

**PREPARASI DAN KARAKTERISASI SUBMIKRO PARTIKEL
KITOSAN-NATRIUM ALGINAT PEMBAWA SALBUTAMOL
SULFAT DENGAN *STABILIZER* CaCl₂**

SKRIPSI

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



**Oleh :
NURANNISA
08061381621061**

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2021**

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel Kitosan Natrium Alginat Pembawa Salbutamol Sulfat dengan Stabilizer CaCl₂
Nama Mahasiswa : Nurannisa
Nim : 0806181621061
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 22 April 2021 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 17 Mei 2021

Pembimbing:

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

(.....)

2. Annisa Amriani S, M.Farm., Apt.
NIPUS. 198412292014082201

(.....)

Pembahas:

1. Dr. Nirwan Syarif, S.Si., M.Si.
NIP. 197010011999031003

(.....)

2. Adik Ahmadi, S.Farm, M.Si., Apt.
NIP. 199003232019031017

(.....)

3. Rennie Puspa Novita, M.Farm Klin., Apt.
NIP. 198711272013012201

(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan 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 Salbutamol Sulfat Dengan Stabilizer CaCl₂

Nama Mahasiswa : Nurannisa
NIM : 08061381621061
Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang ujian di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 28 Mei 2021 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalya, 31 Mei 2021

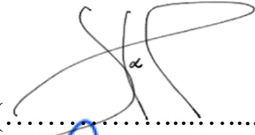
Ketua :

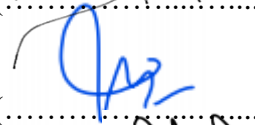
1. Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si., Apt
NIP. 197103101998021002

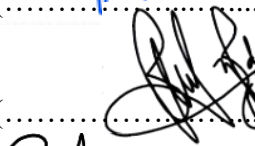
()

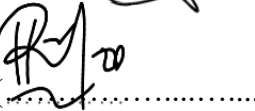
Anggota :

1. Annisa Amriani S, M.Farm., Apt
NIPUS. 198412292014082201
2. Dr. Nirwan Syarif, M.Si
NIP. 197010011999031003
3. Adik Ahmadi, M.Si., Apt
NIP. 199003232019031017
4. Rennie Puspa Novita, M.Farm Klin., Apt
NIP. 198711272013012201

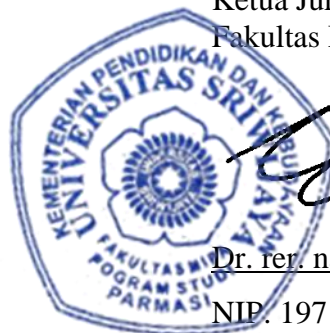
()


()

()

()

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI




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

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nurannisa

NIM : 08061381621061

Fakultas/Jurusan : 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, 31 Mei 2021

Penulis,



Nurannisa

NIM. 08061381621061

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

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

Nama Mahasiswi : Nurannisa
NIM : 08061381621061
Fakultas/Jurusan : 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-freeright*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel Kitosan Natrium Alginat Pembawa Salbutamol Sulfat dengan *Stabilizer* CaCl₂” 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.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 31 Mei 2021
Penulis,



Nurannisa
NIM. 08061381621061

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

SKRIPSI INI SAYA PERSEMBAHKAN KEPADA PAPA, MAMA,
KAK LIA, KAK DETA, KAK TAMI DAN KELUARGA BESARKU
SERTA ORANG-ORANG YANG AKU CINTAI

Motto :

يُسْرًا أَلْهَبَ الْهَيْرَ مَعَ فَاِنَّ

fa inna ma'al-'usri yusrā (5)

Artinya: "Karena sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan"

(QS. Al-Insyirah : 94)

*“Andai saja kamu tahu bagaimana Allah menangani urusan-
urusanmu, hatimu pasti akan luluh karena begitu mencinta-Nya”*

-Ibnul Qayyim

JUST BECAUSE IT'S HARD DOESN'T MEAN IT'S IMPOSSIBLE, YOU CAN DO IT!

AND

IF YOU GET TIRED, LEARN TO REST NOT TO QUIT.

KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah, Tuhan Semesta Alam yang telah melimpahkan rahmat, ridho dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel Kitosan Natrium Alginat Pembawa Salbutamol Sulfat dengan *Stabilizer* CaCl₂”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat mendapatkan gelar Sarjana Farmasi di Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya. Selain itu, skripsi ini ditulis untuk memberikan informasi mengenai potensi modifikasi salbutamol sulfat menggunakan polimer kitosan-alginat yang dibentuk menjadi submikro partikel.

Penulis menyadari bahwa dalam penelitian maupun penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Allah SWT dan Nabi Muhammad SAW., atas berkat, rahmat dan ridhoNya penulis dapat menyelesaikan studi ini.
2. Kedua orang tuaku, Alm. Papa (Abson Muzkar) dan Mama (Lisa Utami) yang tiada henti-hentinya mendoakan setiap langkah perjalanan hidupku, selalu memberikan motivasi, nasihat, kasih sayang, perhatian, dukungan dan cintanya sehingga dapat menyelesaikan studi ini dengan lancar. Tanpa kalian aku bukanlah apa-apa.
3. Keluarga besarku, Alm. Kak Tami (Rafitri Utami), Kak Lia (Amelia Muzkar), Kak Deta (Deta Gravina Muzkar), Kak Reja (RM. Reja Pahlevi) dan Kak Wachid (Abdul Wachid) yang juga turut memberikan dukungan, semangat dan doanya serta memotivasi dalam perjalanan studi ini.
4. Keempat keponakan kesayanganku, Mas Ajzam (Ajzam Al-Zaky), Kakak Zaza (RA. Idzzati Adzamah), Mbak Queen (Shaqueena Ghazalah), dan Adek Zizi (RA. Zeeya Thara Malaika) yang turut memberikan semangat, canda dan tawa dalam perjalanan studi ini.
5. 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.
6. Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt. selaku dosen pembimbing akademik atas semua dukungan dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan hingga penulisan skripsi selesai.

7. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto., M.Si., Apt. selaku dosen pembimbing pertama dan Ibu Annisa Amriani S, M.Farm., Apt. selaku dosen pembimbing kedua yang telah meluangkan waktu memberikan masukan, bimbingan, semangat, doa, dan nasihat untuk menyelesaikan penelitian ini dengan baik.
8. Bapak Dr. Nirwan Syarif, M.Si., Bapak Adik Ahmadi, M.Si., Apt., Ibu Rennie Puspa Novita, M.Farm Klin., Apt., dan Ibu Vitri Agustiarini, M.Farm., Apt. selaku dosen pembahas atas saran yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi.
9. Seluruh dosen, staff, dan analis laboratorium Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya atas ilmu, bantuan dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis.
10. Ibu Wiji Rahayu selaku Senior Application Specialist PT. DKSH Indonesia yang senantiasa membantu dan memberikan ilmu selama penelitian ini kepada penulis.
11. Partner (24/7) Muhammad Fikri Devianes. Terimakasih telah meluangkan waktu, tenaga dan pikiran kepada penulis serta memberikan hiburan, semangat, motivasi, nasihat dan doa selama masa penelitian hingga penyusunan skripsi selesai.
12. Partner seperjuangan Fila, Adel dan Amey (Partner SMA) serta Shindy, Karin, Adrian, Piki, Sigit dan Eggi (Somisqueen) yang senantiasa memberikan motivasi, semangat, tawa dan canda kepada penulis selama penelitian hingga penyusunan skripsi selesai.
13. Partner seperjuangan penelitian masa Covid-19 yaitu Nindri, Ayu Dalilah, Metanoia, Yunika, Selly, Mutia, Etak, Hesty, Trisun, Mustika, Elisa, Ari, Taufik, Virgi, Hardi. Terima kasih telah bersedia berbagi pengalaman, motivasi, hiburan, keluh kesah, kebahagiaan serta bertukar pengetahuan kepada penulis selama penelitian berlangsung.
14. Partner (PP Squad) selama di Farmasi Andra, Dery, Mario, Aldy, Livina, Faris, Firda, Pia, Sinta, Oki, yang selalu menemani, memberikan dukungan, motivasi, canda, tawa, keseruan dan hal gila yang tidak akan pernah dilupakan selama waktu perkuliahan.
15. Partner (Adik tingkat 2017) selama di Farmasi Arief, Jessica, Elol, Devio, Zandy, Adi, Angle, Ulfi yang telah membantu dengan bertukar pengetahuan selama penelitian dan penulisan skripsi.
16. Seluruh keluarga Farmasi Unsri 2016 terimakasih atas kebersamaan dan pelajaran hidup selama 4,8 tahun ini dan seluruh mahasiswa farmasi angkatan 2013, 2014, 2015, 2017, 2018 dan 2019 atas kebersamaan, solidaritas, bantuan, dan saran kepada penulis selama perkuliahan, praktikum, penelitian, dan penyusunan skripsi hingga selesai.

Preparation and Characterization Submicro Particles of Chitosan Sodium Alginate Loading Salbutamol Sulfate Using *Stabilizer* CaCl₂

Nurannisa
08061381621061

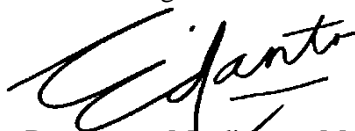
ABSTRACT

Salbutamol Sulfate has a relatively short half-life and low bioavailability, when given orally in systemic bioavailability is only 50% because it undergoes first-pass metabolism in the liver. Low permeability will affect the bioavailability of a drug, therefore it is necessary to modify the preparation and characterization of Salbutamol Sulfate into a submicro-particle form to increase the permeability, so as to improve its bioavailability in systemic circulation. The preparation was carried out by the ionic gelation method using chitosan and sodium alginate polymers and the addition of a CaCl₂ stabilizer. Variations in the concentration of CaCl₂ were carried out on the three formulas, including a concentration of 20 µl for formula 1, 40 µl for formula 2, and 100 µl for formula 3. Determination of the percent efficiency of encapsulation (% EE) obtained results for the three formulas include 89.54 ± 0.100. % (formula 1), 92.26 ± 0.045% (formula 2) and 90.39 ± 0.055% (formula 3). Formula 2 was carried out characterization of the physical properties using a Particle Size Analyzer (PSA) so that the results for formula 2 were particle diameter 436,0 ± 2,479 nm, size distribution (PDI) 0,292 ± 0,005 and potential zeta 24,6 ± 0,656 mV as well as stability testing of the *Heating Cooling Cycle Test* for 12 days. The results obtained in formula 2 were slightly cloudy, there is no phase separation, and there is no ethyl acetate aroma. The results of in vitro permeation test using franz submicro diffusion cell particles of chitosan sodium alginate-salbutamol sulfate obtained a cumulative percentage of 92.94% with steady conditions at 420 minutes.

Keywords: *Salbutamol Sulfate, Chitosan, Sodium Alginate, CaCl₂, Submicro*

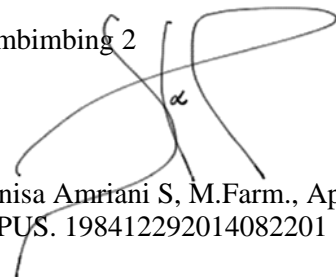
Indralaya, 28 Mei 2021

Menyetujui,
Pembimbing 1



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

Pembimbing 2



Annisa Amriani S, M.Farm., Apt.
NIPUS. 198412292014082201

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi



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

**Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel Kitosan Natrium Alginat
Pembawa Salbutamol Sulfat dengan *Stabilizer* CaCl₂**

**Nurannisa
08061381621061**

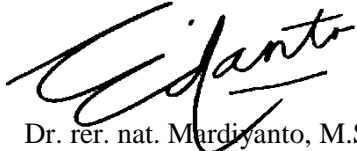
ABSTRAK

Salbutamol Sulfat memiliki waktu paruh yang relatif pendek dan bioavailabilitas yang rendah, apabila diberikan secara oral bioavailabilitas sistemiknya hanya 50% karena mengalami metabolisme lintas pertama di hati. Permeabilitas yang rendah akan mempengaruhi bioavailabilitas dari suatu obat maka dari itu perlu dilakukan modifikasi secara preparasi dan karakterisasi terhadap Salbutamol Sulfat menjadi bentuk submikro partikel untuk meningkatkan permeabilitasnya, sehingga mampu memperbaiki bioavailabilitasnya pada sirkulasi sistemik. Preparasi dilakukan dengan menggunakan metode gelasi ionik menggunakan polimer Kitosan dan Natrium Alginat serta penambahan *stabilizer* CaCl₂. Variasi konsentrasi CaCl₂ dilakukan terhadap ketiga formula antara lain dengan konsentrasi 20 µl untuk formula 1, 40 µl untuk formula 2, dan 100 µl untuk formula 3. Penentuan persen efisiensi enkapsulasi (%EE) diperoleh hasil untuk ketiga formula antara lain 89,54 ± 0,100 % (formula 1), 92,26 ± 0,045 % (formula 2) dan 90,39±0,055% (formula 3). Formula 2 dilakukan karakterisasi terhadap sifat fisika menggunakan *Particle Size Analyzer* (PSA) sehingga diperoleh hasil untuk formula 2 yaitu diameter partikel 436,0 ± 2,479 nm, distribusi ukuran (PDI) 0,292 ± 0,005, dan zeta potensial 24,6 ± 0,656 mV serta pengujian stabilitas *Heating Cooling Cycle Test* selama 12 hari didapat hasil pada formula 2 berwarna sedikit keruh, tidak terjadi pemisahan fase, dan tidak terdapat aroma etil asetat. Hasil Uji Permeasi *in vitro* menggunakan sel difusi *franz* submikro partikel kitosan natrium alginat-salbutamol sulfat didapatkan persen jumlah kumulatif sebesar 92,94 % dengan kondisi tunak pada menit ke 420 menit.

Kata Kunci : Salbutamol Sulfat, Kitosan, Natrium Alginat, CaCl₂, Submikro

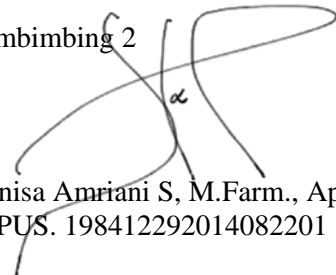
Indralaya, 28 Mei 2021

Menyetujui,
Pembimbing 1



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

Pembimbing 2



Annisa Amriani S, M.Farm., Apt.
NIPUS. 198412292014082201

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi



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

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN 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 GAMBAR.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
DAFTAR SINGKATAN.....	xvi
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Perumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Salbutamol Sulfat	7
2.1.2 Bentuk Sediaan dan Dosis Pemberian Salbutamol.....	9
2.1.3 Efek samping	10
2.2 Teknologi Nanopartikel	11
2.3 Metode Pembuatan Submikro Partikel.....	13
2.4 Bahan Pembentuk Submikro Partikel	15
2.4.1 Natrium Alginat.....	15
2.4.2 Kitosan (<i>Chitosan</i>).....	16
2.4.3 Karakterisasi Submikro Partikel	20
2.5.1 Diameter dan Distribusi Ukuran Partikel	20
2.5.2 Zeta Potensial	22
2.5.3 Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE)	22
2.6 Uji Permeasi Submikro Partikel Secara <i>In Vitro</i>	24
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	26
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	26
3.2 Alat dan Bahan	26
3.2.1 Alat.....	26
3.2.2 Bahan.....	26
3.3 Preparasi Bahan.....	27
3.3.1 Preparasi Larutan Induk Salbutamol Sulfat.....	27

3.3.2	Preparasi Kitosan	27
3.3.3	Preparasi Natrium Alginat.....	27
3.3.4	Preparasi Kalsium Klorida	28
3.3.5	Formula	28
3.5	Preparasi Partikel Salbutamol Sulfat	28
3.6	Purifikasi Partikel dan Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi	29
3.7	Evaluasi dan Karakterisasi Partikel.....	30
3.7.1	Penentuan Ukuran, Distribusi Partikel, dan Zeta Potensial....	30
3.8	Uji Stabilitas	31
3.9	Uji Permeasi <i>In Vitro</i> Menggunakan Sel Difusi Franz Dalam Dapar Fosfat 7,4.....	31
3.9.1	Preparasi Larutan Dapar Fosfat 7,4.....	32
3.10	Analisis Data	32
3.10.1	Penafsiran Data Hasil Uji Persen Efisiensi Enkapsulasi.....	32
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		33
4.1	Pembuatan Submikro Partikel Salbutamol Sulfat	33
4.2	Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE) dan Hasil Analisis Data SPSS®	36
4.3	Evaluasi dan Karakterisasi Partikel.....	40
4.4.1	Penentuan Diameter, Distribusi Ukuran, dan Zeta Potensial .	40
4.4	Uji Stabilitas Submikro Partikel Salbutamol Sulfat.....	43
4.5	Evaluasi Uji Permeasi <i>In Vitro</i> Sel Difusi <i>Franz</i> Menggunakan Dapar Fosfat pH 7,4.....	45
4.5.1	Penetapan Kadar Submikro Salbutamol Sulfat Dalam Dapar Fosfat pH 7,4	46
4.5.2	Uji Permeasi <i>In Vitro</i> Sel Difusi <i>Franz</i> Menggunakan Dapar Fosfat 7,4.....	46
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....		50
5.1	Kesimpulan	50
5.2	Saran.....	51
DAFTAR PUSTAKA		52
LAMPIRAN.....		59

DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 1. Struktur kimia salbutamol	7
Gambar 2. Struktur senyawa natrium alginat	16
Gambar 3. Struktur senyawa kitosan	17
Gambar 4. Interaksi <i>cross linking</i> kitosan-natrium alginat	18
Gambar 5. <i>Cross linker</i> kalsium klorida	19
Gambar 6. Prinsip kerja DLS & zeta potensial	22
Gambar 7. Prinsip kerja spektrofotometer UV-Vis	23
Gambar 8. <i>Franz diffusion cell</i>	24
Gambar 9. Grafik kurva baku salbutamol sulfat.....	40
Gambar 10. Ilustrasi pembentukan <i>crosslinker</i> pada submikro partikel.....	42
Gambar 11. Grafik hasil uji penetrasi secara <i>in vitro</i> sel difusi <i>franz</i> pada formula optimum submikro salbutamol sulfat.....	50

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Formulasi partikel salbutamol.....	27
Tabel 2. Hasil persen efisiensi enkapsulasi.....	40
Tabel 3. Hasil pengukuran diameter partikel submikro.....	43
Tabel 4. Hasil pengukuran distribusi ukuran partikel.....	44
Tabel 5. Hasil pengukuran zeta potensial.....	45

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema kerja umum	61
Lampiran 2. Perhitungan bahan	63
Lampiran 3. Preparasi salbutamol sulfat.....	64
Lampiran 4. Preparasi kitosan.....	65
Lampiran 5. Preparasi natrium alginat.....	66
Lampiran 6. Preparasi kalsium klorida	67
Lampiran 7. Preparasi submikro partikel salbutamol sulfat-kitosan natrium alginat	68
Lampiran 8. Sediaan submikro partikel salbutamol sulfat	69
Lampiran 9. Pengukuran persen EE salbutamol sulfat	70
Lampiran 10. Analisis data SPSS®.....	72
Lampiran 11. Hasil pengukuran PSA	73
Lampiran 12. Data hasil pengukuran PSA.....	75
Lampiran 13. Uji stabilitas.....	76
Lampiran 14. Uji permeasi <i>in vitro</i> sel difusi <i>franz</i>	77
Lampiran 15. Jumlah kumulatif dan persen kumulatif submikro partikel salbutamol sulfat.....	79

DAFTAR SINGKATAN

ADI	: <i>Acceptable Daily Intake</i>
ANOVA	: <i>Analysis Of Variance</i>
API	: <i>Aqua Pro Injection</i>
BCS	: <i>Biopharmaceutical Classification System</i>
CV	: <i>Coefficient of Variation</i>
DLS	: <i>Dynamic Light Scattering</i>
DOA	: <i>Duration Of Action</i>
EE	: <i>Efisiensi Enkapsulasi</i>
FDC	: <i>Franz Diffusion Cell</i>
HSD	: <i>Honestly Significant Difference</i>
LD	: <i>Letal Dose</i>
LSD	: <i>Least Signification Difference</i>
OOA	: <i>Onset Of Action</i>
O/W	: <i>Oil/Water</i>
PDI	: <i>Polydispersity Index</i>
pH	: <i>Power of Hydrogen</i>
PSA	: <i>Particle Size Analyzer</i>
<i>p-value</i>	: <i>Probabillity-value</i>
SABA	: <i>Short Acting Beta-2 Agonist</i>
SPSS	: <i>Statistical Product and Service Solutions</i>
R	: <i>Regression</i>
SD	: <i>Standard Deviation</i>
Sig	: <i>Signifikansi</i>
UV-Vis	: <i>Ultraviolet-Visible</i>
ZSP	: <i>Zetasizer Premium</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Asma adalah gangguan kompleks yang didefinisikan sebagai penyakit heterogen dan biasanya ditandai dengan peradangan saluran napas. Peradangan ini menyebabkan keterbatasan aliran udara sehingga menimbulkan mengi, sesak napas, sesak dada, dan batuk, terutama pada malam atau dini hari (*Burns et al.*, 2016). Salah satu penelitian pada tahun 2012 menyoroti bahwa asma yang terus menjadi perhatian utama kesehatan masyarakat di seluruh dunia. Penerapan prevalensi klinis asma sebanyak 8,6 % pada populasi dunia sebesar 7 miliar saat ini, maka diperkirakan bahwa hampir 623 juta orang hidup dengan beberapa tingkat gejala terkait asma, dan menyebabkan 180.000 kematian di seluruh dunia setiap tahunnya (Ferkol, 2014). Berdasarkan data dari Riset Kesehatan Dasar, diperoleh data kasus asma di Indonesia mencapai 4,5% dari seluruh penduduk (Kemenkes RI, 2013).

Salah satu obat yang paling luas digunakan untuk mengobati asma saat ini adalah salbutamol sulfat. Salbutamol sulfat merupakan golongan agonis adrenoseptor β_2 -selektif dengan efek kerja pendek yang paling aman dan paling efektif, serta digunakan sebagai pilihan pertama dalam penanganan penyakit asma (BPOM, 2008). Salbutamol sulfat memiliki waktu paruh yang relatif pendek dan bioavailabilitas yang rendah (*Burns et al.*, 2008). Bila diberikan secara oral, bioavailabilitas sistemiknya hanya 50% karena mengalami metabolisme lintas pertama di hati dan metabolisme presistemik yang luas terutama karena sulfasi pada mukosa duodenum, dengan waktu paruh plasma salbutamol diperkirakan

berkisar antara 4 sampai 6 jam. Sedangkan pemberian dengan inhalasi hanya 10-20 % dosis obat yang mencapai saluran napas bagian bawah (Sweetman, 2009).

Salbutamol sulfat termasuk dalam klasifikasi BCS kelas I dengan kelarutan yang baik dan permeabilitas baik (Nainar *et al.*, 2012). Sistem penghantaran secara inhalasi dapat mengatasi waktu paruh yang pendek dan bioavailabilitas yang rendah. Sistem pembawa obat dapat disintesis dengan menggunakan polimer alam dengan metode enkapsulasi. Enkapsulasi adalah sebuah proses dimana lapisan tipis, umumnya bahan polimer, diterapkan untuk partikel padat kecil, cair atau butiran gas. Metode ini digunakan untuk menjebak komponen aktif dan melepaskannya di bawah kondisi terkontrol (Pupuh, 2014).

Salah satu teknik yang biasa dilakukan untuk mengenkapsulasi zat aktif adalah gelasi ion dengan kation multivalent. Penyalutan dapat dilakukan dengan mengaduk zat aktif bersamaan dengan polimer anionik dan kemudian ditaut-silangkan dengan larutan yang mengandung kation multivalent dengan tujuan membentuk struktur yang dapat menjebak zat aktif didalamnya. Salah satu contoh polimer tersebut adalah karaginan, kitosan dan alginat (Liouni, Drichouctis, & Nerantzis, 2008).

Menurut Silva pada tahun 2006, menyatakan bahwa penggunaan sistem penyalutan ganda kitosan-natrium alginat dapat mengurangi porositas dan meningkatkan kestabilan submikro partikel yang dihasilkan. Kestabilan submikro partikel dan porositas yang berkurang disebabkan karena terjadinya ikatan polielektrolit kompleks antara polimer kationik dan polimer anionik (Friedli *and* chlager, 2005).

Preparasi submikro partikel menggunakan metode gelasi ionik yang hanya menggunakan pelarut sehingga dapat dikontrol dengan mudah. Penggunaan pelarut biasa akan menghindari kerusakan yang diakibatkan reaksi lain oleh pelarut sehingga reaksi yang akan terjadi yaitu antara ikatan negatif pada natrium alginat dan ikatan positif pada kitosan. Ikatan antara polimer kitosan dan natrium alginat akan diperkuat dengan penambahan *cross linker* kalsium klorida (Sapana *et al.*, 2013)

Penggunaan natrium alginat dapat mempengaruhi pelepasan zat aktif yang mampu membentuk gel dengan kekentalan yang tinggi sehingga pelepasan obat dapat dikontrol. Sifat ini dapat meningkatkan efektivitas dalam *bioavailability* obat melalui perpanjangan waktu transit obat dipermukaan absorpsi jaringan dalam tubuh (Thwala, 2010). Ciri-ciri yang dimiliki dari natrium alginat yakni daya *mucoadhesive* paling besar, dibandingkan dengan polimer lain seperti polistiren dan kitosan karena semakin banyak penggunaan natrium alginat maka daya *mucoadhesive* semakin baik yang akan melindungi sediaan dari kerusakan jaringan mukosa saat dilakukan pengujian (Pinilih, 2014).

Kitosan merupakan amino-polisakarida linear yang didapatkan dari proses deasetilasi kitin. Kitin dapat banyak ditemukan pada eksoskeleton crustacea (seperti kepiting dan udang), serangga dan jamur. Sifat-sifat kitosan seperti *mucoadhesive*, *biocompatible*, *biodegradable*, tidak toksik, dan imunogenisitas yang rendah membuatnya banyak dimanfaatkan dalam bidang farmaseutik dan biomedik (Szymanska and Winnicka, 2015). Sifat kationik kitosan membuatnya dapat berinteraksi dengan mukus membran sel yang bermuatan negatif, sehingga adhesi obat terhadap mukosa meningkat dan akhirnya akan meningkatkan waktu

kontak untuk penetrasi molekul obat. Sifat ini dapat bermanfaat sebagai permeation enhancer untuk obat-obat hidrofil yang memiliki bioavailabilitas oral rendah (Saikia *et al.*, 2015).

Pembuatan partikel sering melibatkan *cross linker* yang umumnya bekerja dengan menurunkan tegangan permukaan. Tingginya tegangan permukaan antar partikel akan memungkinkan terjadinya aglomerasi antar partikel submikro yang terbentuk. Penelitian ini menggunakan kalsium klorida atau CaCl_2 sebagai *cross linker*, yang dikombinasikan dengan natrium alginat (Moradhaseli *et al.*, 2013). Kalsium klorida dipilih karena akan membentuk ikatan sambung silang dengan natrium alginat.

Berdasarkan uraian di atas, maka penelitian ini akan meneliti tentang preparasi dan karakterisasi submikro partikel kitosan-natrium alginat dengan pembawa salbutamol sulfat yang mencakup pengamatan morfologi, keseragaman ukuran, diameter, stabilitas pH, nilai zeta potensial, dan nilai persen efisien enkapsulasi (%EE) dan menentukan persen yang terpenetrasi. Pengamatan morfologi dilakukan untuk menentukan karakteristik formula terbaik. Karakterisasi diameter dan keseragaman ukuran dilakukan untuk dapat mengetahui nilai PDI yang dihasilkan. Kestabilan dari partikel yang dihasilkan dapat diketahui dengan penentuan nilai zeta potensial. Keberhasilan dari proses enkapsulasi partikel dapat diketahui dengan perhitungan nilai persen EE.

1.2 Perumusan Masalah

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

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi CaCl_2 terhadap nilai efisiensi enkapsulasi (%EE) dari submikro partikel kitosan natrium alginat pembawa salbutamol sulfat?
2. Bagaimana hasil diameter rata-rata, distribusi partikel, dan zeta potensial serta stabilitas dari formula terbaik submikro partikel kitosan natrium alginat pembawa salbutamol sulfat yang dihasilkan?
3. Bagaimana persen jumlah kumulatif zat aktif yang terpenetrasi dari submikro partikel kitosan natrium alginat pembawa salbutamol sulfat yang dihasilkan?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan memiliki beberapa tujuan yaitu

1. Menentukan pengaruh variasi konsentrasi CaCl_2 terhadap nilai efisiensi enkapsulasi (%EE) dari submikro partikel kitosan natrium alginat pembawa salbutamol sulfat yang dihasilkan.
2. Menentukan hasil diameter rata-rata, distribusi partikel dan zeta potensial serta stabilitas dari formula terbaik submikro partikel kitosan natrium alginat pembawa salbutamol sulfat yang dihasilkan.
3. Menentukan persen jumlah kumulatif zat aktif yang terpenetrasi dari submikro partikel kitosan natrium alginat pembawa salbutamol sulfat.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini antara lain memperluas pemahaman mengenai pengaruh konsentrasi CaCl_2 terhadap diameter rata-rata, distribusi partikel, zeta potensial dan nilai efisien enkapsulasi yang dihasilkan serta stabilitas dari formula submikro partikel kitosan natrium alginat pembawa salbutamol sulfat,

memperbanyak informasi mengenai penentuan konsentrasi CaCl_2 sebagai *stabilizer*, serta menambah kajian ilmiah mengenai persen jumlah kumulatif zat aktif yang terpenetrasi dari kitosan natrium alginat-salbutamol sulfat yang berbentuk submikro partikel dibandingkan dengan serbuk salbutamol sulfat murni.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdelwahed, W., Degobert, G., Stainmesse, S. & Fessi, H. 2006, Freeze-drying of nanoparticles: Formulation, process and storage consideration. *Adv Drug Deliver Rev*, 58:1688-1713 cit Sun, Y. 2014, 'Studies of PLGA nanoparticles for pharmaceutical applications', *Tesis*, M.Res, Nanomedicine, School of Engineering, Cranfield University, Cranfield, UK.
- Avadi, M. 2010. Preparation and Characterization Of Insulin Nanopartices Using Chitosan and Arabic Gum With Ionic Gelation Method. *Na nomed: Nanotech, Biol Med*. 6 : 58-63.
- Bhattacharjee, S., 2016, DLS and Zeta Potential : What they are and what they are not?, Elsevier : *Journal of Controlled Release*, 235: 337-351.
- BPOM, 2008, Informatorium Obat Nasional Indonesia, Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, Jakarta.
- British Pharmacopoeia. 2009, *British Pharmacopoeia*. Volume 1 & 2. London: The British Pharmacopoeia Commission. Hal. 2091-2095, 8702-8704.
- Burns MAC, Wells BG, Schwinghammer TL, Malone PM, Kolesar JM, DiPiro JT. 2008, *Pharmacotherapy Principles & Practice*. 4th Edition, New York: McGraw-Hill.
- Burns MAC, Wells BG, Schwinghammer TL, Malone PM, Kolesar JM, DiPiro JT., 2016, *Pharmacotherapy Principles & Practice*. 4th Edition, New York: McGraw-Hill Education.
- Buzea, C., Blandino, I.I.P., Robbie, K. 2007, Nanomaterial and Nanoparticels: Sources and Toxicity, *Journal of Biointerphases*, 2:170-172.
- Cathomas, R., Hartmann, K., Havryk, A., Joerger, M., Kuhn, M., Paterson, J.W., Robinson, T.D., and Seale, J.P., 2005. *In: Aronson, J.K. Meyler's Side Effect of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reaction an Interaction*, Ed. 15th, Oxford: Elsevier., pp. 1344, 1443, 3093, 3099.
- Chang, C. C., Yang, M. H., Wen, H. M., Chern, J. C., 2002. *Estimation of total flavonoid content in propolis by two complementary colorimetric methods. J Food Drug Ana.* **10**:178-182.
- Chakravarthi, S.S & Dennis, H. R, 2008, *Biodegradable Nanoparticles : Chapter 14*, *Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes*, University of Nebraska Medical Center, College of Pharmacy, Omaha, Nebraska.

- Chaplin, M. 2005, *Alginate water structure and behavior*, Applied Science, London South Bank University, London, United Kingdom.
- Dangi, R., Shakya, S. 2013. Preparation, Optimization and Characterization of PLGA Nanoparticle. *Int J of Pharm & Life Sci.*4(7):2810-2818
- Departemen Kesehatan RI, 2007, *Pharmaceutical Care untuk Penyakit Asma*. Jakarta: Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan Departemen Kesehatan RI.
- Departemen Kesehatan RI. 1995, *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dolovich MB, Everard ML. Delivery of aerosols to children: devices and inhalation techniques. Dalam: Naspitz C, Szeffler SJ, Tinkelman D, Warner JO. *Textbook of pediatric asthma. An International Perspective*. London: Martin Dunitz Ltd 2001. h. 327-46.
- Ferkol T, Schraufnagel D. The Global Burden of Respiratory Disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 2014, 11(3); 404-406.
- Friedli and Schlager. 2005, *Demonstrating encapsulation and release: a new take on alginate complexation and the nylon rope trick*. *Journal Chemistry Education* 82: 1017 – 1020.
- 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.
- Gaur, A., Mindha A. & Bhatiya A.L. 2008, Significance of nanotechnology in medical sciences, *AJP*, 1:80-85.
- Gupta, Rajiv, Sakshi Sehgal, dan Shubhini A. Saraf, 2011, Quantitative Estimation of Quercetin in *Mimusops elengi* L. (Bakul) Leaves by HPTLC, *Der Pharmacia Lettre*, **3(5)**: 12-19.
- 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.
- Herdini, Latifah, K. D., & Purwantiningsih, S. (2010). Disolusi Mikroenkapsulasi Kurkumin Tersalut Gel Kitosan-Alginat-Glutaral de hida. *Makara Sains*, 14(1).
- Hu, M. & Li, X. 2011, *Oral bioavailability: Basic principles, advanced concept, and application*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, USA.

- Honarkar, H. and Barikani, M., (2009), Applications of biopolymers I: chitosan, Published online: Springer Verlag.
- Jahanshahi dan Babaei. 2008. *Protein Nanoparticle: A Unique System as Drug Delivery Vehicles. J. Biotechnology. 7*: 4926-4934.
- Kementrian Kesehatan RI. 2013. Riset Kesehatan Dasar. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 2013.
- Kriswanto, Permanasari, A., & Fatimah, S. S. 2014. Pengembangan dan Uji Validasi Metode Analisis Kadar Parasetamol dan Kafein dengan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi. *Jurnal Sains Dan Teknologi Kimia* ISSN 2087-7412, (1).
- 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.
- Kunjachan, S., Jose, S., dan Lammers, T., 2010. Understanding the mechanism of ionic gelation for synthesis of chitosan nanoparticles using qualitative techniques. *Asian Journal of Pharmaceutics (AJP): Free full text articles from Asian J Pharm. 4*:2.
- Lacy, C.F., Armstrong, L.L., Goldman, M.P., and Lance, L.L., 2009. *Drug Information Handbook: A Comprehensive Resource for all Clinicians and Healthcare Professionals*, 17th Ed, Ohio: Lexi- Comp, Inc.
- Liouni, M., Drichoutis, P., & Nerantzis, E. T., 2008, Studies of the Mechanical Properties and the Fermentation Behavior of Double Layer Alginat-Chitosan Beads, Using *Saccharomyces cerevisiae* Entrapped Cells. *World J Microbiol Biotechnol 24*, 281-288.
- Malkki *et al.*, 1990, Decomposition of Salbutamol in Aqueous Solutions. I. The Effect of pH, Temperature and Drug Concentration. *International Journal of Pharmaceutics, 63* (1990) 17-22
- 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.
- Mardiyanto, Herlina, Fithri, N.A., & Rahmi, Y., 2019, Formulation and evaluation of ionic-gelation submicron-particles loading extract of *pluchea indica* leaf as antibacterial on white male wistar rats skin. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis : Vol. 06* (02), 171-179.

- Matsumoto, K., Aizawa, H., Fukuyama, S., Yoshida, M., Komori, M., Takata, S., Koto, H., and Inoue, H., 2013. Low-dose salbutamol suppresses airway responsiveness to histamine but not methacholine in subjects with asthma. *Respiratory Investigation*, 5, pp. 158-165.
- Moffat, A. C., Osselton, M. D., & Widdop, B., 2011, *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons Ed. III*, London : Pharmaceutical Press. Page 1493-1494.
- Mohanraj, V. & Chen, Y. 2006, Nanoparticles – A Review, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 5(1):561-573.
- Moradhaseli, S., Abbas, Z.M., Ali, S., Nasser, M.D., Saman, S. & Mehrasa, R.B. 2013, Preparation and characterization of sodium alginate nanoparticle containing ICD-85 (venom derived peptides), *International journal of innovation and applied studies*, 4: 534–542.
- 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.
- Mourya, V.K., Inamdar, N.N and Tiwari, A., 2010, Carboxymethyl Chitosan and its Application, *Advance Material Letter*, 1 (1): 11-33.
- Muhaimin. 2013, Study of microparticle preparation by the solvent evaporation method using focused beam reflectance measurement (FBRM)“, *Disertasi*, Dr.rer.nat., Farmasi, Pharmazie der Freien Universitat, Berlin.
- Nainar, S., Kingston, R., Santhosam, A., and Ravisekhar, K., 2012. *Biopharmaceutical Classification System in In-Vitro/Vivo Corretion: Concept and Development Strategies in Drug Delivery*. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 11 (2).
- Pal, S.L., Jana, U., Manna, P.K., Mohanta, G.P. & Manavalan, R. 2011, Nanoparticle: An overview of preparation and characterization, *J of Applied Pharmaceutical Science*, 6:228-234.
- Perme-Gear, 2019, *Products: Diffusion Cells-Franz Cell*, diakses pada tanggal 15 September 2020, <http://permegear.com/franz-cells/>.
- Pinilih, P.P. 2014, Optimasi kombinasi matriks natrium alginat dan hydroxypropylmethylcellulose untuk tablet lepas lambat kaptoprildengan system mucoadhesive, *Jurnal Pangan Indonesia*, 21: 1 – 14.
- Pubchem Chemistry Database. 2020, Ethyl Acetate, diakses pada tanggal 2 Oktober 2020, https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/ethyl_acetate.
- Pupuh, Findia U dan Sari, Edi C. (2014). Enkapsulasi Pirazinamid Menggunakan Alginat dan Kitosan. *Journal of Chemistry* (Vol.3, Nomor 3).

- Qodarudin. 2019, Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel Kitosan dan Natrium Alginat Pembawa Etanol Ekstrak Buah Pare Muda (*Momordica charantia* L.) Dengan Metode Gelasi Ionik, Skripsi, Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia.
- Qureshi, F., Zaritsky, A., Wetch, C., Meadows, T., and Burke B.L., 2005. Clinical efficacy of racemic albuterol versus levalbuterol for the treatment of acute pediatric asthma. *Annals of Emergency Medicine*, Vol. 46 No. 1
- Rachmawati, H., Reker-Smit, C., Hooge, M.N.L., Loenen-Weemaes, A.M.V., Poelstra, K. & Beljaars, L. 2007, Chemical Modification of Interleukin-10 with Mannose 6-Phosphate Groups Yields a Liver-Selective Cytokine, *DMD*, 35:814-821.
- Rakhmaningtyas, A.W. 2012, 'Preparasi dan karakterisasi nanopartikel sambung silang kitosan-natrium tripolifosfat dalam sediaan film bukal verapamil hidroklorida', Skripsi, Program Studi Ekstensi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Rawat, M., Singh, D., Saraf, S. & Saraf, S. 2006, Nanocarriers: Promising vehicle for bioactive drugs, *Biol Pharm Bul*, 29(9):1790-1798.
- Reis, C.P., Neufeld, R.J., Riberio, A.J. & Veiga, F. 2006, Nanoencapsulation methods for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles, *Nanomed Nanotechnol, Biol Med*, 2:8-21.
- Robert, G.A. 1992, *Chitin chemistry*, Nottingham Polytechnic, McMillan, Amerika Serikat.
- Saikia C, Gogoi P, and Maji TK. 2015. Chitosan: A Promising Biopolymer in Drug Delivery Applications. *Journal of Molecular and Genetic Medicine*: 1-10.
- 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.
- Sciencelab. 2013, *MSDS sodium alginate 9924955*, diakses pada tanggal 22 Agustus 2019, <http://www.sciencelab.com/msds.php?msdsId=9924955>
- Shapiro, G.S., Yagen, U., Xiang, J., Kottakis, J., and Cioppa., G.D., 2002. A randomized, double-blind, single-dose, crossover clinical trial of the onset and duration of protection from exercise-induced bronchoconstriction by formoterol and albuterol. *Clinical Therapeutics*, vol. 24 No. 12.

- Sherwood, L., 2001, *Fisiologi Manusia : Dari Sel ke Sistem*, diterjemahkan oleh Brahm Pendit, hal.512, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Sigma-Aldrich, 2016, *Catalog product*, diakses pada tanggal 7 September 2019, <<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/pz0007?lang=en®ion=ID>>.
- Stomatognatic. 2013, *Sistem penghantaran obat tertarget, macam jenis – jenis system penghantaran dan aplikasinya*, *Jurnal farmasi Indonesia*, 10(2): 75–81.
- Subaryono. 2010, *Modifikasi alginate dan pemanfaatan produknya, Squalen*, 5(1): 1 - 7. Company, Philadelphia, USA.
- Sumardjo, Damin. 2006. Pengantar Kimia: Buku Panduan Kuliah Mahasiswa Kedokteran Dan Program Strata 1 Fakultas Biokimia. Jakarta: EGC.
- Sweetman, S.C., 2009. *Martindale: The Complete Drug Reference*. 36th Ed. London Pharmaceutical Press., pp: 1121, 1122, 1131, 1135.
- Szymanska E and Winnicka K. 2015. Stability of Chitosan-A Challenge for Pharmaceutical and Bionedical Application. *Marine Drugs* 13: 1819- 1846.
- Thakker, Kailas, D. & Wendy, H.C., 2003, Development and validation of in vitro release tests for semisolid dosage forms case study, In: *Dissolution Technologies*.
- Thwala, L.N, 2010, Preparation and Characterization of Chitosan-Alginate Nanoparticles as a Drug Delivery System for Lipophilic Compounds, Disertasi, University of Johannesburg, South Africa
- T. W. Wong, L. W. Chan, S. B. Kho and P. W. S. Heng, “Design of Controlled-Release Solid Dosage Forms of Alginate and Chitosan Using Microwave,” *Journal of Controlled Release*, Vol. 84, No. 3, 2002, pp. 99-114.
- Triyati, E., 1985. *Spektrofotometer Ultra Violet dan Sinar Tampak Serta Aplikasinya Dalam Oseanologi*, *Oseana*, Volume X, Nomor 1 :39-47.
- Usaquen, C.X., Martínez, R.H., Aya, B. & Gonzalez, M. 2006, Ultrasound-assisted extraction of polyphenols from red-grape (*vitis vinifera*) residues, *IUFoST*, 38:1315–1324.
- Utami, 2012, *Preparasi dan karakterisasi beads kalsium alginat pentoksifillin dengan metode gelasi ionik*, Program Studi Ekstensi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.

Vaughn, J.M. & Williams, R.O. 2007, *Nanopartikel engineering*. Dalam Swarbrick James, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 3th Edition, Volume I, Infora Healthcare, New York, Amerika Serikat.

Walters, K.A., 2002, *Dermatological and Transdermal Formulations*, Marcel Dekker, New York, p.225.