

**OPTIMASI DAN KARAKTERISASI NANOEMULSI
ERITROMISIN DENGAN VARIASI KONSENTRASI TWEEN
80 SEBAGAI SURFAKTAN DAN PEG-400 SEBAGAI
KOSURFAKTAN MENGGUNAKAN *FACTORIAL DESIGN***

SKRIPSI

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



Oleh:

Gilang Kurniawan

08061282025047

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

2024

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : Optimasi dan Karakterisasi Nanoemulsi Eritromisin dengan Variasi Konsentrasi Tween 80 sebagai Surfaktan dan PEG 400 sebagai Kosurfaktan menggunakan *Factorial Design*

Nama Mahasiswa : Gilang Kurniawan

NIM : 08061282025047

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 19 Desember 2023 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 19 Desember 2023

Pembimbing :

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

NIP. 197103101998021002

()

Pembahas :

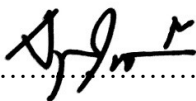
1. **Dr. Nirwan Syarif, M. Si.**

NIP. 198711272022032003

()


2. **Apt. Dina Permata Wijaya, M. Si.**

NIP. 195808021986031001

()

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI




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

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : Optimasi dan Karakterisasi Nanoemulsi Eritromisin dengan Variasi Konsentrasi Tween 80 sebagai Surfaktan dan PEG 400 sebagai Kosurfaktan menggunakan *Factorial Design*

Nama Mahasiswa : Gilang Kurniawan

NIM : 08061282025047

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 9 Januari 2024 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan masukan panita sidang skripsi.

Inderalaya, 9 Januari 2024

Ketua :

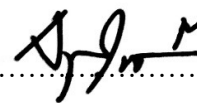
1. **Dr.rer.nat. Apt. Mardiyanto, M.Si.**
NIP. 197103101998021002

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

Anggota :


1. **Dr. Nirwan Svarif, M. Si.**
NIP. 198711272022032003
2. **Apt. Dina Permata Wijaya, M. Si.**
NIP. 195808021986031001

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

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

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI




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

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Gilang Kurniawan
NIM : 08061282025047
Fakultas/ Jurusan : MIPA/ 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, 15 Januari 2024

Penulis,



Gilang Kurniawan
NIM. 08061282025047

HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Gilang Kurniawan
NIM : 08061282025047
Fakultas/ Jurusan : MIPA/ Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif (*non-exclusively royalty-free right*) ataskarya ilmiah saya yang berjudul “Optimasi dan Karakterisasi Nanoemulsi Eritromisin dengan Variasi Konsentrasi Tween 80 sebagai Surfaktan dan PEG 400 sebagai Kosurfaktan menggunakan *Factorial Design*” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Srwijaya berhak menyimpan, mengalih media/ memformat, 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 pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 15 Januari 2024

Penulis,



Gilang Kurniawan

NIM. 08061282025047

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah SWT, Nabi Muhammad SAW, Kedua orang tua, serta keluarga besar, sahabat seperjuangan, almamater, dan orang disekelilingku yang selalu memberikan support

Motto:

“Dan bahwa manusia hanya memperoleh apa yang telah diusahakannya”.

(Q.S. An-Najm: 39)

“Sesungguhnya beserta kesulitan itu ada kemudahan”.

(Q.S. Al-Insyirah: 5)

“Maka apabila engkau telah selesai (dari sesuatu urusan), tetaplah bekerja keras (untuk urusan yang lain)

(Q.S. Al-Insyirah: 7)

“Keberhasilan bukanlah milik orang yang pintar. Keberhasilan adalah kepunyaan mereka yang senantiasa berusaha”. – B.J. Habibie –

“Yakinlah, ada sesuatu yang menantimu setelah sekian banyak kesabaran yang kau jalani, yang akan membuatmu terpana sehingga kau lupa betapa pedihnya rasa sakit”. – Ali bin Abu Thalib –

“Tenanglah Allah melihat usahamu, Allah mendengar do'a-do'a mu dan Allah paham apa keinginanmu. Yakinlah, Allah akan permudah dan Allah akan tunjukkan jalannya”. – Q.S. Al-Isra: 35 -

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan atas kehadiran Allah Subhanahu Wa Ta'ala karena atas berkat, rahmat, dan karunia-Nya penulis akhirnya dapat menyelesaikan penyusunan skripsi ini yang berjudul “Optimasi dan Karakterisasi Nanoemulsi Eritromisin dengan Variasi Konsentrasi Tween 80 sebagai Surfaktan dan PEG 400 sebagai Kosurfaktan menggunakan *Factorial Design*”. Shalawat teriring salam senantiasa tercurahkan kepada Nabi besar, Muhammad Shallallahu'alaihi Wasallam. 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.

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

1. Allah SWT atas berkat, rahmat, serta karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi ini dengan baik, serta Baginda Nabi Muhammad SAW yang telah memberikan suri tauladan terbaik untuk umatnya.
2. Kedua orang tua, Ayah (Hardiana) dan Ibu (Kurniasih) yang penulis cintai dan sayangi, terima kasih atas semua motivasi, perjuangan, dan pengorbanan kalian selama ini. Terima kasih telah memberikan nasihat, doa, semangat, dukungan, cinta, kasih sayang, serta ridho yang tidak ada putusnya kepada penulis, sehingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dan skripsi ini dengan baik. Karena semua kerja keras dan perjuangan penulis selama masa studi semata-mata dipersembahkan untuk kedua orang tua tercinta.
3. Adikku tercinta Yasika Tri Hardiyanti dan Pamanku Muhammad Rahmat yang sangat penulis sayangi. Terimakasih atas doa, bantuan, dukungan, motivasi, nasihat, cinta, dan kasih sayang kepada penulis.

4. Keluarga besar kakek Sobari dan Almarhum kakek Abdul Jalil, terimakasih atas doa, bantuan, nasihat, dukungan, serta kasih dan sayang yang telah diberikan kepada penulis.
5. Bapak Prof. Dr. Taufiq Marwa, S.E, M.Si. selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Prof. Hermansyah, S.Si., M.Si.,PhD. selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Bapak Dr.rer.nat Mardiyanto, M.Si., Apt., selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini berjalan dengan lancar.
6. Bapak Dr.rer.nat Mardiyanto, M.Si., Apt. Selaku dosen pembimbing akademik dan pembimbing Tugas Akhir yang selalu ada untuk membimbing, memberikan semangat, doa, dan berbagai masukan dalam menyelesaikan perkuliahan serta penelitian ini.
7. Bapak Dr. Nirwan Syarif, M.Si. dan Ibu Dina Permata Wijaya, M.Si, Apt. selaku dosen pembahas atas ilmu, saran, dan masukan yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi.
8. Kepada semua dosen-dosen Jurusan Farmasi, Bapak Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. ; Ibu Indah Sholihah, M.Sc., Apt.; Ibu Fitriya, M.Si., Apt.; Ibu Herlina, M.Kes., Apt.; Ibu Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt.; Ibu Fitriya, M.Si., Apt.; Bapak Shaum Shiyani, M.Sc., Apt.; Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si.; Ibu Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt.; Bapak Adik Ahmadi, S.Farm., M.Si., Apt.; Ibu Vitri Agustriarini, M.Farm., Apt.; Ibu Rennie Puspa Novita, M. Farm.klin., Apt.; Ibu Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt.; Ibu Annisa Amriani, S. M.Farm, Apt.; Ibu Viva Starlista, M.Sc, Apt. dan Ibu Sternatami Liberitera, M. Farm, Apt. yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan dalam studi selama perkuliahan.
9. Seluruh staf admin (Kak Ria dan Kak Erwin) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Erwin, Kak Fit, Kak Isti, Kak Fitri) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan sehingga penulis bisa menyelesaikan studi tanpa hambatan.
10. Tim tugas akhirku Nurul Andini dan Deanova Insiratu yang sudah berjuang bersama dalam penelitian hingga sidang sarjana.

11. Sahabat-sahabat *support system*-ku dari “Majelis Ta’lim Al-Majnun” yakni Nahla Akila Fikria, Nurul Andini, dan Deanova Insiratu yang selalu berbagi ilmu, informasi, dan segala keluh kesah.
12. Seluruh BPH HKMF Kabinet Adhigana, anggota tim staff ahli Pendidikan dan Profesi HKMF, dan seluruh anggota HKMF yang telah berjuang bersama memajukan HKMF.
13. Seluruh keluarga Farmasi UNSRI 2020 terima kasih untuk kebersamaan dan pelajaran hidup yang telah kita lewati selama 3,5 tahun ini.
14. Seluruh mahasiswa farmasi angkatan 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, dan 2023 atas kebersamaan, solidaritas, dan bantuan kepada penulis.
15. Seluruh pihak yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai.

Semoga Allah 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 penulis menyerahkan segalanya, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan seluruh pembaca.

Inderalaya, 15 Januari 2024
Penulis,



Gilang Kurniawan
NIM. 08061282025047

Optimization and Characterization of Erythromycin Nanoemulsion with Varying Concentrations of Tween 80 as Surfactant and PEG 400 as Cosurfactant using *Factorial design*

**Gilang Kurniawan
08061282025047**

ABSTRACT

Erythromycin is a drug classified into Biopharmaceutical Classification System (BCS) class II which has low solubility in water so that it can reduce the speed of drug penetration into skin. One of the efforts to increase the penetration of Erythromycin is to formulate erythromycin into a nanoemulsion delivery system. The nanoemulsion was prepared by the PIT (Phase Transition Temperature) method which is a development of the spontaneous emulsification and low energy stirring methods, then using ultraturrax to reduce droplet size and ultrasonication to maintain droplet size. This study aims to find the optimum formula of Erythromycin nanoemulsion with varying concentrations of Tween 80 and PEG 400 as surfactant and cosurfactant using Design Expert software with Factorial design 2^2 method. The optimum formula was determined based on the results of organoleptic test characterization, entrapment efficiency (%EE), percent transmittance, viscosity test, pH test, density, and stability test. The optimum formula selected based on the system is a nanoemulsion that has a concentration of tween 80 25% and PEG 400 25% which has a desirability value <1 . The characterization results of the optimum formula obtained a particle size of $170,6 \pm 12.8594$ nm, a polydispersity index (PDI) of $0,403 \pm 0,04406$, and a zeta potential of $-8,8667 \pm 0,25697$ mV and had good stability because it did not experience phase separation in the Centrifuge test and Cycling Test, and only decreased pH by 0,37% in each cycle. Based on the results obtained, the optimum formula of erythromycin nanoemulsion has good characterization and stability.

Keywords: Erythromycin, Nanoemulsion, Optimization, Tween 80, Surfactant, PEG 400, Cosurfactant, Factorial design

Optimasi dan Karakterisasi Nanoemulsi Eritromisin dengan Variasi Konsentrasi Tween 80 sebagai Surfaktan dan PEG 400 sebagai Kosurfaktan menggunakan *Factorial design*

**Gilang Kurniawan
08061282025047**

ABSTRAK

Eritromisin merupakan suatu obat yang tergolong kedalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II yang memiliki kelarutan rendah didalam air sehingga dapat mengurangi penetrasi obat ke dalam kulit. Salah satu upaya untuk meningkatkan penetrasi dari Eritromisin adalah dengan memformulasikan eritromisin kedalam sistem penghantaran nanoemulsi. Nanoemulsi dibuat dengan metode PIT (*Phase Transition Temperature*) yang merupakan pengembangan dari metode emulsifikasi spontan dan pengadukan energi rendah, kemudian menggunakan *ultraturrax* untuk mengecilkan ukuran droplet dan ultrasonikasi untuk menjaga ukuran droplet. Penelitian ini memiliki tujuan untuk menemukan formula optimum nanoemulsi Eritromisin dengan variasi konsentrasi Tween 80 dan PEG 400 sebagai surfaktan dan kosurfaktan dengan menggunakan *software Design Expert* dengan metode *Factorial design 2²*. Formula optimum ditentukan berdasarkan hasil karakterisasi uji organoleptis, efisiensi penjerapan (%EE), persen transmattan, uji viskositas, uji pH, berat jenis, dan uji stabilitas. Formula optimum yang dipilih berdasarkan sistem adalah nanoemulsi yang memiliki konsentrasi tween 80 25% dan PEG 400 25% yang memiliki nilai *desirability* ≤ 1 . Hasil karakterisasi formula optimum didapatkan ukuran partikel $170,6 \pm 12,8594$ nm, indeks polidispersitas (PDI) $0,403 \pm 0,04406$, dan zeta potensial $-8,8667 \pm 0,25697$ mV serta memiliki kestabilan yang baik karena tidak mengalami pemisahan fase pada *Centrifuge test* dan *Cycling Test*, serta hanya mengalami penurunan pH sebanyak 0,37% pada setiap siklusnya. Berdasarkan hasil yang diperoleh, formula optimum nanormulsi eritromisin memiliki karakterisasi dan stabilitas yang baik.

Kata kunci: Eritromisin, Nanoemulsi, Optimasi, Tween 80, Surfaktan, PEG 400, Kosurfaktan, *Factorial design*.

DAFTAR ISI

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	xv
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Eritromisin.....	6
2.1.1 Sifat Fisikokimia	7
2.1.2 Farmakokinetika dan Farmakodinamika.....	7
2.1.3 Sediaan, Dosis, Indikasi, dan Kontraindikasi	8
2.1.4 Mekanisme Kerja	9
2.1.5 Efek Samping.....	9
2.2 Nanoemulsi.....	10
2.3 Bahan Pembuatan Nanoemulsi Eritromisin.....	15
2.3.1 <i>Virgin Coconut Oil</i>	15
2.3.2 Polysorbate 80 (Tween 80)	16
2.3.3 Polietilen Glikol (PEG-400).....	17
2.3.4 Aquades.....	18
2.4 Metode Pembuatan Nanoemulsi.....	18
2.4.1 <i>High-energy Processes</i>	18

2.4.2	<i>Low Energy Process</i>	23
2.5	Karakterisasi Nanoemulsi.....	24
2.5.1	Persentase Efisiensi Penjerapan (%EE).....	24
2.5.2	Persen Transmittan.....	25
2.5.3	Viskositas.....	25
2.5.4	Berat Jenis.....	26
2.5.5	Pengukuran pH.....	26
2.6	Studi Stabilitas Nanoemulsi.....	27
2.7	Penentuan Formula Optimum Nanoemulsi.....	27
2.8	Karakterisasi Formula Optimum Nanoemulsi.....	30
2.8.1	Diameter Droplet dan <i>Polydispersity Index</i>	30
2.8.2	Zeta Potensial.....	31
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....		33
3.1	Waktu dan Tempat Penelitian.....	33
3.2	Alat dan Bahan.....	33
3.2.1	Alat.....	33
3.2.2	Bahan.....	33
3.3	Rancangan Formula.....	34
3.4	Preparasi Bahan.....	34
3.4.1	Preparasi Fase Minyak.....	34
3.4.2	Preparasi Fase Air.....	35
3.5	Pembuatan Nanoemulsi.....	35
3.6	Karakterisasi Nanoemulsi.....	36
3.6.1	Purifikasi dan Penentuan Persen Enkapsulasi (%EE).....	36
3.6.2	Uji Organoleptis.....	37
3.6.3	Penentuan Persen Transmittan.....	37
3.6.4	Penentuan Viskositas.....	38
3.6.5	Penentuan Berat Jenis.....	38
3.6.6	Penentuan pH.....	38
3.7	Uji Stabilitas.....	38
3.7.1	Cycling Test.....	38
3.7.2	Centrifuge Test.....	39
3.8	Penentuan Formula Optimum.....	39
3.9	Karakteristik Nanoemulsi Formula Optimum.....	40
3.10	Analisis Data.....	40
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....		41

4.1	Pembuatan dan Karakterisasi Nanoemulsi Eritromisin	41
4.1.1	Pembuatan dan Uji Organoleptis Nanoemulsi Eritromisin ..	41
4.1.2	Hasil Analisis %EE (Efisiensi Penjerapan).....	46
4.1.3	Hasil Analisa %Transmittan	54
4.1.4	Hasil Analisa Viskositas	60
4.1.5	Hasil Analisa Berat Jenis	66
4.1.6	Hasil Analisa Nilai pH Nanoemulsi.....	71
4.2	Hasil Pengujian Stabilitas <i>Cycling Test</i> dan <i>Centrifuge Test</i>	77
4.3	Penentuan dan Karakterisasi Formula Optimum Nanoemulsi	85
4.3.1	Penentuan Formula Optimum Nanoemulsi Eritromisin.....	85
4.3.2	Hasil Karakterisasi Ukuran Droplet, Polydispersity Index, dan Zeta Potensial Formula Optimum Nanoemulsi Eritromisin.....	86
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....		89
5.1	Kesimpulan.....	89
5.2	Saran	90
DAFTAR PUSTAKA		91
LAMPIRAN.....		101
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....		119

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur molekul Eritromisin	6
Gambar 2. Struktur nanoemulsi	10
Gambar 3. Diagram Fase <i>Pseudoternery</i>	15
Gambar 4. Struktur molekul Tween 80.....	17
Gambar 5. Struktur PEG-400.....	18
Gambar 6 Struktur Aquadest.....	18
Gambar 7. Preparasi nanoemulsi metode <i>high-energy methods</i>	19
Gambar 8. Teknik <i>high-pressure homogenization</i>	20
Gambar 9. Teknik Ultrasonikator	21
Gambar 10. Teknik mikrofluidisasi	22
Gambar 11. <i>High-shear mixer</i>	23
Gambar 12. <i>Low-energy methods</i>	23
Gambar 13. Viskometer Cup and Bob	25
Gambar 14. Piknometer	26
Gambar 15. Gambaran Struktur Nanoemulsi.....	41
Gambar 16. Mekanisme Penetrasi Nanoemulsi	42
Gambar 17. Tampilan Fisik Nanoemulsi Eritromisin.....	44
Gambar 18. (a) pencampuran dengan magnetic stirrer, (b) pengecilan droplet dengan ultraturrax, (c) proses sonikasi.....	46
Gambar 19. Panjang gelombang serapan maksimum Eritromisin	47
Gambar 20. Kurva <i>Predicted vs actual %EE</i>	50
Gambar 21. (a) Kurva <i>Normal Plot</i> , (b) Grafik <i>Pareto Chart %EE</i>	51
Gambar 22. (a) Kurva <i>Interaction</i> , (b) Grafik <i>3D Surface %EE</i>	52
Gambar 23. Ikatan hidrogen gugus glikol PEG 400 dan molekul air	55
Gambar 24. Kurva <i>Predicted vs actual %transmittan</i>	56
Gambar 25. (a) Kurva <i>Normal Plot</i> , (b) Grafik <i>Pareto Chart %transmittan</i>	58
Gambar 26. (a) Kurva <i>Interaction</i> , (b) Grafik <i>3D Surface %transmittan</i>	59
Gambar 27. Kurva <i>Predicted vs actual respon viskositas</i>	63
Gambar 28. (a) Kurva <i>Normal Plot</i> , (b) Grafik <i>Pareto Chart viskositas</i>	63
Gambar 29. (a) Kurva <i>Interaction</i> , (b) Grafik <i>3D Surface viskositas</i>	64
Gambar 30. Kurva <i>Predicted vs actual respon Berat Jenis</i>	68
Gambar 31. (a) Kurva <i>Normal Plot vs Grafik Pareto Chart Berat jenis</i>	69
Gambar 32. (a) Kurva <i>Interaction</i> , (b) Grafik <i>3D Surface Berat Jenis</i>	69
Gambar 33. Kurva <i>Predicted vs actual respon pH</i>	73
Gambar 34. (a) Kurva <i>Normal Plot</i> , (b) Grafik <i>Pareto Chart pH</i>	74
Gambar 35. (a) Kurva <i>Interaction</i> , (b) Grafik <i>3D Surface PH Nanoemulsi</i>	75
Gambar 36. Kurva <i>Predicted vs actual respon Perubahan pH</i>	81
Gambar 37. (a) Grafik <i>Normal Plot</i> , (b) <i>Pareto Chart respon perubahan pH</i>	82
Gambar 38. (a) Kurva <i>Interaction</i> , (b) Grafik <i>3D Surface Perubahan pH</i>	82

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Rentang nilai PDI dan Tipe Dispersi-nya	31
Tabel 2. Rentang nilai zeta potensial.	32
Tabel 3. Formula nanoemulsi Eritromisin	34
Tabel 4. Hasil organoleptis nanoemulsi eritromisin	44
Tabel 5. Hasil %EE Nanoemulsi eritromisin	46
Tabel 6. Analisis respon %EE dengan optimasi <i>Factorial design</i>	49
Tabel 7. Analisis ANOVA pada hasil %EE.....	53
Tabel 8. Persamaan regresi efisiensi penjerapan (%EE).....	53
Tabel 9. Hasil %Transmittan Nanoemulsi Eritromisin	54
Tabel 10. Analisis respon % transmittan dengan optimasi <i>Factorial design</i>	55
Tabel 11. Analisis ANOVA pada Hasil %Transmittan	59
Tabel 12. Persamaan regresi persen transmittan	59
Tabel 13. Hasil pengamatan viskositas nanoemulsi.....	60
Tabel 14. Analisis respon viskositas dengan optimasi <i>factorial design</i>	62
Tabel 15. Analisis ANOVA pada hasil viskositas	65
Tabel 16. Hasil Analisa Berat Jenis Nanoemulsi Eritromisin.....	66
Tabel 17. Analisis respon berat jenis dengan optimasi <i>factorial design</i>	67
Tabel 18. Analisis ANOVA pada hasil pengukuran Berat Jenis	70
Tabel 19. Hasil pengamatan pH nanoemulsi.....	71
Tabel 20. Analisis respon pH dengan optimasi <i>factorial design</i>	72
Tabel 21. Analisis ANOVA pada hasil pH	75
Tabel 22. Peningkatan Nilai Intercept Respon	76
Tabel 23. Hasil Organoleptis <i>Cycling Test</i>	77
Tabel 24. Hasil Uji pH <i>Cycling Test</i>	77
Tabel 25. Analisis respon Perubahan pH dengan optimasi <i>Factorial design</i>	80
Tabel 26. Analisis ANOVA pada hasil perubahan pH	83
Tabel 27. Kriteria Penentuan Formula Optimum.....	86
Tabel 28. Hasil karakterisasi formula optimum Nanoemulsi Eritromisin	86

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Skema Kerja Umum	101
Lampiran 2. Skema Pembuatan Nanoemulsi Eritromisin	102
Lampiran 3. <i>Certificate of Analysis</i> Eritromisin	103
Lampiran 4. Nanoemulsi Eritromisin.....	104
Lampiran 5. Kurva Kalibrasi Eritromisin	104
Lampiran 6. Perhitungan Bahan Preparasi Nanoemulsi Eritromisin	105
Lampiran 7. Perhitungan %EE Nanoemulsi Eritromisin	106
Lampiran 8. Persen Transmittan Nanoemulsi Eritromisin.....	107
Lampiran 9. Perhitungan Viskositas Nanoemulsi Eritromisin.....	108
Lampiran 10. Pengamatan dan Perhitungan Berat Jenis Nanoemulsi.....	109
Lampiran 11. Pengamatan dan Perhitungan Berat Jenis Nanoemulsi.....	110
Lampiran 12. Hasil Optimasi Formula Nanoemulsi Eritromisin.....	112
Lampiran 13. Hasil Karakterisasi Formula Optimum.....	113

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Eritromisin merupakan zat antibiotik yang tergolong ke dalam makrolida, yang biasanya digunakan untuk menghambat bakteri *Staphylococcus aureus* yang menjadi penyebab jerawat dengan menjadi algoritma dalam mengatasi jerawat derajat ringan hingga sedang (Zaenglein *et al.*, 2016). Eritromisin tergolong obat dengan BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) kelas II yang memiliki kekurangan kelarutan yang buruk didalam air karena sifat hidrofobiknya (Wang *et al.*, 2006). Kelarutan yang buruk tersebut membuat penetrasi dan pelepasan obat secara topikal menjadi terganggu akibat tidak dapat menembus stratum korneum, sedangkan bakteri *S.aureus* ini berada dalam area kelenjar sebacea pada kulit. Kelenjar sebacea terletak dilapisan dermis sehingga butuh kemampuan penetrasi obat yang lebih baik untuk mencapai sel target, yaitu sel bakteri pada lapisan dermis (Mollerup *et al.*, 2016).

Saat ini, Eritromisin dalam bentuk sediaan topikal konvensional banyak digunakan di Indonesia untuk mengatasi jerawat. Namun, kekurangan utama dari sediaan topikal konvensional adalah sulit mencapai target spesifik karena tidak dapat menembus stratum korneum sebagai *barrier* utama kulit. Hal ini mengakibatkan obat sulit mencapai tempat target dan konsentrasi obat yang efektif menurun dalam jangka waktu tertentu (Haquen *and* Talukder, 2018). Oleh karena

itu, dilakukan modifikasi formulasi menjadi sediaan nanoemulsi untuk meningkatkan efektivitas penyerapan dan mencapai target yang diinginkan.

Nanoemulsi merupakan sistem penghantaran *nanocarrier* yang efektif untuk meningkatkan penetrasi obat-obat yang sukar larut seperti eritromisin dengan memperkecil ukuran droplet, kemudian meningkatkan penyerapannya melalui kulit, serta memungkinkan untuk dapat mengurangi dosis total obat sehingga meminimalkan efek samping (Mishra *et al.*, 2014; Keleb *et al.*, 2015). Menurut penelitian Dhillon *et al* (2019), enkapsulasi Eritromisin dengan menggunakan SLN kemudian dibuat menjadi gel berbasis Carbopol memiliki efek antimikroba yang dapat melawan *S.aureus* jauh lebih efisien setelah 24 dan 30 jam dibandingkan sediaan gel eritromisin konvensional.

Berbagai penelitian telah mengatakan sistem nanoemulsi sebagai sistem penghantaran yang potensial untuk obat yang tidak dapat menembus stratum korneum dalam jumlah yang cukup dengan meningkatkan penetrasi obat ke kulit agar memberikan efek terapeutik (Nastiti *et al.*, 2017). Menurut Mortazavi *et al* (2013), nanoemulsi dengan ukuran droplet <500 nm, memungkinkan penetrasi obat ke dalam kulit yang lebih efektif. Ukuran droplet yang semakin kecil memfasilitasi penetrasi obat untuk menembus stratum korneum dan pelepasan obat melalui celah antar sel, kemudian obat masuk ke bagian kelenjar sebacea pada lapisan dermis dan mencapai sel bakteri yang ditargetkan.

Komponen utama dari nanoemulsi terdiri dari fase minyak, surfaktan, dan kosurfaktan. Fase minyak berfungsi untuk melarutkan molekul hidrofobik dan meningkatkan penyerapannya melalui lapisan lipid pada tubuh, serta memperpanjang kontak antara sediaan dengan kulit. Surfaktan berfungsi sebagai

stabilizer yang dapat mengurangi tegangan antarmuka dan mencegah agregasi droplet agar seluruh fase cairan dalam nanoemulsi dapat terdispersi secara merata. Kosurfaktan diperlukan untuk meningkatkan kinerja surfaktan sehingga menghasilkan ukuran droplet yang lebih kecil dan menghasilkan nanoemulsi yang lebih stabil (Singh *et al.*, 2017). Peningkatan konsentrasi surfaktan dan kosurfaktan dalam nanoemulsi dapat membentuk agregat setelah mencapai *Critical Micelle Concentration* (CMC), yang dapat meningkatkan ukuran droplet dan efek toksik surfaktan non-ionik. Oleh karena itu, diperlukan optimasi konsentrasi surfaktan dan kosurfaktan untuk menghindari pembentukan agregat berlebihan dan mengurangi efek toksik (Perinelli *et al.*, 2022).

Surfaktan yang sering digunakan dalam nanoemulsi adalah Tween 80. Hal ini dikarenakan sifatnya yang dapat melarutkan minyak dengan sangat baik dan memiliki dengan nilai HLB 15 sehingga dapat membentuk emulsi tipe minyak dalam air (M/A) yang stabil. PEG 400 digunakan sebagai ko-surfaktan dalam nanoemulsi karena sifatnya yang mendukung pembentukan rantai hidrogen, meningkatkan efisiensi proses emulsifikasi. Tween 80 dan PEG 400 digunakan sebagai surfaktan dan kosurfaktan dengan variasi konsentrasi 15-25% (Seo *et al.*, 2020).

Berdasarkan uraian di atas, maka perlu dilakukannya penelitian berupa Optimasi dan Karakterisasi Nanoemulsi Eritromisin dengan Variasi Konsentrasi Tween 80 dan PEG 400 sebagai Surfaktan dan Kosurfaktan menggunakan *Factorial design*. Nanoemulsi eritromisin yang dihasilkan kemudian dilakukan berbagai karakterisasi dan uji stabilitas, kemudian untuk mendapatkan formula optimum, maka diperlukan optimasi dengan bantuan piranti lunak *design-expert*

dengan metode *Factorial design 2²* . Formula optimum yang didapat kemudian dilakukan karakterisasi yang meliputi ukuran droplet, *polydispersity index*, dan nilai zeta potensial.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian diatas dapat dirumuskan masalah dalam penelitian ini, yaitu:

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi Tween 80 dan PEG-400 terhadap karakteristik %EE, %transmittan, viskositas, berat jenis, pH, dan stabilitas nanoemulsi eritromisin?
2. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi Tween 80 dan PEG-400 terhadap stabilitas nanoemulsi eritromisin?
3. Berapa konsentrasi Tween 80 dan PEG 400 dalam formula optimum nanoemulsi Eritromisin?
4. Bagaimana karakteristik diameter droplet, *polydispersity index* (PDI), dan zeta potensial dari formula optimum sediaan nanoemulsi eritromisin yang dihasilkan?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan sebagai berikut:

1. Mengetahui pengaruh variasi konsentrasi Tween 80 dan PEG-400 terhadap karakteristik %EE, %transmittan, viskositas, berat jenis, pH, dan stabilitas nanoemulsi eritromisin?
2. Mengetahui pengaruh variasi konsentrasi Tween 80 dan PEG-400 terhadap stabilitas nanoemulsi eritromisin.

3. Mengetahui konsentrasi Tween 80 dan PEG 400 dalam formula optimum nanoemulsi Eritromisin.
4. Mendapatkan karakteristik diameter droplet, *polydispersity index* (PDI), dan zeta potensial dari formula optimum sediaan nanoemulsi eritromisin yang dihasilkan.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini yaitu hasil formulasi dapat menjadi acuan dalam preparasi nanoemulsi pembawa eritromisin dengan hasil karakterisasi yang lebih baik dengan parameter formulasi yang berbeda. Penelitian ini juga diharapkan dapat digunakan sebagai dasar ilmiah untuk memformulasikankan sediaan topikal dengan sistem penghantaran nanoemulsi yang dapat menghambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus* pada penelitian lanjutnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Ali, M.S., Alam, M.S., Alam, N., Siddiqui, M.R. (2014). Preparation, Characterization and Stability Study of Dutasteride Loaded Nanoemulsion for Treatment of Benign Prostatic Hypertrophy. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. **13(4)**: 1125-1140.
- Arianto, A., & Cindy, C. (2019). Preparation and Evaluation of Sunflower Oil Nanoemulsion as a Sunscreen. *Macedonian Journal of Medical Sciences*, **7(22)**: 3757–3761.
- Arianto, A., Bangun, H., Sumaiyah., Siregar A. (2021). The use of Carrot Seed Oil (*Daucus carota* L.) to Formulate Nanoemulgels as an Effective Natural Sunscreen and Skin Antiaging. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, **14(1)**: 124-129.
- Artigas, M.A., Júlia, M.B., Laura, S.T., Olga, M.B. (2019). Factors Affecting the Formation of Highly Concentrated Emulsions and Nanoemulsions. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. **578(123577)**: 1-12.
- Annaura, S., Ferdianiko, I.Y., Amin, A.F., Rahmayanti, M., Lestari, R.I., Salsabilla, D.F. (2022). Gambir Extract Nanoemulgel Formulation Based on Maggot Oil as Oil Phase. *Indonesian Chemical Act*, **7(2)**: 107-119.
- Basu, S. S. Smith (2021). Macrolides for The Prevention and Treatment of Feeding Intolerance in Preterm Low Birth Weight Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Pediatrics*, **180(2)**: 353–378.
- Berkman, M.S., & Gulec, Kadri. (2021). Pseudoternary Phase Diagrams: A Practical Approach for the Area and Centroid Calculation of Stable Microemulsion Regions. *Istanbul J Pharm*. **51 (1)**: 42-49.
- Blanco, V.S., Freire, L.G., Pousa, M.C., Diz, C.C. (2018). pH Determination as A Quality Standard for the Elaboration of Oral Liquid Compounding Formula. *Farmacia Hospitalaria*. **42(6)**: 221-227.
- Chaudhari, P.M., Kuchekar, M.A. (2018). Development and Evaluation of Nanoemulsion as a Carrier for Topical Delivery System by Box-Behnken Design. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. **11(8)**: 286-293.
- Chakraborty, P., Dey, S., Parcha, V., Bhattacharya, S. S., & Ghosh, A. (2013). Design Expert Supported Mathematical Optimization and Predictability Study of Buccoadhesive Pharmaceutical Wafers of Loratadine. *BioMed Research International*, **13(1)**: 1-13.

- Chen *et al.* (2019). Integration of PEG 400 Into a Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System Improves Drug Loading Capacity and Nasal Mucosa Permeability and Prolongs the Survival of Rats with Malignant Brain Tumors. *International Journal of Nanomedicine*. **14(1)**: 3601-3613.
- Dadashev, R.K., & Kutuev, R.A. (2021). Development of Methods for Determining the Density of Low-melting Metals. *Journal of Physics: Conference Series*. **1728(2021)**: 1-8.
- Dayrit, F.M. (2014). Lauric Acid is a Medium-Chain Fatty Acid, Coconut Oil is a Medium-Chain Triglyceride. *Philippine Journal of Science*. **143(2)**: 157-166.
- Depkes RI. 2020, *Farmakope Indonesia*, Edisi VI, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Dharmawan, D., and Cahyaningrum, S.E. (2021). The Effect of Concentration Tween 80 on Metformine Encapsulated at Chitosan-Alginate Matrix. *World Journal of Pharmaceutical Research*, **10(9)**: 73-79.
- Dhillon, P., Mirza, M. A., Anwer, M. K., Alshetaili, A. S., Alshahrani, S. M., & Iqbal, Z. (2019). Development and Optimization of Erythromycin-loaded Lipid-based Gel by T-design: In Vitro Characterization and Antimicrobial Evaluation. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **55(1)**: 1-9.
- Donthi, M. R., Munnangi, S. R., Krishna, K. V., Saha, R. N., Singhvi, G., & Dubey, S. K. (2023). Nanoemulgel: A Novel Nano Carrier as a Tool for Topical Drug Delivery. *MDPI Pharmaceutics*, **15(164)**: 1-28.
- Durakovic, B. (2017). Design of Experiments Application, Concepts, Examples: State of the Art. *Periodicals of Engineering and Natural Sciences*, **5(3)**: 421–439.
- Ebeshi B.U., Onanuga A., and Oruye P.I (2013), Spectrophotometric and Bioassay Methods for the Estimation of Erythromycin Formulation, *International Journal of Bioassays*, **2(5)**: 762-768.
- Edwin, H. F., Hubert, W. M., Robert, E. M. (1955). Erythromycin. II. Des-N-methylerythromycin and N-Methyl-C¹⁴-erythromycin. *J. Am. Chem. Soc.* **77(11)**: 3104–3106.
- Ernoviya and Afriadi. (2020). Formulation and In-Vitro Penetration Test of Ketoconazole Nanoemulsion. *Indonesian Journal of Pharmacautical and Clinical Research*, **3(1)**: 1-7.
- Farah Diba, R., Yasni, S., & Yuliani, S. (2014). Spontaneous Nanoemulsification of Black Cumin Extract and the Characteristics of the Encapsulation Product. *Journal of Food Technology and Industry*, **25(2)**: 134–139.

- Gauthier, G., & Capron, I. (2021). Pickering Nanoemulsions: An Overview of Manufacturing Processes, Formulations, and Applications. *JCIS open*. **4(100036)**: 1-14
- Gediya, S. K., Mistry, R. B., Patel, U. K., Blessy, M., & Jain, H. N. (2011). Herbal Plants: Used as a Cosmetics. *J. Nat. Prod. Plant Resour.* **1(1)**: 24-32 .
- Gheisari, M.M., Ghoachani. R.G., Massoud, M., Pedram, S., and Majid, Z. (2019). Ultrasonic Nano-Emulsification – A Review. *Elsevier: Ultrasonics Chemistry*. **55(2019)**: 88-105.
- Gribble M. J., & Chow W. A., (1982). Symposium on Antimicrobial Therapy: Erythromycin, *Medical Clinic of North America*, **66(1)**: 79-89.
- Gul, U., Khan, M. I., Madni, A., Sohail, M. F., Rehman, M., Rasul, A., & Peltonen, L. (2022). Olive Oil and Clove Oil-Based Nanoemulsion for Topical Delivery of Terbinafine Hydrochloride: In Vitro and Ex Vivo Evaluation. *Journal of Drug Delivery*, **29(1)**: 600–612.
- Gumilar, B.N., Yuliani, H., Dwiastuti, R. (2023). Optimization and Physical Characterization of Quercetin Nanoemulgel Formula as An Antibacterial Agent. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. **15(1)**: 104-110.
- Gurpreet, K., & Singh, S., K (2018). Review of Nanoemulsion Formulation and Characterization Techniques, *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **80(5)**., 781-789.
- Handa, M., Ujjwa, R.R., Vasdev, N., Flora, S.J., & Shukla, R. (2021). Optimization of Surfactant- And Cosurfactant-Aided Pine Oil Nanoemulsions by Isothermal Low-Energy Methods for Anticholinesterase Activity. *ACS Omega*. **26(1)**: 559–68.
- Handayani, F.S., Nugroho, B.H., Munawiroh, S.Z. (2018). Optimization of Low Energy Nanoemulsion of Grape Seed Oil Formulation using D-Optimal Mixture Design (DMD). *J Ilm Farm*, **14(1)**:17-34.
- Haskel, R.J. 2006, *Physical Characterization of Nanoparticles: Nanoparticles technology for drug delivery*, Taylor and Francis Group, New York, United States of America.
- Haque, T. & Talukder, U.M. (2018). Chemical Enhancer: A Simplistic Way to Modulate Barrier Function of the Stratum Corneum. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. **8(2)**: 169-179.
- Hidayat, I. R., Zuhrotun, A., & Sopyan, I. (2020). Design-Expert Software as a Pharmaceutical Preparation Formulation Optimization Tool. *Pharmaceutical Bulletin*, **6(1)**: 99-120.
- Hu, H.Y., Huang, Y., Liu, J., Xu, X.L., Gong, T., Xiang, D., Zhang, Z.R. (2008). Medium-chain Triglycerides Based Oil-in-water Microemulsions for

- Intravenous Administration: Formulation, Characterization and *In Vitro* Hemolytic Activities. *Journal of Drug Delivery*. **18(2)**: 101-107.
- Ho, C. J., Lin, K. H., Rashidi, S., Toghraie, D., & Yan, W. M. (2021). Experimental Study on Thermophysical Properties of Water-Based Nanoemulsion of N-Eicosane PCM. *Journal of Molecular Liquids*, **10(20)**: 1-11.
- Iskandar, B., Mei, H.C., Liu, T.W., Lin, H.M, Lee, C.K. (2024). Evaluating the Effects of Surfactant Types on the Properties and Stability of Oil-in-Water *Rhodiola rosea* Nanoemulsion. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. **234(2024)**: 1-12.
- Jaiswal, M., Dudhe, R., & Sharma, P. K. (2015). Nanoemulsion: An Advanced Mode of Drug Delivery System. *3 Biotech*, **5(2)**: 123–127.
- Jankovic, A., Chaudhary, G., & Goia, F. (2021). Designing the Design of Experiments (DOE) – An Investigation on the Influence of Different *Factorial designs* on the Characterization of complex systems. *Energy and Buildings*, **250(111298)**: 1-17.
- Jasmina, H., Džana, O., Alisa, E., Edina, V., & Ognjenka, R. (2017). Preparation of Nanoemulsions by High-energy and Low-energy Emulsification Methods. *IFMBE Proceedings*. Bosnia and Herzegovina.
- Kale, S. N., & Deore, S. L. (2016). Emulsion Micro Emulsion and Nano Emulsion: A review. *Systematic Reviews in Pharmacy*. **8(1)**: 39–47.
- Keleb, E., Elmahgoubi, A. A., Chellapa, P., Mohamed, A. T., Keleb, E. I., Elmahgoubi, A., Eid, A. M., Issa, Y. S., & Elmarzugi, N. A. (2015). Nanoemulsion and Nanoemulgel as a Topical Formulation. *IOSR Journal Of Pharmacy*. **5(10)**: 43-47.
- Knothe H, Dette GA. (1977). Pharmacokinetics of Erythromycin. *Scottish Medical Journal*. **22(1)**: 397-400
- Khan, A. W., Kotta, S., Ansari, S. H., Sharma, R. K., & Ali, J. (2012). Potentials and Challenges in Self-nanoemulsifying Drug Delivery Systems. *Expert Opinion on Drug Delivery* . **9(10)**: 1305–1317.
- Khan *et al.* (2022). Lornoxicam-Loaded Chitosan-Decorated Nanoemulsion: Preparation and In Vitro Evaluation for Enhanced Transdermal Delivery. *MDPI Polymers*. **14(1922)**: 1-18.
- Kumar, M., Bishnoi, R. S., Shukla, A. K., & Jain, C. P. (2019). Techniques for Formulation of Nanoemulsion Drug Delivery System: A Review. *Preventive Nutrition and Food Science*. **24(3)**: 225–234.
- Kusumawardani, G., Dyahariesti, N., & Resti, E, A. (2020). Optimization and Characterization Of Nanoemulsion Of Karika Leaf Extract (*Lenne K Koch*) as

- Skin Antiaging. *Indonesian Journal of Pharmacy and Natural Product*. **1(1)**: 1-10.
- Li, Y., Le Maux, S., Xiao, H., & McClements, D. J. (2009). Emulsion-based Delivery Systems for Tributyrin, A Potential Colon Cancer Preventative Agent. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **57(19)**: 9243–9249.
- Liu, Q., Huang, H., Chen, H., Lin, .J, Wang, Q., Food-Grade Nanoemulsions: Preparation, Stability and Application in Encapsulation of Bioactive Compounds. *Molecules*. **24(23)**: 1-37
- Mansor, T. S. T., Man, C., Afiq, A., & Nurul, K. (2012). Physicochemical Properties of Virgin Coconut Oil Extracted from Different Processing Methods. *International Food Research Journal*. **19(3)**: 837-845.
- Mao, C., Soda, Y., Robinson, K. J., Forrest, T., & Bakker, E. (2022). Mass Transfer from Ion-Sensing Component-Loaded Nanoemulsions into Ion-Selective Membranes: An Electrochemical Quartz Crystal Microbalance and Thin-Film Coulometry Study. *ACS Measurement Science Au*.
- Mardiyanto, M., Untari, B., Anuria Fithri, N., Mara, A., Agung Aprianto, A., & Emilia Ningsih, G. (2022). The Enhancement Solubility and Stability of Erythromycin Formatted in Solid Lipid Nanoparticles by Utilizing PVA as Stabilizer. *Science and Technology Indonesia*. **7(2)**: 195-201.
- Mardiyanto. 2013, Investigation Of Nanoparticulate Formulation Intended For Caffeine Delivery Into Hair Follicle, Dissertation, Dr.rer.nat.Mardiyanto,M.Si.,Apt, Departemen Of Pharmacy, Faculty Of Science, Saarland University, Saabruecken, Germany.
- Marina, A.M., Che-man, Y.B., Amin, I. (2009). Virgin Coconut Oil: Emerging Functional Food Oil. *Trends in Food Science & Technology*. **20(10)**: 481-487.
- Martin, A., Swarbrick, J., & Comarata, A. 1993, Farmasi Fisik: Dasar-Dasar Kimia Fisik Dalam Ilmu Farmasetik (Terjemahan Yoshita), Edisi III. *Universitas Indonesia Press*, Jakarta, Hal.845-847.
- Martingano, D., S. Singh, and A. Mitrofanova (2020). Azithromycin in The Treatment of Preterm Prelabor Rupture of Membranes Demonstrates a Lower Risk of Chorioamnionitis and Postpartum Endometritis with an Equivalent Latency Period Compared with Erythromycin Antibiotic Regimens. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, **2020(2093530)**: 1–8.
- Marzuki, N. H. C., Wahab, R. A., & Hamid, M. A. (2019). An Overview of Nanoemulsion: Concepts of Development and Cosmeceutical Applications. *Biotechnology and Biotechnological Equipment*. **33(1)**: 779–797.
- Marques *et al.* (2018). Development and Characterization of a Nanoemulsion Containing Propranolol for Topical Delivery. *International Journal of Nanomedicine*. **13(1)**: 2827-2837.

- Maryam, T. & Balaji. 2015, Formulation and In Vitro Evaluation of Vincristine Microemulsion by using *Nigella sativa* Oil, *Int J of Farmacia*, **1(2)**: 79- 90.
- Mather, L.E, Austin, K.L, Philpot, C.R, McDonald, P.J. (1981). Absorption and Bioavailability of Oral Erythromycin. *Br J Clin Pharmacol*. **12(2)**:131.
- McClements, D. J., & Rao, J. (2011). Food-Grade Nanoemulsions: Formulation, Fabrication, Properties, Performance, Biological Fate, and Potential Toxicity. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. **51(4)**: 285–330.
- Miksusanti., Apriani, E.F., Bihurinin. (2023). Optimization of Tween 80 and PEG-400 Concentration in Indonesian Virgin Coconut Oil Nanoemulsion as Antibacterial against *Staphylococcus aureus*. *Sains Malaysiana*. **52(4)**: 1259-1272.
- Mishra, R. K., Soni, G. C., & Mishra, R. (2014). Nanoemulsion: A Novel Drug Delivery Tool. *International Journal of Pharma Research & Review*, **3(7)**: 32–43.
- Mishra, K., Deep Kaur, C., Verma, S., Kumar Sahu, A., Kumar Dash, D., Kashyap, P., & Prasad Mishra, S. (2019). Transethosomes and Nanoethosomes: Recent Approach on TransKELdermal Drug Delivery System. *Nanomedicines*. 35-49.
- Mohammed, N.K., Muhialdin, B.J., Meor Hussin, A.S. (2020). Characterization of Nanoemulsion of *Nigella sativa* Oil and its Application in Ice Cream. *Food Sci Nutr*. **8(6)**: 2608-2618.
- Mortazavi, S.A., Pishrochi, S., Jafari, Z.A. (2013). Formulation and In-vitro Evaluation of Tretinoin Microemulsion as a Potential Carrier for Dermal Drug Delivery. *Iran J Pharm Res*. **12(4)**:599-609.
- Mumuni A. Momoh, Emmanuel C. Ossai, Omeje E. Chidozie, Omenigbo O. Precscila, Franklin C. Kenechukwu, Kenneth O. Ofokansi, Anthony A. Attama, Kunle O. Olobayo. 2019, A new lipid-based oral delivery system of erythromycin for prolong sustain release activity, *Materials Science and Engineering*, **97 (2019)**: 245-263.
- Musmade, K.P., Vukomanovic, M., Skapin, S.D., Jancar, B., Abdollahi, S. & Lotfipour. (2013). *Methotrexate-loaded biodegradable nanoparticles: Preparation, characterization and evaluation of its cytotoxic potential againts U-343 Mga human neoronal glioblastoma cells*, Manipal College of Pharmaceutical Science, Manipal University, Jaipur, India.
- Mollerup, S., Friis-Nielsen, J., Vinner, L., Hansen, T. A., Richter, S. R., Fridholm, H., Herrera, J. A. R., Lund, O., Brunak, S., Izarzugaz, J. M. G., Mourier, T., Nielsen, L. P., & Hansen, A. J. (2016). *Propionibacterium acnes*: Disease causing agent or common contaminant? detection in diverse patient samples by next-generation sequencing. *Journal of Clinical Microbiology*. **54(4)**: 980-987.

- Nastiti, C. M. R. R., Ponto, T., Abd, E., Grice, J. E., Benson, H. A. E., & Roberts, M. S. (2017). Topical Nano and Microemulsions for Skin Delivery. *MDPI Pharmaceutics*. **9(37)**: 1-25.
- Nirmala, M.J., Durai, L., Gopakumar, V., Nagarajan, R. (2020). Preparation of Celery Essential Oil-Based Nanoemulsion by Ultrasonication and Evaluation of Its Potential Anticancer and Antibacterial Activity. *International Journal of Nanomedicine*, **15**: 7651-7666.
- Nirwan, A.H., Lestari, M.L., Ningsih, Z. (2023). Preparation of Curcumin Nanoemulsions in Virgin Coconut Oil (VCO)-Tween 80 System with Wet-ball Milling Method. *AIP Publishing*. **2958(1)**: 1-10.
- Nita, T., Julia, R., Jansen, S. (2019). Formulation and Evaluation of Moringa Seed Oil Nanoemulsion Gel. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*. **7(6)**: 1-5.
- Penjuri, S.C., Damineni, S., Ravouru, N., Poreddy, S.R. (2017). Self-Emulsifying Formulation of Indomethacin with Improved Dissolution and Oral Absorption. *Turk J Pharm Sci*. **14(2)**: 108-119.
- Perinelli, D. R. *et al.* (2020). Surfactant Self-Assembling and Critical Micelle Concentration: One Approach Fits All?. *Langmuir*. **36(21)**: 5745–5753
- Platon, V. M., Dragoi, B., & Marin, L. (2022). Erythromycin Formulations—A Journey to Advanced Drug Delivery. *MDPI Pharmaceutics*. **14(2180)**: 1-48.
- Prabhakar, K., Afzal, S. M., Surender, G., & Kishan, V. (2013). Tween 80 Containing Lipid Nanoemulsions for Delivery of Indinavir to Brain. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **3(5)**: 345–353.
- Pratap-Singh, A., Guo, Y., Lara Ochoa, S. *et al.* (2021). Optimal Ultrasonication Process Time Remains Constant for a Specific Nanoemulsion Size Reduction System. *Scientific Reports*. **11(9241)**: 1-12.
- Rahmadevi., Hartesi, B., Wulandari, K. (2020). Formulation Of Nanoemulsi Availability From Oil Fish (*Oleum Iecoris Aselli*) Using Sonication Method, *Journal of Healthcare Technology and Medicine*. **6(1)**: 248-258.
- Revathi, S. & Dhanaraju, M.D. (2019). Optimization and Characterization Ezogabine-Loaded Nanosuspension for Enhancement of Bioavailability by “Bottom-Up” Technology Using 3^2 Factorial design, *J Drug Deliv Therapeutics*. **9(3)**: 227-237.
- Rismarika., Maharani, I., Yusnelti. (2020). Effect of PEG 400 Concentration as Cosurfactant in Kepayang Oil Nanoemulsion Formulation. *Chempublish Journal*. **5(1)**: 1-14.
- Rodriguez, W. J., Schwartz, R. H., Sait, T., Khan, W. N., Chhabra, O. P., Chang, M. J., Reddy, S., Marks, L. A., & Gold, A. J. (1985). Erythromycin-

- Sulfisoxazole vs Amoxicillin in the Treatment of Acute Otitis Media in Children. A Double-blind, Multiple-dose Comparative Study. *American Journal of Diseases of Children*. **139(8)**: 766–770.
- Russell, J.W., Yang, L., Yang, G., Zhao, C. (2022). Nanoemulsions for Drug Delivery. *Particuology*. **64(2022)**: 85-97.
- Rowe, C.R., Sheskey, J.P., and Weller, J.P. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th Edition, American Pharmaceutical Association, Chicago, USA.
- Sadeq, Z. A. (2020). Review on Nanoemulsion: Preparation and Evaluation. *International Journal of Drug Delivery Technology*. **10(1)**: 187–189.
- Safaya, M. & Rotliwala, Y. C. (2019). Nanoemulsions: A Review on Low Energy Formulation Methods, Characterization, Applications and Optimization Technique. *Elsevier Proceedings*. **30(40)**: 1-6.
- Saito, H., Shinoda, K. (1970). The Stability of W/O Type Emulsions as a Function of Temperature and of The Hydrophilic Chain Length of the Emulsifier. *J. Colloid Interface Sci*. **32**: 647–651.
- Samimi, S., Maghsoudnia, N., Eftekhari, R. B., & Dorkoosh, F. (2019). Lipid-Based Nanoparticles For Drug Delivery Systems. Characterization And Biology Of Nanomaterials For Drug Delivery, 47–76. Doi:10.1016/B978-0-12-814031-4. *Tehran University Of Medical Sciences*, Tehran, Iran.
- Sanaji, B.J., Krismala, M.S., Liananda R.F. (2019). Pengaruh Konsentrasi Tween 80 sebagai Surfaktan terhadap Karakteristik Fisik Sediaan Nanoemulgel Ibuprofen. *Indonesian Journal on Medical Sciences*. **6(2)**: 88-91.
- Sarheed, O., Dibi, M. & Ramesh, K.V.R.N.S. (2020). Studies on the Effect of Oil and Surfactant on the Formation of Alginate-based O/W Lidocaine Nanocarriers using Nanoemulsion Template. *Pharmaceutics*. **12(12)**: 1223.
- Seo, S. H., Kim, E., Joo, Y., Lee, J., Oh, K.T., Hwang, S. J, Choi, K.Y. (2020) A Mixed Micellar Formulation for the Transdermal Delivery of an Indirubin Analog. *Pharmaceutics*. **12(2)**: 175-185.
- Shabrina, A., Pratiwi ,A.R., Muurukmihadi M. (2020). Physical Stability and Antioxidants of Patchouli Oil Microemulsion with Tween 80 and PEG 400 Variations. *Media Farm*. **16(2)**:185.
- Shabrina, A. & Khansa, M.S. (2022). Physical Stability of Sea Buckthorn Oil Nanoemulsion with Tween 80 Variations. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. **1(1)**: 14-21.
- Shaker, D. S., Ishak, R. A. H., Ghoneim, A., & Elhuoni, M. A. (2019). Nanoemulsion: A Review on Mechanisms for the Transdermal Delivery of Hydrophobic and Hydrophilic Drugs. *Scientia Pharmaceutica*. **87(17)**: 1-34.

- Shena, K. & Kumar, A. (2022). Nanoemulsions: Techniques for the Preparation and the Recent Advances in Their Food Applications. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*. **76(102914)**: 1-10.
- Singh, Y., Meher, J. G., Raval, K., Khan, F. A., Chaurasia, M., Jain, N. K., & Chourasia, M. K. (2017). Nanoemulsion: Concepts, Development and Applications in Drug Delivery. *Journal of Controlled Release*. **252(1)**: 28–49.
- Singh, P., Kaur, G., Singh, A. (2021). Physical, Morphological and Storage Stability of Clove Oil Nanoemulsion Based Delivery System. *Food Science and Technology International*. **0(0)**: 1-12
- Sondari, Dewi. & Tursiloadi, Silvester. (2018). The Effect of Surfactan on Formulation and Stability of Nanoemulsion using Extract of *Centella Asiatica* and *Zingiber Officinale*. *AIP Conference Proceedings*. The 3rd International Seminar on Chemistry
- Stounbjerg, L., Vestergaard, C., Andreasen, B., Ipsen, R. (2018). Beverage Clouding Agents: Review of Principles and Current Manufacturing. *Food Reviews International*. **36(2)**: 193–214.
- Streng, K., Seifert, A. (1991). Determination of Coalescence Stability of Emulsions by Analytical Ultracentrifugation under Separation of Dispersed Phase. In: Borchard, W. (eds) Progress in Analytical Ultracentrifugation. Progress in Colloid & Polymer Science, vol 86. Steinkopff.
- Sungpu, C., Panpipat, W., Chaijan, M., & Yoon, A. S. (2020). Techno-biofunctionality of Mangostin Extract Loaded Virgin Coconut Oil Nanoemulsion and Nanoemulgel. *PLoS ONE*, **15(1)**: 1-22
- Suryani, Sahumena M.H., Alfiandi, Putrawansya L.R.P., Mallarangeng A. N. T.A, Aswan M., Ruslin (2019), The Self-nanoemulsifying Drug Delivery System Formulation of Mefenamic Acid, *Asian Journal of Pharmaceutics*, **13(4)**: 1-8.
- Taher, S.S., Al-Kinani, K.K., Hammoudi, Z.M., Ghareeb, M.M. (2022). Co-surfactant Effect of Polyethylene Glycol 400 on Microemulsion using BCS Class II Model Drug. *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research*. **12(1)**: 63-69.
- Tarik Alhamdany, A., Saeed, A. M. H., & Alaayedi, M. (2021). Nanoemulsion and Solid Nanoemulsion for Improving Oral Delivery of a Breast Cancer Drug: Formulation, Evaluation, and a Comparison Study. *Saudi Pharmaceutical Journal*, **29(11)**:1278–1288.
- Thomas, S., Vieira, C.S., Hass, M.A., Lopes, L.B. (2014). Stability, Cutaneous Delivery, and Antioxidant Potential of a Lipoic Acid and α -tocopherol Codrug Incorporated in Microemulsions. *J Pharm Sci*. **103(8)**: 25-30.
- Tran, L. T. C., Gueutin, C., Frebourg, G., Burucoa, C., & Faivre, V. (2017). Erythromycin Encapsulation in Nanoemulsion-based Delivery Systems for

Treatment of *Helicobacter pylori* Infection: Protection and Synergy. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **493(1)**: 146–151.

Wang, Z., Wang, J., Zhang, M., & Dang, L. (2006). Solubility of Erythromycin A Dihydrate in Different Pure Solvents and Acetone + Water Binary Mixtures between 293 K and 323 K. *Journal of Chemical & Engineering Data*, **51(3)**: 1062–1065.

Wang, D., Zeng, F., Tian, Y., Wang, M., Liu, R., Xia, Z., & Huang, Y. (2021). Nanoemulsion for Improving the Oral Bioavailability of Hesperetin: Formulation Optimization and Absorption Mechanism. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **110(6)**: 2555–2561.

White, N.M., Balasubramaniam, T., Nayak, R., Barnett, A. G. (2022). An Observational Analysis of the Trope "A p-value of < 0.05 was Considered Statistically Significant" and Other Cut-and-paste Statistical Methods. *PLoS One*. **17(3)**: 1-15.

Yati, K., Amalia, A., Puspasari, D. (2017). Effect of Increasing Concentrations of Tween 80 and Sorbitol as Surfactants and Cosurfactants Against the Physical Stability Properties of Palm Oil Microemulsion. American Scientific Publishers: *Advanced Science Letters*, **23(1)**: 12506-12509.

Yuliasari, S., Fardiaz, D., Andarwulan, N., Yuliani, S. (2014). Characteristics of Red Palm Oil Nanoemulsions Enriched with Beta Carotene. *Journal Littri*. **20(3)**: 11-121.

Zaenglein, A.L., *et al.* (2016). Guidelines of Care for the Management of Acne Vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*. **74(5)**: 945-973.

Zhang, Y., Lane, M.E., Moore, D. J (2020). An Investigation of the Influence of PEG 400 and PEG-6-Caprylic/Capric Glycerides on Dermal Delivery of Niacinamide. *Polymers*. **12(12)**: 2907.

Zhuo, Yue (2022). Research Progress in Preparation, Stability and Application of Nanoemulsion. *Journal of Physics: Conference Series*. **2152(2022)**: 1-9.