak tingkat dan adik tingkat di Himpunan Keluarga Mahasiswa Farmasi. Terimakasih untuk semua kebersamaan, pengalaman, pengetahuan, serta menjadi keluarga baru selama di dunia perkuliahan.
15. Sobat toxic bintang 1 ria mandala (Kak Zaldi, Uda Uqi, Uda Fadil, Kak Nando). Terimakasih selalu ada, memberikan dukungan, semangat, doa, tempat bercerita, bermain, dan selalu menghibur penulis selama penyusunan skripsi ini.
16. Best listener selama proses skripsi, Alin. Terimakasih selalu menemani, meluangkan waktu, memberikan dukungan, semangat, pemikiran-pemikiran positif dan doa kepada penulis selama ini.
17. Semua pihak yang telah memberikan bantuan berupa dukungan, semangat, doa baik langsung maupun tidak langsung yang namanya tidak dapat disebutkan satu persatu hingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dan penulisan skripsi ini dengan baik.

Semoga Allah Subhanu wa ta'ala memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan. Penulis sangat berharap kritik dan saran yang membangun dari pembaca untuk perbaikan selanjutnya. Hanya kepada Allah SWT penulis menyerahkan segalanya, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan seluruh pembaca.

Wassalamualaikum warohmatullahii wabarokatuh.

Inderalaya, 31 Maret 2022

Penulis,



Irma Nadia

NIM 08061181823123

## **Preparation and Characterization of *Nanocarrier* Chitosan-Alginate Carrier of Usnic acid with Variation of CaCl<sub>2</sub> Concentration by Using Ionic Gelation Method**

**Irma Nadia  
08061181823123**

### **ABSTRACT**

The potential utilization of usnic acid is still very limited due to its low solubility in water causes low bioavailability, so that its therapeutic effectiveness also decreases. Chitosan-Alginate polymer based *nanocarrier* formulation uses ionic gelation method as a new delivery system, so that it would facilitate the absorption process and increase the effectiveness of the usnic acid to achieve the target of treatment. This research aims to obtain the best *nanocarrier* formula that has good characterization. This research characterizes usnic acid isolate. The study used 3 formulas with various concentration of CaCl<sub>2</sub> 20 µL, 40 µL, and 100 µL. The optimum formula will be determined based on the highest %EE value and also carried out particle characterization and stability test. The result of the characterization of usnic acid isolate obtained wavelengths of 287 nm in water medium and 230 nm in methanol medium, melting point 204,3-204,8°C, and TLC with *R<sub>f</sub>* 0,42. The first, second, and third formulas had %EE respectively of 95,89%; 96,43%; 98,49%. The characterization results showed the particle size value of 246,3 nm; PDI 0,412; and zeta potential +26,93 mV. Stability test showed that usnic acid *nanocarrier* in three storage conditions with release model following zero orde, activation energy 6,28 cal/mol, kinetic constant 0,083 mg/days with shelf-life 59 days at temperature 25°C and estimated shelf-life 71 days at temperature 5°C. The results of one-way ANOVA statistical analysis showed a significant effect of CaCl<sub>2</sub> variation on the entrapment efficiency and usnic acid *nanocarrier* increased solubility compared to pure usnic acid (p<0,05). It can be concluded that the usnic acid *nanocarrier* has good characterization and stability.

**Keywords : Usnic acid, Chitosan, Natrium Alginate, CaCl<sub>2</sub>, *Nanocarrier*.**

# **Preparasi Dan Karakterisasi *Nanocarrier* Kitosan-Alginat Pembawa Asam Usnat Dengan Variasi Konsentrasi $\text{CaCl}_2$ Menggunakan Metode Gelasi Ionik**

**Irma Nadia**  
**08061181823123**

## **ABSTRAK**

Pemanfaatan potensi asam usnat masih sangat terbatas dikarenakan kelarutannya yang rendah dalam air yang menyebabkan bioavailabilitasnya menjadi rendah, sehingga efektivitas terapinya juga menurun. Formulasi *nanocarrier* berbasis polimer Kitosan-Alginat menggunakan metode gelasi ionik sebagai sistem penghantaran baru, sehingga akan memudahkan proses absorpsi dan dapat meningkatkan efektivitas asam usnat tersebut untuk mencapai target dari pengobatan. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan formula terbaik *nanocarrier* yang memiliki karakterisasi yang baik. Penelitian ini melakukan karakterisasi isolat asam usnat. Penelitian menggunakan 3 formula dengan variasi konsentrasi  $\text{CaCl}_2$  20  $\mu\text{L}$ , 40  $\mu\text{L}$ , dan 100  $\mu\text{L}$ . Formula terbaik ditentukan berdasarkan nilai %EE tertinggi kemudian dilakukan karakterisasi partikel dan uji stabilitas. Hasil karakterisasi isolat asam usnat didapatkan panjang gelombang 287 nm dalam medium air dan 230 nm dalam medium methanol, titik lebur 204,3-204,8°C, dan KLT dengan  $R_f$  0,42. Formula 1, 2 dan 3 memiliki %EE berturut-turut sebesar 95,89%; 96,43%; 98,49%. Hasil karakterisasi menunjukkan nilai ukuran partikel 246,3 nm; PDI 0,412; dan zeta potensial +26,93 mV. Pengujian stabilitas menunjukkan *nanocarrier* asam usnat pada tiga kondisi penyimpanan mengikuti model pelepasan orde-0, energi aktivasi 6,28 cal/mol, konstanta kinetik 0,083 mg/hari dengan masa simpan 59 hari pada suhu 25°C dan perkiraan masa simpan 71 hari pada suhu 5°C. Hasil analisis statistik uji ANOVA satu arah menunjukkan pengaruh variasi  $\text{CaCl}_2$  yang signifikan terhadap efisiensi penyerapan dan *nanocarrier* asam usnat meningkatkan kelarutan dibandingkan dengan asam usnat murni ( $p < 0,05$ ). Dapat disimpulkan bahwa *nanocarrier* asam usnat memiliki karakterisasi dan stabilitas yang cukup baik.

**Kata kunci : Asam usnat, Kitosan, Natrium Alginat,  $\text{CaCl}_2$ , *Nanocarrier*.**

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH HASIL PENELITIAN .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH .....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH .....	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR .....	vii
ABSTRACT.....	x
ABSTRAK .....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR GAMBAR .....	xv
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Kayu Angin ( <i>Usnea sp.</i> ).....	6
2.1.1 Taksonomi dan Morfologi Kayu Angin ( <i>Usnea sp.</i> ).....	6
2.2 Asam Usnat .....	7
2.2.1 Fisikokimia .....	8
2.3 Tinjauan Farmakologi .....	8
2.3.1 Farmakodinamik.....	9
2.3.2 Farmakokinetik.....	10
2.3.3 Toksikologi.....	10
2.4 Teknologi Nanopartikel.....	11
2.4.1 <i>Nanocarrier</i> .....	11
2.5 <i>Excipient Nanocarrier</i> .....	8
2.5.1 Kitosan.....	12
2.5.2 Natrium Alginat.....	13
2.5.3 Kalsium Klorida (CaCl <sub>2</sub> ) .....	15
2.6 Metode Pembuatan Nanopartikel .....	16
2.7 Metode Gelasi Ionik .....	16
2.8 Karakterisasi Nanopartikel.....	20
2.8.1 Ukuran Partikel dan Nilai PDI.....	20
2.8.2 Zeta Potensial .....	19
2.8.3 Efisiensi Penjerapan (% EE).....	22
2.8.4 Spektrofotometri UV-Vis .....	22
2.9 Uji Stabilitas .....	23

BAB III METODE PENELITIAN.....	25
3.1 Waktu dan Tempat .....	25
3.2 Alat dan Bahan .....	25
3.2.1 Alat .....	25
3.2.2 Bahan .....	26
3.3 Metode Penelitian.....	26
3.3.1 Identifikasi Tanaman .....	26
3.3.2 Karakterisasi Asam Usnat.....	26
3.3.2.1 Identifikasi Tanaman .....	26
3.3.2.2 Penentuan Titik Lebur .....	26
3.3.2.3 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Asam Usnat .....	26
3.3.2.4 Penentuan Kurva Baku Asam Usnat .....	26
3.3.2.5 Uji Kelarutan Asam Usnat.....	26
3.3.2.6 Uji Kromatografi Lapis Tipis .....	26
3.3 Formula .....	28
3.4 Preparasi Sediaan <i>Nanocarrier</i> Kitosan-Alginat Asam Usnat .....	28
3.4.1 Pembuatan Pelarut Asam Sitrat .....	29
3.4.2 Pembuatan Kitosan 0,17% .....	29
3.4.3 Pembuatan Natrium Alginat 0,032% .....	29
3.4.4 Pembuatan $\text{CaCl}_2$ 0,2%.....	30
3.5 Pembuatan <i>Nanocarrier</i> Asam Usnat.....	30
3.6 Penentuan Formula Terbaik <i>Nanocarrier</i> Asam Usnat.....	31
3.6.1 Penentuan Persen Efisiensi Penjerapan (%EE) .....	31
3.7 Karakterisasi <i>Nanocarrier</i> Asam Usnat .....	31
3.7.1 Ukuran Partikel, PDI, Zeta Potensial .....	31
3.7.2 Uji Kelarutan <i>Nanocarrier</i> Asam Usnat.....	32
3.8 Uji Stabilitas .....	32
3.9 Analisis Data .....	32
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....	34
4.1 Hasil Identifikasi Tanaman Kayu Angin .....	34
4.2 Hasil Karakterisasi Isolat Asam Usnat .....	34
4.2.1 Hasil Panjang Gelombang Serapan Maksimum.....	35
4.2.2 Kurva Baku Asam Usnat.....	35
4.2.3 Identifikasi senyawa asam usnat menggunakan Kromatografi Lapis Tipis (KLT) .....	35
4.3 Hasil Karakterisasi Bahan .....	37
4.4 <i>Nanocarrier</i> Kitosan-Alginat Asam Usnat.....	37
4.5 Hasil Persen Efisiensi Penjerapan .....	41
4.5.1 Analisis Data Persen Efisiensi Penjerapan.....	42
4.6 Karakterisasi Formula Terbaik <i>Nanocarrier</i> Asam Usnat .....	43
4.6.1 Hasil Ukuran Partikel, PDI, dan Zeta Potensial .....	43
4.6.2 Hasil Uji Kelarutan .....	45
4.7 Hasil Pengujian Stabilitas Formula Terbaik <i>Nanocarrier</i> .....	47
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	56

5.1 Kesimpulan.....	56
5.2 Saran .....	56
DAFTAR PUSTAKA .....	56
LAMPIRAN .....	62
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	95

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. (a) Kayu Angin ( <i>Usnea sp.</i> ) dan (b) Simplisia Kayu Angin.	7
Gambar 2. Struktur Molekul Dua Enansiomer Asam Usnat.....	8
Gambar 3. Struktur Polimer Kitosan .....	13
Gambar 4. Struktur Natrium Alginat .....	15
Gambar 5. Ikatan Natrium Alginat dan Kalsium Klorida .....	16
Gambar 6. Metode <i>top-down</i> dan <i>bottom-up</i> .....	18
Gambar 7. Ilustrasi Kompleksasi Nanopartikel Dengan Metode Gelasi Ionik .....	19
Gambar 8. Skema Ilustrasi Zeta Potensial .....	22
Gambar 9. Pemeriksaan Pola KLT .....	36
Gambar 10. Interaksi Antara Polimer dan <i>Crosslinker</i> .....	39
Gambar 11. Ikatan Sambung Silang Kitosan, Na Alginat, dan CaCl <sub>2</sub> .....	40
Gambar 12. Grafik Kenaikan Kelarutan Asam Usnat .....	46
Gambar 13. Grafik Perubahan pH Stabilitas <i>Nanocarrier</i> Asam Usnat ..	51
Gambar 14. Reaksi Hidrolisis Penyebab pH Meningkat .....	52

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Formula <i>Nanocarrier</i> Asam Usnat .....	28
Tabel 2. Hasil Karakterisasi Isolat Asam Usnat .....	35
Tabel 3. Hasil Preparasi Bahan <i>Nanocarrier</i> Asam Usnat .....	37
Tabel 4. Hasil Persen Efisiensi Penjerapan .....	41
Tabel 5. Karakterisasi Ukuran Partikel, PDI, dan Zeta Potensial .....	43
Tabel 6. Data Pengamatan Organoleptis Stabilitas <i>Nanocarrier</i> Asam Usnat .....	47
Tabel 7. Kinetika Laju Pelepasan <i>Nanocarrier</i> Asam Usnat Pada Kondisi Penyimpanan 25°C/60% RH, 30°C/75% RH, 40°C/75% RH .....	49
Tabel 8. Konstanta Kinetik Pada Ketiga Kondisi Penyimpanan .....	50
Tabel 9. Parameter Arrhenius Untuk <i>Nanocarrier</i> Asam Usnat.....	50
Tabel 10. Konstanta kinetik hasil ekstrapolasi Arrhenius dan perkiraan waktu simpan.....	50
Tabel 11. Hasil prediksi ekstrapolasi konstanta kinetik dan waktu simpan suhu 5°C.....	51



## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum .....	62
Lampiran 2. Skema Pembuatan Bahan <i>Nanocarrier</i> Asam Usnat....	63
Lampiran 3. Skema Pembuatan <i>Nanocarrier</i> Asam Usnat .....	64
Lampiran 4. Preparasi Bahan Pembuatan <i>Nanocarrier</i> Asam Usnat	65
Lampiran 5. Skema Pembuatan Larutan SGF dan SIF .....	67
Lampiran 6. Hasil Identifikasi Tanaman Kayu Angin .....	69
Lampiran 7. Hasil Karakterisasi Isolat Asam Usnat .....	70
Lampiran 8. Perhitungan Larutan Induk, Seri Pengenceran dan Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum ..	71
Lampiran 9. Hasil Absorbansi dan Grafik Kurva Baku.....	73
Lampiran 10. Preparasi Bahan dan Sediaan <i>Nanocarrier</i> Kitosan- Alginat Pembawa Asam Usnat .....	74
Lampiran 11. Hasil Persen Efisiensi Penjerapan .....	75
Lampiran 12. Analisis Data Persen EE Menggunakan SPSS .....	76
Lampiran 13. Hasil Pengukuran Diameter Partikel, PDI, dan Zeta Potensial.....	77
Lampiran 14. Perhitungan Uji Kelarutan .....	83
Lampiran 15. Analisis Data Uji Kelarutan Menggunakan SPSS.....	84
Lampiran 16. Hasil Uji Stabilitas Formula Terbaik <i>Nanocarrier</i> .....	86
Lampiran 17. Perhitungan Hasil Uji Stabilitas .....	87
Lampiran 18. Analisis Data Hasil Uji Stabilitas Menggunakan SPSS	92
Lampiran 19. Dokumentasi Karakterisasi <i>Nanocarrier</i> Asam Usnat	94

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Indonesia kaya akan sumber bahan obat tradisional yang berasal dari tanaman dan telah lama dikenal serta dimanfaatkan secara luas oleh masyarakat. Hal ini antara lain karena bahan bakunya mudah diperoleh dan harganya terjangkau bahkan pada umumnya tidak mempunyai efek samping yang cukup berarti. Salah satu bahan obat tradisional adalah kayu angin (*Usnea sp.*). Kayu angin termasuk keluarga *lichenes*, tumbuh secara epifit pada dahan-dahan pohon kayu yang tertinggi. *Usnea sp.* menghasilkan metabolit sekunder yang mempunyai berbagai aktivitas farmakologi, diantaranya sebagai antitumor, antiinflamasi, antiprotozoal, antioksidan, antimikroba, dan antivirus (Araujo *et al.*, 2015).

*Lichen* menghasilkan metabolit sekunder yang terdiri asal banyak kelas termasuk senyawa turunan asam amino, asam pulvinat, peptida, gula alkohol, terpenoid, steroid, karotenoid, asam alifatik, fenol monosiklik, depsides, dibenzofurans, antrakuinon, xanthones, asam usnat dan senyawa lain (Huneck, 1999). Asam usnat merupakan metabolit sekunder dari kayu angin jenis *lichen* turunan dibenzofuran serta paling banyak dipelajari dan digunakan menjadi senyawa aktif dibandingkan menggunakan senyawa kimia lain yang terkandung dalam *lichen*. Bagian paling reaktif dari molekul ini adalah bagian triketon berasal poliketida yang terutama bertanggung jawab atas aktivitas asam usnat (Bruno *et al.*, 2013).

Pemanfaatan potensi usnic acid masih sangat terbatas dikarenakan kelarutannya yang rendah dalam air yang menyebabkan bioavailabilitasnya menjadi rendah, sehingga efektivitas terapinya juga menurun. Salah satu usaha yang dapat dilakukan untuk mengatasi permasalahan asam usnat dibutuhkan sistem penghantaran terbaru yaitu *nanocarrier*. *Nanocarrier* merupakan salah satu tipe dari nanopartikel yang terdiri dari rakitan molekul yang lebih kecil yang dikumpulkan melalui gaya antarmolekul (Solaro *et al.*, 2010). Sistem penghantaran *nanocarrier* ini dapat meningkatkan bioavailabilitas obat, sehingga akibatnya akan memudahkan proses absorpsi dan bisa menaikkan efektivitas obat tersebut untuk mencapai sasaran asal pengobatan. Dalam bidang farmasi, modifikasi polimer telah mendapat banyak perhatian. Pembentukan *nanocarrier* pada penelitian ini salah satunya menggunakan kombinasi polimer kitosan dan natrium alginat.

Kitosan merupakan polisakarida alam yang diperoleh berasal deasetilasi kitin, serta adalah polimer alami yang paling melimpah kedua setelah selulosa. Polimer kitosan yang merupakan polimer kationik dapat bereaksi dengan anion multivalen membentuk partikel dengan ikatan sambung silang (Rowe *et al.*, 2009). Penelitian Silva *et al* (2006), menyatakan bahwa penggunaan sistem penyalutan ganda kitosan-natrium alginat bisa mengurangi porositas serta menaikkan kestabilan kapsul yang dihasilkan. Natrium alginat telah digunakan pada proses penjerapan karena sifatnya yang biokompatibel serta murah (Friedli and Schlager, 2005).

Menurut Raditya Iswandana *et al* (2013), metode gelasi ionik melibatkan proses sambung silang (*crosslink*) antara polielektrolit dengan adanya pasangan ion multivalennya. Pembuatan *nanocarrier* kitosan-alginat pembawa asam usnat

dipengaruhi oleh penambahan kalsium klorida sebagai *crosslinker* yang juga berfungsi sebagai *stabilizer*. Jenis *nanocarrier* yang dihasilkan melalui metode gelasi ionik pada penelitian ini adalah nanopartikel sambung silang. Metode gelasi ionik dipilih buat berakibat partikel tetap stabil serta menghasilkan penjerapan partikel yang baik. Kalsium klorida akan membuat ikatan yang bertenaga sebab adanya proses ikatan sambung silang (Hasanzadeh *et al.*, 2011).

Berdasarkan uraian di atas, maka akan dilakukan penelitian mengenai preparasi dan karakterisasi *nanocarrier* kitosan-alginat pembawa asam usnat dengan variasi konsentrasi  $\text{CaCl}_2$  yang meliputi pengamatan ukuran partikel, nilai zeta potensial, nilai efisiensi penjerapan (%EE) dan stabilitas pada formula *nanocarrier* asam usnat. Nilai *polydispersity index* (PDI) yang menunjukkan keseragaman ukuran asal partikel, nilai zeta potensial yang memberikan kestabilan partikel pada suatu larutan. Penentuan formula terbaik nanopartikel (*nanocarrier*) yang dilakukan dengan cara menentukan persen efisiensi penjerapan (%EE) menggunakan spektrofotometri UV/Vis dan dilakukan pula uji stabilitas secara ICH.

## 1.2 Rumusan Masalah

Sesuai latar belakang pada atas, maka dihasilkan beberapa rumusan masalah sebagai berikut :

1. Bagaimana efek konsentrasi  $\text{CaCl}_2$  pada nilai persen efisiensi penjerapan (%EE) yang dapat menghasilkan formula terbaik *nanocarrier* kitosan-alginat pembawa asam usnat?

2. Berapa nilai ukuran partikel, *polydispersity index* (PDI), dan zeta potensial formula terbaik *nanocarrier* kitosan-alginat pembawa asam usnat?
3. Bagaimana pengaruh *nanocarrier* kitosan-alginat pembawa asam usnat dalam meningkatkan kelarutan asam usnat?
4. Bagaimana stabilitas formula terbaik *nanocarrier* asam usnat yang dihasilkan?

### 1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengetahui pengaruh konsentrasi  $\text{CaCl}_2$  terhadap nilai persen efisiensi penjerapan (%EE) untuk memperoleh formula terbaik pada *nanocarrier* kitosan-alginat pembawa asam usnat.
2. Mengetahui nilai ukuran partikel, *polydispersity index* (PDI), dan zeta potensial formula terbaik *nanocarrier* kitosan-alginat pembawa asam usnat.
3. Mengetahui pengaruh *nanocarrier* kitosan-alginat pembawa asam usnat dalam meningkatkan kelarutan asam usnat.
4. Mengetahui stabilitas formula terbaik *nanocarrier* asam usnat yang dihasilkan.

### 1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi penulis dan pembaca, antara lain informasi mengenai khasiat asam usnat dan dapat menjadi

referensi dalam mengembangkan formulasi terbaru asam usnat menjadi bentuk sediaan nanopartikel (*nanocarrier*) untuk meningkatkan sistem penghantaran obat.

## DAFTAR PUSTAKA

- ACCSQ-PPWG. 2005, *Asean Guideline on Stability Study of Drug Products*, 9<sup>th</sup> Edition, Manila, Filipina.
- Abdassah, M. 2017, Nanopartikel dengan metode gelasi ionik, *Jurnal Farmaka*, **15(1)** : 45-46.
- Agnihotri., *et al.* 2004, Recent advances on chitosan-based micro and nanoparticles in drug delivery, *Journal of Controlled Release*, **100(1)**: 5-28.
- Ahmadi, A., Apriani, E., Said. 2020, *Formulasi dan Karakterisasi Nanokristal Asam Usnat Menggunakan Metode Wet Milling*, (Laporan Penelitian), PNBPU Universitas Sriwijaya.
- Ali, M.S., *et al.* 2014, Preparation, characterization and stability study of dutasteride loaded nanoemulsion for treatment of benign prostatic hypertrophy, *Int J Pharm Res*, **13(4)**: 1125 – 1140.
- Allen, L. V. 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Sixth Edition, Rowe R. C., Sheskey, P. J., Queen, M. E., (Editor), London, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 697-699.
- Araujo., *et al.* 2015, Review of the biological properties and toxicity of usnic acid, *Nat Pro Res*, **29(23)**: 2167–80.
- Backor., *et al.* 1998, The Influence of Lichen Metabolites (Vulpinic Acid Ang (+) Usnic Acid) on The Growth of The Lichen Photobiont *Trebouxia Irregularis*. *Lichenologist*, **6(30)**: 577- 582.
- Biodiversity of the Central Coast. 2013, Tersedia pada <https://www.centralcoastbiodiversity.org/methuselahs-beard-bull-usnea-longissima.html>, Diakses pada tanggal 9 Maret 2022 jam 09.00 WIB.
- Bernkop-Schurch, A. 2005, Thiomers : a new generation of mucoadhesive polymers, *Adv. Drug Deliv*, **57(11)**: 1569-1582.
- Bruno M, Trucchi B, Burlando B, Ranzato E, Martinotti S, Akkol EK, Su'ntar I, Keles, H, Verotta L. 2013, (+)-Usnic acid enamines with remarkable cicatrizing properties, *Bioorg Med Chem*, **21(7)**: 1834 –1843.
- Buzea, C, Blandino, I.I.P, dan Robbie, K. 2007, Nanomaterial And Nanoparticles: Sources And Toxicity, *Biointerphases*, **2(4)**: 17-71.

- Cahyaningrum, E. S., Herdyastuti, N., Qomariah, N. 2015, Synthesis and Characterization of Chitosan-Alginate for Controlled Release Isoniazid Drug, *Indones. J. Chem*, **15(1)**, 16-21.
- Cansaran D., *et al.* 2006, Identification and Quantitation of Usnic Acid from the Lichen Usnea Species of Anatolia and Antimicrobial Activity. *Z. Naturforsch*, **61(11-12)**: 773-776.
- Cocchietto M, Skert N, Nimis PL. 2002, A review on usnic acid, an interesting natural compound, *Naturwissenschaften*, **89(4)**: 137-146.
- Delie, F. and Blanco, M.J. 2005, Polymeric Particulate to Improve Oral Bioavailability of Peptide Drugs, *Molecules*, **10(1)** : 65-75.
- Dachriyanus. 2004, *Analisis struktur senyawa organik secara spektrofotometri*, Trianda Anugrah Pratama, Padang, Indonesia.
- Dhakar, R.C., Maurya, S.D., Saluja, V. 2012, From formulation variables to drug entrapment efficiency of microspheres: a technical review, *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, **2(6)**: 128-133.
- Foti RS, Dickmann LJ, Davis JA, Greene RJ, Hill JJ, Howard ML. 2008, Metabolism and related human risk factors for hepatic damage by usnic acid containing nutritional supplements, *Xenobiotica*, **38(3)**, 264-80.
- Friedli, A. & Schlager, I. 2005, Demonstrating encapsulation and release: a new take on alginate complexation and the nylon rope trick, *J Chem Educ*, **82(1)**:1017 – 1020.
- Ghasemi, A., & Zahediasl, S. 2012, Normality Test For Statistical Analysis : A Guide For Non-Statisticans. *Int J Endocrinology Metabolism*, **10(2)** : 486-489.
- Guarino, V., Caputo, T., Altobelli, R., & Ambrosio, L. 2015, Degradation properties and metabolic activity of alginate and chitosan polyelectrolytes for drug delivery and tissue engineering applications. *AIMS Mater. Sci*, **2(4)**: 497-502.
- Haryono, A., Sondari, D., Harmani, S.B., dan Randy M. 2008, Sintesa Nanopartikel Perak dan Potensi Aplikasinya, *Jurnal Riset Industri*, **2(3)**:155-163.
- 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.



- Hemalatha, K., *et al.* 2011, Formulation And Evaluation Of Metoclopramide Hydrochloride Microbeads By Iontropic Gelation Method, *International Journal of Pharmaceutical & Biological Archives*, **2(3)**: 914-918.
- Huang, Z., Tao, J., Ruan, J., Li, C., & Zheng, G. 2014, Anti-Inflammatory Effects and Mechanisms Of Usnic Acid, A Compound Firstly Isolated From Lichen *Parmelia saxatilis*, *J. Med. Plants Res*, **8(4)**: 197-207.
- Huneck, S. 1999, The Significance of Lichens and Their Metabolites, *Naturwissenschaften*. **86(12)**: 559-570.
- ICH. 2003, *Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1A (R2)*, ICH.
- Ingolfssdottir, K. 2002, Usnic Acid (a Literature Review), *Phyto-chemistry*, **61(7)**: 729-736.
- Integrated Taxonomic Information System (ITIS). 2010, *Usnea*, Tersedia pada [https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search\\_topic=TSN&search\\_value=190765#null](https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=190765#null), Diakses pada tanggal 29 Juni 2021 jam 20.00 WIB.
- Istiyani., K. 2008, Submikroenkapsulasi Insulin untuk Sediaan Oral Menggunakan Metode Emulsifikasi dengan Penyalut Natrium Alginat dan Kitosan, *Skripsi*, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok.
- Jain, KK. 2008, *The Handbook of Nanomedicine*, Basel : Humana Press.
- Krishna DR, Ramana DV, Mamidi NV. 1995, In vitro protein binding and tissue distribution of D(+) usnic acid, *Drug Metabol Drug Interact*, **12(1)**, 53-63.
- Kucukturkmen, B., Oz, U.C., Bozkir, A. 2017, In Situ Hydrogel Formulation for Intra-Articular Application of Diclofenac Sodium-Loaded Polymeric Nanoparticles, *The Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, **14(1)**: 56–64.
- Kuruvila, F.S., Mathew, F. & Kuppaswamy, S. 2017, Solid Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Development, Applications, and Future Perspective: A Review, *Indo Am J Pharm Sci*, **4(3)**: 651 – 669.
- Lawrie, G., Keen, I., Drew, B., Chandler-Temple, A., Rintoul, L., Fredericks, P. 2007, Interactions between Alginate and Chitosan Biopolymers Characterized Using FTIR and XPS, *Biomacromolecules*, **8(8)**: 2533-2541.
- Lauterwein, M., Oethinger, M., Belsner, K., Peters, T. & Marre, R. 1995, In vitro activities of the lichen secondary metabolites vulpinic acid, (+)-usnic acid,

and (-)-usnic acid against aerobic and anaerobic microorganisms, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **39(11)**, 2541–2543.

- Lucarini, *et al.* 2012, Antimicrobial Activity of Usnea Stemerii and its major constituent Usnic Acid, *African Journal of Biotechnology*, **11(20)**: 4636-4639.
- Mardiyanto. 2013, Investigation of nanoparticulate formulation intended for caffeine delivery to hair follicles, *Dissertation*, Dr.rer.nat., Faculty III, Chemical, Pharmacy, and Biological, Saarland University, Germany.
- Mardiyanto, M., Herlina, H., Fithri, N. A., & Rahmi, Y. 2019, Formulasi dan Evaluasi Sediaan Submikro Partikel Gelasi-Ionik Pembawa Ekstrak Daun *Pluchea indica* Sebagai Antibakteri pada Kulit Tikus Putih Jantan Galur Wistar. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, **6(2)**: 171-179.
- Mardiyanto, M., Sholihah, I., & Jaya, T. G. 2020, The Chitosan-Sodium Alginat Submicro Particles Loading Herbal of Ethanolic Extract of Leaves Senna Alata. L for Curing of Bacterial Infection on Skin, *Science and Technology Indonesia*, **5(3)**: 85-89
- Martien, R., Adhyatmika, Irianto, Iramie D. K., Farida, V., Sari, Dian Purwita. 2012, *Perkembangan Teknologi Nanopartikel Sebagai Sistem Penghantaran Obat*. Majalah Farmasetik, 8:1.
- Mohanraj, V.J and Y. Chen. 2006, *Nanoparticles: A Review*. Tropical Journal of Pharmaceutical Research, **5(1)**: 561-573.
- Morch, Y.A. 2008, *Novel Alginate Microcapsules for Cell Therapy*, NTNU, Trondheim, Norwegia.
- Motiei, M., A. Kashanian, L.A. Lucia., M. Khazaei. 2017, *Intrinsic parameters for the synthesis and tuned properties of amphiphilic chitosan drug delivery nanocarriers*, Journal of Controlled Release **260 (7)**: 213-225.
- O'Neil MJ. The Merck Index - *An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals (Vol. 13th Edition)* . Whitehouse Station (NJ): Merck and Co; 2001.
- Patil J, M V Komalapur, S C Marapur, D V Kadam. Ionotropic gelation and polyelectrolyte complexation. 2010, The novel techniques to design hydrogel particulate sustained, modulated drug delivery system: A review. *Digest Journal Of Nanomaterials And Biostructures*, **5(1)**: 241–248.

- Patravale, V.B., Date, A.A., Kulkarni, R.M. 2004, Nanosuspensions: a promising drug delivery strategy, *J Pharm Pharmacol*, **56(7)** : 827-40.
- Pires RH, Lucarini R, Mendes-Giannini MJS. 2012, Effect of usnic acid on *Candida orthopsilosis* and *C. parapsilosis*, *Antimicrob Agents Chemother*, **56(1)**: 595–597.
- Rabinovich, G.L., Couvreur, P., Lambert, G., Goldstein, D., Benita, D. & Dubernet, C. 2004, Extensive surface studies help to analyze zeta potential data: The case of cationic emulsions, *Chem Phys Lipid*, **131(1)**: 1-13
- Raditya Iswanda , Effionora Anwar, dan Mahdi Jufri. 2013, Formulasi Nanopartikel Veramil Hidroklorida dari Kitosan dan Natrium Tripolofosfat dengan Metode Gelasi Ionik, *Jurnal Farmasi Indonesia*.
- Rajalakshmi, R., *et al.* 2014, Chitosan nanoparticles - an emerging trend in nanotechnology, *Int J Drug Deliv*, **6(3)**: 204 – 229.
- Rampino, A., M. Borgogna, P. Blasi, B. Bellich, A. Cesaro. 2013, *Chitosan nanoparticles: Preparation, size evolution and stability*, *International Journal Of Pharmaceutics* **455 (1-2)**: 219-228.
- Rankovic B, Kosanic M, Stanojkovic T, Vasiljevic P, Manojlovic N. 2012, Biological Activities of *Toninia candida* and *Usnea barbata* together with their norstictic acid and usnic acid constituents, *International journal of molecular science*, **13 (12)**: 14707-14722.
- Rawat., *et al.* 2006, Nanocarrier : Promising Vehicle for Bioactive Drugs, *Biol Pharm Bull*, **29(9)**: 1790-1798.
- Rowe, R., Sheskey, P. & Quinn, M.E. 2009, *Handbook of pharmaceutical excipients, 6th edition*, Pharmaceutical Press, London, UK.
- Sapana, P.A., Paraag, S.G., Shrivastav, A. & Pankaj, S. 2013, Ionotropic gelation: A promising crosslinking technique for hydrogels, *J nanotechnology*, **2(1)**: 234 – 238.
- Silva, C., Riberio, A., Figueiredo, M., Ferreira, D. & Veiga, F. 2006, Microencapsulation of hemoglobin in chitosan-coated alginat microspheres prepared by emulsification/internal gelation, *J AAPS*, **7(4)**: 903 – 912.
- Solaro, R, Chielline, F, Battisti, A. 2010, Targeted Delivery of Protein Drugs by Nanocarriers , *Materials*, **3(3)**: 1928-1980.
- Sumardjo, D. 2006, *Pengantar Kimia: Buku Panduan Kuliah Mahasiswa Kedokteran Dan Program Strata 1 Fakultas Bioeksakta*, EGC, Jakarta, Indonesia.

- Thwala, L.N. 2010, Preparation and characterization of chitosan-alginat nanoparticle as a drug delivery system for lipophilic compounds, *Disertasi*, Departement of Pharmacy, Faculty of Science, University of Johannesburg, Johannesburg, Afrika Selatan.
- Tjitrosoepomo, G. 1994, *Taksonomi Tumbuhan Obat-obatan*, University Gajah Mada Press, Yogyakarta, 84-90.
- Tiyaboonchai, W. 2003, Chitosan nanoparticles: A promising system for drug delivery, *J Naresuan Univ*, **11(3)**: 51 – 66.
- Utami, U.A. 2012, Preparasi dan karakterisasi beads kalsium alginat pentoksifillin dengan metode gelasi ionik, *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Ekstensi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Vaughn, J.M. & William, R.O. 2007, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Third Edition Volume I*, Informa Healthcare, New York, USA.
- Waney, R., Gayatricitrangingtyas & Jemmy, A. 2012, Pengaruh suhu terhadap stabilitas serta penetapan kadar tablet furosemida menggunakan spektrofotometer UV-VIS, *J Pharmacon*, **1(2)**: 93 – 97.
- Yurdasiper, A., Sevgi, F. 2010, An overview of modified release chitosan, alginat and eudragit RS microparticles, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, **2(3)**: 704-721.
- Zaini, E., *et al.* 2017, Effect of Milling on Physicochemical Properties of Usnic acid Isolatd from *Usnea sp.*, *Orient J. Chem*, **33(6)**: 3031–3036.
- Zaini, E., Fitriani, L., Ismed, Friardi. 2018, Solid Dispersion of Usnic acid– HPMC 2910 Prepared by Spray drying and Freeze drying Techniques, *Oriental Journal of Chemistry*, **34(4)**: 2083-2088