

**OPTIMASI DAN KARAKTERISASI NANOEMULSI ERITROMISIN  
DENGAN VARIASI KONSENTRASI *VIRGIN COCONUT OIL* DAN  
TWEEN 80 MENGGUNAKAN METODE DESAIN FAKTORIAL**

**SKRIPSI**

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



**OLEH :**

**NURUL ANDINI**

**08061282025023**

**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 *Virgin Coconut Oil* dan Tween 80 Menggunakan Metode Desain Faktorial  
Nama Mahasiswa : Nurul Andini  
NIM : 08061282025023  
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan dihadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 2 Januari 2024 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 2 Januari 2024


Pembimbing :

1. **Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.**  
NIP. 197110031998021002

  
(.....)

Pembahas :

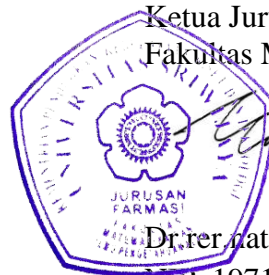
1. **Dr. Nirwan Syarif, M.Si.**  
NIP. 197010011999031003
2. **Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt.**  
NIP. 199201182019032023

  
(.....)

  
(.....)

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi  
Fakultas MIPA UNSRI



Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.  
NIP. 197110031998021002

## HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI


Judul Skripsi : Optimasi dan Karakterisasi Nanoemulsi Eritromisin dengan Variasi Konsentrasi *Virgin Coconut Oil* dan Tween 80 Menggunakan Metode Desain Faktorial  
Nama Mahasiswa : Nurul Andini  
NIM : 08061282025023  
Jurusan : Farmasi

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

Inderalaya, 9 Januari 2024

Ketua :

1. **Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.**  
NIP. 197110031998021002


  
(.....)

Anggota :

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

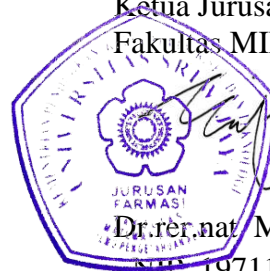
  
(.....)

2. **Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt.**  
NIP. 199201182019032023

  
(.....)

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi  
Fakultas MIPA UNSRI



**Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.**  
NIP. 197110031998021002

## HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama Mahasiswa : Nurul Andini  
NIM : 08061282025023  
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,



Nurul Andini  
NIM. 08061282025023

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

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

Nama : Nurul Andini  
NIM : 08061282025023  
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*) atas karya ilmiah saya yang berjudul “Optimasi dan Karakterisasi Nanoemulsi Eritromisin dengan Variasi Konsentrasi *Virgin Coconut Oil* dan Tween 80 Menggunakan Metode Desain Faktorial” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Sriwijaya 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,



Nurul Andini  
NIM. 08061282025023

## HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

*“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya.  
Dia mendapat (pahala) dari (kebajikan) yang dikerjakannya dan dia mendapat  
(siksa) dari (kejahatan) yang diperbuatnya”*

[QS. Al-Baqarah : 286]

*Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah SWT, Nabi Muhammad SAW,  
almamater, kedua orang tua, kakak, adik, sahabat seperjuangan dan orang  
disekelilingku yang selalu memberikan semangat dan doa.*

### **Motto:**

**When you get what you want, that's God's direction. When if you don't get  
what you want, that's God's protection.**

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan atas kehadiran Allah SWT. atas berkat, rahmat, dan karunia-Nya penulis akhirnya dapat menyelesaikan penyusunan skripsi ini yang berjudul “Optimasi dan Karakterisasi Nanoemulsi Eritromisin dengan Variasi Konsentrasi *Virgin Coconut Oil* dan Tween 80 Menggunakan Metode Desain Faktorial”. Shalawat serta salam senantiasa tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW. yang menjadi suri tauladan terbaik untuk umatnya. Penyusunan skripsi ini ditujukan 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, dan 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. Ayah (alm. Muhammad Derwan) dan Ibu (Indrawati), serta kakak (Mentari Derin Putri dan Tiara Nova) dan adik (Sabrina Balghis) yang selalu memberikan dukungan dan doa yang terbaik sehingga penulis dapat menyelesaikan studi hingga selesai.
3. 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.

4. 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.
5. 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.
6. 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 Shiyan, 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.
7. 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.
8. Tim tugas akhirku Gilang Kurniawan dan Deanova Insiratu yang sudah berjuang bersama melewati suka duka penelitian hingga mendapat gelar S.Farm.
9. Sahabat-sahabat *till jannah* dari “Majelis Ta’lim Al-Majnun” yakni Nahla Akila Fikria, Deanova Insiratu dan Gilang Kurniawan yang selalu berbagi ilmu, informasi dan selalu ada baik suka maupun duka.
10. Keluarga “Ex Dekorasi” yang selalu support dan membawa warna dalam menjalani kehidupan rantau di Indralaya.



11. Seluruh keluarga Farmasi UNSRI 2020 terima kasih untuk kebersamaan dan pelajaran hidup yang telah kita lewati selama 3,5 tahun ini.
12. Seluruh mahasiswa farmasi angkatan 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, dan 2023 atas kebersamaan, solidaritas, dan bantuan kepada penulis.
13. 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,



Nurul Andini  
NIM. 08061282025023

# **Optimization and Characterization of Erythromycin Nanoemulsion with Varying Concentrations of Virgin Coconut Oil and Tween 80 Using Factorial Design Method**

**Nurul Andini**  
**08061282025023**

## **ABSTRACT**

Erythromycin is a topical antibiotic with anti-inflammatory and immunomodulatory activities used for the therapy of mild to moderate inflammatory acne. However, conventional topical erythromycin formulations are still ineffective as they struggle to penetrate deeper into the sebaceous areas located in the dermal layer of the skin. Therefore, it is necessary to develop a topical formulation incorporating nanotechnology features, such as the modification of nanoemulsion formulations. This research aims to optimize the nanoemulsion formula of erythromycin by varying the concentrations of Virgin Coconut Oil (VCO) and Tween 80 using the factorial design method  $2^2$  through the Design-Expert 12® tool. The study employs four formulas, and the optimal formula is determined based on characterization results, including pH value, specific gravity, viscosity, percent transmittance, absorption efficiency, and stability tests. The stability test results using the cycling test method indicate that formula 2 with concentrations of VCO and Tween 80 at 5% and 25%, respectively, produces the best physical stability with a fairly stable pH value during storage. The selected optimal formula, based on the system, is at a concentration of 5% Virgin Coconut Oil (VCO) and 25% Tween 80. The characterization results of the optimal formula show a particle size of  $143.367 \pm 3.406$ , polydispersity index of  $0.352 \pm 0.013$ , and zeta potential of  $-10.32 \pm 0.058$ . Based on the obtained results, the optimal nanoemulsion formula of erythromycin has shown good characterization results and fairly good physical stability.

**Keywords : Erhthromycin, Nanoemulsion, Optimization, VCO, Tween 80**

# **Optimasi dan Karakterisasi Nanoemulsi Eritromisin dengan Variasi Konsentrasi *Virgin Coconut Oil* dan Tween 80 Menggunakan Metode Desain Faktorial**

**Nurul Andini**  
**08061282025023**

## **ABSTRAK**

Eritromisin merupakan antibiotik topikal dengan aktivitas antiinflamasi dan imunomodulator yang digunakan untuk terapi jerawat inflamasi ringan hingga sedang. Namun, sediaan topikal eritromisin konvensional masih belum efektif karena sulit berpenetrasi lebih dalam ke area sebacea yang terletak pada bagian dermal kulit. Oleh karena itu, perlu dikembangkan bentuk sediaan topikal dengan sentuhan nanoteknologi seperti modifikasi sediaan nanoemulsi. Penelitian ini dilakukan bertujuan untuk mengoptimalkan formula nanoemulsi eritromisin dengan variasi konsentrasi *Virgin Coconut Oil* (VCO) dan tween 80 menggunakan metode desain faktorial  $2^2$  melalui perangkat *Design-Expert 12®*. Penelitian menggunakan 4 formula dan formula optimum ditentukan berdasarkan hasil karakterisasi yang meliputi nilai pH, bobot jenis, viskositas, persen transmittan, efisiensi penyerapan dan uji stabilitas. Hasil uji stabilitas dengan metode *cycling test* menunjukkan formula 2 dengan konsentrasi VCO dan tween 80 berturut-turut 5% dan 25% menghasilkan stabilitas fisik paling baik dengan nilai pH yang cukup stabil selama penyimpanan. Formula optimum yang dipilih berdasarkan sistem terdapat pada konsentrasi *virgin coconut oil* (VCO) 5% dan tween 80 25%. Hasil karakterisasi formula optimum diperoleh ukuran partikel  $143,367 \pm 3,406$ , indeks polidispersitas  $0,352 \pm 0,013$  dan zeta potensial  $-10,32 \pm 0,058$ . Berdasarkan hasil yang diperoleh, formula optimum nanoemulsi eritromisin telah memiliki hasil karakterisasi yang baik dan memiliki stabilitas fisik yang cukup baik.

**Kata kunci : Eritromisin, Nanoemulsi, Optimasi, VCO, Tween 80**

## 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
ABSTRACT.....	x
ABSTRAK .....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR GAMBAR .....	xv
DAFTAR TABEL.....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xix
BAB I.....	1
PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.4 Manfaat penelitian .....	4
BAB II.....	5
TINJAUAN PUSTAKA .....	5
2.1 Eritromisin .....	5
2.1.1 Sifat Fisikokimia .....	6
2.1.2 Sediaan, Dosis, Indikasi, dan Kontraindikasi.....	6
2.1.3 Mekanisme Kerja .....	7
2.1.4 Efek Samping .....	8
2.2 Jerawat .....	8
2.3 Nanoemulsi .....	9
2.4 Bahan Pembuat Nanoemulsi Eritromisin.....	12
2.4.1 <i>Virgin Coconut Oil</i> .....	12
2.4.2 Tween 80.....	13

2.4.3	PEG 400 .....	13
2.4.4	Aquadest.....	14
2.5	Metode Pembuatan Nanoemulsi .....	15
2.5.1	<i>High-energy Processes</i> .....	15
2.5.2	<i>Low Energy Process</i> .....	19
2.6	Karakterisasi Nanoemulsi .....	20
2.6.1	Uji pH.....	20
2.6.2	Uji Bobot Jenis .....	21
2.6.3	Uji Viskositas .....	21
2.6.4	Persen Transmittan .....	22
2.6.5	Efisiensi Penjerapan (%EE) .....	23
2.6.6	Ukuran Partikel, PDI dan Zeta Potensial .....	23
2.7	Uji Stabilitas Nanoemulsi .....	26
2.7.1	<i>Cycling Test</i> .....	26
2.7.2	Uji Sentrifugasi .....	27
2.8	<i>Design of Experiment (DoE)</i> .....	27
2.8.1	Desain Faktorial .....	28
BAB III .....		29
METODOLOGI PENELITIAN.....		29
3.1	Waktu dan Tempat Penelitian.....	29
3.2	Alat dan Bahan.....	29
3.2.1	Alat.....	29
3.2.2	Bahan.....	29
3.3	Rancangan Formula .....	30
3.4	Preparasi Bahan .....	30
3.4.1	Preparasi Fase Minyak .....	30
3.4.2	Preparasi Fase Air .....	31
3.5	Pembuatan Nanoemulsi Eritromisin .....	31
3.6	Karakterisasi Nanoemulsi Eritromisin.....	31
3.6.1	Penentuan pH .....	31
3.6.2	Penentuan Bobot Jenis .....	32
3.6.3	Penentuan Viskositas .....	32
3.6.4	Penentuan Persen Transmittan .....	32
3.6.5	Penentuan Efisiensi Penjerapan (%EE) .....	32

3.7 Uji Stabilitas .....	33
3.7.1 <i>Cycling Test</i> .....	33
3.7.2 Uji Sentrifugasi .....	33
3.8 Penentuan Formula Optimum.....	34
3.9 Karakterisasi Nanoemulsi Formula Optimum .....	34
3.10 Analisis Data.....	34
BAB IV .....	36
HASIL DAN PEMBAHASAN.....	36
4.1 Nanoemulsi Eritromisin.....	36
4.2 Karakterisasi Nanoemulsi Eritromisin.....	40
4.2.1 Hasil Analisis pH .....	40
4.2.2 Hasil Analisis Bobot Jenis .....	46
4.2.3 Hasil Analisis Viskositas.....	50
4.2.4 Hasil Analisis Persen Transmittan .....	55
4.2.5 Hasil Analisis Efisiensi Penjerapan (%EE).....	61
4.3 Hasil Uji Stabilitas Nanoemulsi Eritromisin .....	67
4.3.1 <i>Cycling Test</i> .....	67
4.3.2 Uji Sentrifugasi .....	74
4.4 Formula Optimum Nanoemulsi Eritromisin.....	75
4.5 Karakterisasi Formula Optimum Nanoemulsi Eritromisin.....	75
BAB V.....	78
KESIMPULAN DAN SARAN.....	78
5.1 Kesimpulan .....	78
5.2 Saran .....	79
DAFTAR PUSTAKA .....	80
LAMPIRAN.....	89
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	99

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur eritromisin .....	5
Gambar 2. Skrining nanoemulsi dengan diagram pseudoternary .....	11
Gambar 3. Tipe nanoemulsi .....	12
Gambar 4. Struktur molekul Tween 80.....	13
Gambar 5. Struktur molekul PEG 400 .....	14
Gambar 6. <i>High-energy methods</i> .....	15
Gambar 7. Teknik <i>high-pressure homogenization</i> .....	16
Gambar 8. Teknik ultrasonikator .....	17
Gambar 9. Teknik mikrofluidisasi .....	18
Gambar 10. <i>High-shear mixer</i> .....	19
Gambar 11. <i>Low-energy methods</i> .....	20
Gambar 12. Viskometer cup dan bob.....	22
Gambar 13. Prinsip kerja DLS .....	25
Gambar 14. Nanoemulsi eritromisin .....	36
Gambar 15. Representasi skema struktur partikel nanoemulsi eritromisin.....	38
Gambar 16. (a) Kurva <i>Predicted vs Actual</i> , (b) Grafik <i>Normal Plot</i> (c) <i>Pareto chart</i> Respon pH .....	43
Gambar 17. (a) Kurva <i>Interaction</i> , (b) Grafik <i>3D Surface</i> respon pH.....	45
Gambar 18. (a) Kurva <i>Predicted vs Actual</i> , (b) Kurva <i>Normal Plot</i> , (c) <i>Pareto Chart</i> Respon Bobot Jenis .....	48
Gambar 19. (a) Kurva <i>Interaction</i> , (b) Grafik <i>3D Surface</i> Respon Bobot Jenis...	49

Gambar 20. (a) Kurva <i>Predicted vs Actual</i> , (b) Grafik <i>Normal Plot</i> , (c) <i>Pareto Chart</i> Respon Viskositas .....	53
Gambar 21. (a) Kurva <i>Interaction</i> , (b) Grafik <i>3D Surface</i> Respon Viskositas.....	54
Gambar 22. (a) Kurva <i>Predicted vs Actual</i> (b) Grafik <i>Normal Plot</i> , (c) <i>Pareto Chart</i> Respon Porsen Transmittan .....	59
Gambar 23. (a) Kurva <i>Interaction</i> , (b) Grafik <i>3D Surface</i> Respon Porsen Transmittan .....	60
Gambar 24. (a) Kurva <i>Predicted vs Actual plot</i> , (b) Grafik <i>Normal Plot</i> , (c) <i>Pareto Chart</i> Respon %EE .....	65
Gambar 25. (a) Kurva <i>Interaction</i> , (b) Grafik <i>3D Surface</i> Respon %EE .....	66
Gambar 26. Grafik Perubahan pH <i>Cycling Test</i> .....	70
Gambar 27. (a) Kurva <i>Predicted vs Actual</i> , (b) Grafik <i>Normal Plot</i> , (c) <i>Pareto chart</i> Respon Selisih pH pada <i>Cycling Test</i> .....	72
Gambar 28. (a) Kurva <i>Interaction</i> , (b) Grafik <i>3D Surface</i> Respon Selisih pH pada <i>Cycling Test</i> .....	73



## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. <i>Polydispersity index value</i> .....	25
Tabel 2. Formula nanoemulsi eritromisin .....	30
Tabel 3. Hasil uji organoleptis nanoemulsi eritromisin .....	38
Tabel 4. Hasil uji ph nanoemulsi eritromisin .....	41
Tabel 5. Analisis respon pH dengan optimasi desain faktorial .....	42
Tabel 6. Analisis model menggunakan ANOVA pada hasil pH.....	46
Tabel 7. Persamaan regresi pH.....	46
Tabel 8. Hasil uji bobot jenis nanoemulsi eritromisin .....	47
Tabel 9. Analisis respon bobot jenis dengan optimasi desain faktorial .....	47
Tabel 10. Analisis model menggunakan ANOVA pada hasil bobot jenis.....	50
Tabel 11. Persamaan regresi bobot jenis.....	50
Tabel 12. Hasil uji viskositas nanoemulsi eritromisin .....	51
Tabel 13. Analisis respon viskositas dengan optimasi desain faktorial .....	52
Tabel 14. Analisis model menggunakan ANOVA pada hasil viskositas.....	54
Tabel 15. Persamaan regresi viskositas.....	55
Tabel 16. Hasil persen transmitten nanoemulsi eritromisin.....	56
Tabel 17. Analisis respon transmitten dengan optimasi desain faktorial.....	58
Tabel 18. Analisis model menggunakan ANOVA pada hasil transmitten.....	60
Tabel 19. Persamaan regresi persen transmitten .....	60
Tabel 20. Hasil %EE nanoemulsi eritromisin .....	62
Tabel 21. Analisis respon %EE dengan optimasi desain faktorial.....	64

Tabel 22. Analisis model menggunakan ANOVA pada hasil %EE .....	66
Tabel 23. Persamaan regresi %EE .....	66
Tabel 24. Hasil uji organoleptis <i>cycling test</i> .....	67
Tabel 25. Analisis respon perubahan pH stabilitas dengan optimasi desain faktorial .....	71
Tabel 26. Analisis model menggunakan ANOVA pada hasil perubahan pH stabilitas.....	73
Tabel 27. Persamaan regresi perubahan pH stabilitas.....	73
Tabel 28. Hasil karakterisasi formula optimum nanoemulsi eritromisin.....	76

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum .....	89
Lampiran 2. Skema Pembuatan Nanoemulsi Eritromisin .....	90
Lampiran 3. <i>Certificate of Analysis</i> (CoA) Eritromisin .....	91
Lampiran 4. Perhitungan Bahan Preparasi Nanoemulsi Eritromisin .....	92
Lampiran 5. Penentuan Kurva Baku Eritromisin .....	93
Lampiran 6. Perhitungan Efisiensi Penjerapan Nanoemulsi Eritromisin.....	94
Lampiran 7. Persen Transmitan Nanoemulsi Eritromisin.....	91
Lampiran 8. Perhitungan Viskositas Nanoemulsi Eritromisin.....	92
Lampiran 9. Pengamatan dan Perhitungan Berat Jenis Nanoemulsi.....	93
Lampiran 10. Pengamatan pH Selama <i>Cycling Test</i> .....	94
Lampiran 11. Kriteria dan Nilai <i>Desirability</i> Formula Optimum .....	95
Lampiran 12. Hasil Karakterisasi Formula Optimum.....	95

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Jerawat atau *acne vulgaris* merupakan kondisi inflamasi pada lapisan polisebaseus yang disertai dengan penyumbatan keratin akibat koloni bakteri, salah satunya *Staphylococcus aureus* (Kumar *et al.*, 2016). Terapi topikal paling banyak digunakan dan umumnya dilakukan dengan pemberian antibiotik seperti eritromisin yang memiliki aktivitas antiinflamasi dan imunomodulator (Maekawa, 2020). Namun, sediaan topikal eritromisin konvensional masih belum dapat mengatasi jerawat secara efektif karena sulit berpenetrasi lebih dalam ke area sebasea yang terletak pada bagian dermal kulit (Mollerup *et al.*, 2016). Oleh karena itu, perlu dikembangkan bentuk sediaan topikal dengan sentuhan nanoteknologi seperti modifikasi sediaan nanoemulsi.

Nanoemulsi dianggap sesuai untuk digunakan sebagai penghantaran senyawa lipofilik seperti eritromisin ke lapisan dermal kulit karena mampu meningkatkan penetrasi zat aktif pada unit polisebasea yang bersifat lipofilik (Mohamed *et al.*, 2018). Hal ini didukung oleh penelitian Prasad *et al.* (2012) yang juga mengembangkan sediaan nanoemulsi untuk terapi jerawat dengan hasil yang baik secara *in vitro*. Selain itu, penelitian yang dilakukan Mohamed *et al.* (2018) menyatakan antibiotik yang dimuat dalam nanoemulsi memiliki aktivitas antimikroba dan stabilitas yang lebih tinggi serta sitotoksisitas yang lebih rendah dibandingkan sediaan konvensional. Nanoemulsi lebih dipilih daripada *Solid*

*Lipid Nanoparticle* (SLN) dan *Nanostructured Lipid Carriers* (NLC) karena cenderung lebih stabil dan memiliki kemampuan efisiensi penjebakan obat yang tinggi. Selain itu, sediaan nanoemulsi juga lebih disukai karena sifatnya yang transparan (Chime *et al.*, 2014; Khames, 2019).

Pembentukan nanoemulsi dengan sifat dan stabilitas fisik yang baik dapat dipengaruhi oleh kombinasi dari komponen surfaktan dan minyak. Kecocokan tipe dan konsentrasi dari kombinasi surfaktan dengan minyak harus diupayakan karena hal tersebut merupakan faktor esensial dalam kestabilan suatu nanoemulsi (Bayrak dan Iscan, 2005). Hasil ini didukung oleh penelitian Sarheed *et al.* (2020), dimana variasi konsentrasi minyak dan surfaktan dapat berpengaruh signifikan terhadap hasil karakterisasi berupa sifat fisik, persen transmittan dan zeta potensial yang berpengaruh pada stabilitas nanoemulsi.

Tween 80 dipilih sebagai surfaktan dalam formulasi nanoemulsi sebagai surfaktan karena stabil terhadap pengaruh pH, perubahan kekuatan ionik, dan dianggap aman serta kompetibel (Rowe *et al.*, 2009). Penelitian Nirmalayanti (2021) menunjukkan tween 80 dapat melarutkan minyak lebih banyak dibandingkan tween 20 dan tween 60. Selain itu, pada penelitian Tojo *et al.* (2010) dan Som (2012) menunjukkan penggunaan tween 80 sebagai surfaktan dapat meningkatkan permeasi dan penetrasi obat secara signifikan. VCO dalam penggunaannya cocok untuk sediaan topikal karena memiliki daya sebar yang baik dan memiliki sifat emolien yang baik pada kulit serta tahan terhadap pemanasan (Rowe *et al.*, 2009).

Berdasarkan uraian di atas, maka dilakukanlah penelitian mengenai optimasi dan karakterisasi nanoemulsi eritromisin dengan variasi *Virgin Coconut Oil* dan Tween 80 menggunakan metode desain faktorial dengan *software Design-expert 12®*. Variasi konsentrasi faktor yang digunakan mengacu pada penelitian Nursal (2019) yang menggunakan rentang konsentrasi VCO sebagai fase minyak yaitu 5-10% dan variasi konsentrasi tween 80 sebagai surfaktan sebesar 15% - 25%. Hasil kombinasi kedua variasi ini akan memperoleh 4 formula nanoemulsi eritromisin menggunakan rancangan desain eksperimental model desain faktorial  $2^2$ . Nanoemulsi kemudian dikarakterisasi dengan respon pH, bobot jenis, viskositas, %transmittan, efisiensi penjerapan dan selisih pH stabilitas untuk mendapatkan formula optimum. Formula optimum tersebut kemudian dikarakterisasi berupa ukuran partikel, *polydispersity index* (PDI) dan zeta potensial untuk memprediksi stabilitasnya.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian diatas dapat dirumuskan masalah dalam penelitian yaitu:

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi *Virgin Coconut Oil* (VCO) dan tween 80 terhadap karakteristik nanoemulsi eritromisin?
2. Bagaimana hasil uji stabilitas seluruh formula nanoemulsi eritromisin?
3. Berapa konsentrasi *Virgin Coconut Oil* (VCO) dan tween 80 yang dapat menghasilkan nanoemulsi eritromisin dengan formula optimum?
4. Berapa ukuran diameter, *poly dispersity index* (PDI) dan zeta potensial nanopartikel dari formula optimum nanoemulsi eritromisin?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan sebagai berikut:

1. Mengetahui pengaruh variasi konsentrasi Virgin Coconut Oil (VCO) dan tween 80 terhadap karakteristik nanoemulsi eritromisin.
2. Mengetahui hasil uji stabilitas seluruh formula nanoemulsi eritromisin.
3. Mengetahui konsentrasi *Virgin Coconut Oil* (VCO) dan tween 80 dari variasi konsentrasi yang dipilih yang dapat menghasilkan nanoemulsi eritromisin dengan formula optimum.
4. Mengetahui ukuran diameter, *poly dispersity index* (PDI) dan zeta potensial nanopartikel dari formula optimum nanoemulsi eritromisin.

### **1.4 Manfaat penelitian**

Manfaat dari penelitian ini yaitu hasil formulasi dapat menjadi acuan dalam preparasi nanoemulsi eritromisin dengan hasil karakterisasi yang lebih baik dengan parameter formulasi yang berbeda. Penelitian ini juga diharapkan dapat digunakan sebagai dasar ilmiah dan pengembangan teknologi farmasi dalam menggunakan sistem nanoemulsi.

## DAFTAR PUSTAKA

- Aisy, Z. H. R., Puspita, O. E. & Shalas, A. F. 2021, Optimization of Nifedipine Nanoemulsion Formula Using Self-Nanoemulsifying Drug Delivey System (SNEDDS) Method, *Pharm J Indonesia*, **6(2)**:85–95.
- Akbari, J., Saeedi, M., Morteza-Semnani, K. 2015, The Effect of Tween 20, 60, and 80 on Dissolution Behavior of Sprionolactone in Solid Dispersions Prepared by PEG 6000, *Adv Pharm Bull*, **5(3)**:435-441.
- Alfarez-Figueroa, M. J. & Blanco-Méndez J. 2001, Transdermal delivery of methotrexate: iontophoretic delivery from hydrogels and passive delivery from microemulsions, *Int J Pharm*, **215(1-2)**:57-65.
- Alpons, G. J. S., Aisyah, S. & Harmastuti, N. 2021, Optimasi Tween 80 dan Etanol pada Sediaan Gel Dispersi Padat Ibuprofen Secara *Simplex Lattice Design*, *J of Pharmacy*, **10(1)**:1-10.
- Amsden G. W. 1996, Erythromycin, clarithromycin, and azithromycin: are the differences real?, *Clin Ther*, **18(1)**:56-72.
- Arianto, A., & Cindy, C. 2019, Preparation and evaluation of sunflower oil nanoemulsion as a sunscreen. *Open Access Maced J Med Sci*, **7(22)**:3757–3761.
- Ariviani, S., Raharjo, S., Anggrahini, A. & Naruki, S. 2014, Formulation and Stability of O/W Microemulsion Using Spontaneous Emulsification Method Using Vco and Palm Oil as Oil Phase: Effect of Surfactant-Oil Ratio, *Agritech*, **35(1)**:27-34.
- Aronson, J. K. 2016, *Meyler's Side Effects of Drugs (Sixteenth Edition) : The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions*, Sixteenth Edition, Elsevier, Cambridge, London.
- Bayrak, Y. & Iscan, M. 2005, Studies on the phase behavior of the system non ionic surfactant/alcohol/alkane/H<sub>2</sub>O, *Colloids and Surfaces* , **268**:99–103.
- Chime, Amarachi, S. & Onyishi, I. 2013, Lipid-based drug delivery systems (LDDS): Recent advances and applications of lipids in drug delivery, *African J of Pharmacy and Pharmacology*, **7(48)**:3034-3059.
- Costa, N. R. P., Pires, A. R., & Riberiro, C. O. 2006, Guidelines to Help Practitioners of Design of Experiments, *The TQM Magazine*, **18(4)**:386 - 399.
- Daaou, M. & Bendedouch, D. 2012, Water pH and surfactant addition effects on the stability of an Algerian crude oil emulsion, *Journal of Saudi Chemical Society*, **16(3)**:333-337.



- Dalu, D., Velivela, S., Naveentaj, S., Giri, S. & Jena, S. 2023, Preparation And Evaluation Of Nano-Emulsion Formulation By Using Spontaneous Emulsification, *Journal of clinical otorhinolaryngology*, **27(1)**:837-846.
- Danaei, M., Dehghankhold, M., Ataei, S., Hasanzadeh, D. F., Javanmard, R, Dokhani, A, *et al.* 2018, Impact of Particle Size and Polydispersity Index on the Clinical Applications of Lipidic Nanocarrier Systems, *Pharmaceutics*, **10(2)**:57-69.
- Depkes RI, 2020, *Farmakope Indonesia Edisi Kelima*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Depkes RI. 2020, *Farmakope Indonesia*, Edisi ke-6, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Durakovic, B. 2017, Design of Experiments Application, Concepts, Examples: State of the Art, *Periodicals of Engineering and Natural Sciences*, **5(3)**:421-439.
- Eder, E., Wacker, M., Lutz, U., Nair, J., Fang, X., Bartsch, H., Beland, F.A., Schlatter, J. & Lutz, K. W. 2005, Oxidative stress related DNA adducts in the liver of female rats fed with sunflower, rapeseed, olive or coconut oil supplemented diets, *Chem Biol Interact*, **159(2)**:81-89.
- Farzam, K, Nessel, T. A. & Quick, J. 2022, *Erythromycin*, Stat Pearls Publishing, Florida, US.
- Gaikwad, V. L., Choudhari, P. B., Bhatia, N. M., & Bhatia, M. S. 2019, Characterization of pharmaceutical nanocarriers: In vitro and in vivo studies, *Nanomaterials for Drug Delivery and Therapy*, 33–58.
- Gaman, P.M. & Sherrington, K.B. 1990, *The Science of Food. An Introduction to Food Science, Nutrition and Microbiology*, 3rd Edition, Pergamon Press, Oxford, New York, USA.
- Gani, A. & Benjakul, S. 2018, Impact of virgin coconut oil nanoemulsion on properties of croaker surimi gel, *Food Hydrocolloids*, **82(1)**: 33-34.
- Gauthier, G. & Capron, I. 2021, Pickering nanoemulsions: An overview of manufacturing processes, formulations, and applications, *JCIS Open*, **4(1)**:1-14.
- Gorle, A., Ahire, K. & Shende, R. 2022, Design, Development and Characterization of Nanoemulsion developed by High Pressure Homogenization (HPH) method Containing Antifungal Drug, *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, **12(2)**:24-32.
- Gul, U., Khan, M. I., Madni, A., Sohail, M. F., Rehman, M., Rasul, A., *et al.* 2011, Olive oil and clove oil-based nanoemulsion for topical delivery of

- terbinafine hydrochloride: in vitro and ex vivo evaluation, *Drug Deliv*, **29(1)**:600-612.
- Gupta, P. K., Pandit, J. K., Kumar, A., Swaroop, P. & Gupta, S. 2010, Pharmaceutical Nanotechnology Novel Nanoemulsion –High Energy Emulsification Preparation, Evaluation and Application. Ph. Re, *The Pharma Research*, **3(3)**:117–138.
- Gupta, R. B. & Kompella, U. B. 2006, *Nanoparticle technology of drug delivery*, Taylor & Francis Grup, New York, Amerika Serikat.
- Gurpreet, K. & Singh, S., K. 2018, Review of Nanoemulsion Formulation and Characterization Techniques, *Indian J of Pharm Sci*, **80(5)**:781-789.
- Guzman, E., Fernandez-Rock, L., Rossi, L., Bouvier, M., Ortega, F. & Rubio, R. G. 2021, Nanoemulsions for the Encapsulation of Hydrophobic Actives, *Cosmetics*, **8 (2)**:45.
- Helmiyati, emil, B. & Nitri, A. 2009, Pengaruh Konsentrasi Surfaktan, Inisiator dan Teknik Polimerisasi Terhadap Distribusi Ukuran Partikel, *J. Sains*, **13(1)**:59-64.
- Heuschkel, S., Goebel, A. & Neubert, R. H. 2008, Microemulsions--modern colloidal carrier for dermal and transdermal drug delivery, *J of Pharm Sci*, **97(2)**: 603–631.
- 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*, 321.
- 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.
- Jasmina, H., Džana, O., Alisa, E., Edina, V., & Ognjenka, R. 2017, Preparation of nanoemulsions by high-energy and lowenergy emulsification methods, *IFMBE Proceedings*, **62**:317–322.
- Jawetz, E., Melnick, J. L. & Adelberg, E. A. 1996, Mikrobiologi Kedokteran, Edisi 20, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia.
- Jhawar, V., Gulia, M. & Sharma, A. K. 2021, Pseudoternary phase diagrams used in emulsion preparation, *Chemoinformatics and Bioinformatics in the Pharmaceutical Sciences*, Academic Press, Massachussets, USA.
- Kale, S. N., & Deore, S. L. 2016, Emulsion micro emulsion and nano emulsion: A review, In *Systematic Reviews in Pharmacy*, **8(1)**: 39–47.

- Kassem, A., Mohsen, A. M., Ahmed, R. S. & Essam, T.M. 2016, Self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) with enhanced solubilization of nystatin for treatment of oral candidiasis: Design, optimization, in vitro and in vivo evaluation, *Journal of Molecular Liquids*, **218(1)**:219–232.
- Khames, A., Khaleel, M. A., El-Badawy, M. F. & El-Nezhawy, A. O. H. 2019, Natamycin solid lipid nanoparticles - sustained ocular delivery system of higher corneal penetration against deep fungal keratitis: preparation and optimization, *Int J of nanomed*, **8(14)**:2515–2531.
- Koroleva, M., Nagovitsina, T., Yurtov, E. 2018, Nanoemulsions stabilized by non-ionic surfactants: Stability and degradation mechanisms, *Phys Chem Chem Phys*, **20(15)**: 10369-10377.
- 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 Sci*, **24(3)**:225–234.
- Kurnianto, R., Taufan, M., Nawawi, Z., Nagao, M., & Hozumi, N. 2012, Breakdown strength of biodegradable dielectric liquid: The effect of temperature and viscosity. 1-4.
- Lachman, L., Lieberman, H. A., Kanig, J. K. 1994, *Teori dan Praktek Farmasi Industri*, Edisi Ke-3, Penerbit Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Leyden, J. J. 1997, Therapy for acne vulgaris, *N Engl J Med*, **336(16)**:1156–1162.
- Lina, N. W. M., Maharani, T., Sutharini, M. R., Wijyantim N. P. A. D. & Astuti, K. W. 2017, Karakteristik Nanoemulsi Kulit Buah Manggis (*Garcinia Mangostana*), *Jurnal Farmasi Udayana*, **6(1)**:6-20.
- Maekawa, T., Tamura, H., Domon, H., Hiyoshi, T., Isono, T. Yonezawa, D., et al. 2020, Erythromycin inhibits neutrophilic inflammation and mucosal disease by upregulating DEL-1, *JCI Insight*, **5(15)**:1-18.
- Maheshwari, R., Todke, P., Kuche, K., Raval, N., & Tekade, R. K. 2018, Micromeritics in Pharmaceutical Product Development, *Dosage Form Design Considerations*, **I**:599–635.
- 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*.
- Mardikasari, S. A., Jufri, M., & Djajadisastra, J. 2016, Formulation and In-Vitro Penetration Study of Topical Dosage Form of Nanoemulsion from Genistein of *Sophora japonica* Linn, *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, **14(2)**:190-198.

- 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 Caffein Delivery Into Hair Follicle, Dissertation, Dr.rer.nat.Mardiyanto,M.Si.,Apt, Departemen Of Pharmacy, Faculty Of Science, Saarland University, Saabruecken, Germany.
- Martin, F., Swarbrick, J. & Cammarata, J. 2008, *Farmasi Fisik: Dasar-Dasar Farmasi Fisik Dalam Ilmu Farmasetika*, Edisi Ketiga, Jilid 2, Universitas Indonesia Press, Jakarta, Indonesia.
- Marzuki, N. H. C., Wahab, R. A., & Hamid, M. A. 2019, An overview of nanoemulsion: Concepts of development and cosmeceutical application, *In Biotechnology and Biotechnological Equipment*, **33(1)**:779–797.
- Mason, T. G., Wilking, J. N., Meleson, K., Chang, C. B., & Graves, S. M. 2006, Nanoemulsions: formation, structure, and physical properties, *Journal of Physics: Condensed Matter*, **18(41)**:635–666.
- McClements, D. J., 2004, *Food Emulsions: Principles, Practice and Technique*, 2nd Edition, CRC Press, USA.
- McClements, D. J. 2005, *Food Emulsions: Principles, Practice, and Techniques*, 2<sup>nd</sup> Edition, CRC Press, Boca Raton, Florida.
- Merchant, R., Szeffler, S. J., Bender, B. G., Tuffli, M., Barrett, M. A., Gondalia, R., *et al.* 2018, Impact of a digital health intervention on asthma resource utilization. *The World Allergy Organization J*, **11(1)**:28-42.
- Mishra, R. K. & Soni, R. P. 2014, Review Article: On Nanoemulsion, *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science*, **3(9)**:258-274.
- Mohamed, M. A., Nasr, M., Elkhatib, W. F. & Eltayeb. 2018, In Vitro Evaluation of Antimicrobial Activity and Cytotoxicity of Different Nanobiotics Targetting Multidrug Resistant and Biofilm Forming Staphylococci, *Biomed Research Int*, **2018**, 1-7.
- 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.
- Montgomery, D. C. & Woodall, W. H. 2008), An Overview of Six Sigma, *International Statistical Review*, **76(3)**:329-346.

- Morgan, J. A., Zafar, N. & Cooper, D. B. 2022, *Group B Streptococcus And Pregnancy*. StatPearls Publishing, Florida, US.
- Mu'awanah, I. A. U., Setiaj, B. & Syoufian, A. 2014, Effect of Virgin Coconut Oil (VCO) Concentration on the Stability of Cosmetic Emulsions and Sun Protection Factor (SPF) Values, *Periodic MIPA*, **24(1)**:1-11.
- Muttaqin, B. I. A. 2019, Telaah Kajian dan Literature Review Design of Experiment (DOE), *Journal of Advances in Information and Industrial Technology*, **1(1)**:33-40.
- 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, *Pharmaceutics*, **9(4)**:37-52.
- Nursal, F. K., Sumirtapura, Y. C., Suciati, T. & Kartasasmita, R. E. 2019, Optimasi Nanoemulsi Natrium Ascorbyl Fosfat Menggunakan Pendekatan Desain Eksperimen (Metode Box Behnken), *J Sains Pharm Klin*, **6(3)**:228-236.
- Olii, A. T., J. F. Pamudji, D. Mudhakhir, & M. I. Iwo, 2014. Pengembangan, Evaluasi, dan Uji Aktivitas Antiinflamasi Akut Pembuatan Nanoemulsi Spontan Minyak Jintan Hitam, *Jurnal Pharm Ind*, **7(2)**:77-83.
- Otarola, J., Lista, A. G., Fernández Band, & Garrido, M. 2015, Capillary Electrophoresis To Determine Entrapment Efficiency Of A Nanostructured Lipid Carrier Loaded With Piroxicam, *Journal Of Pharmaceutical Analysis*,
- Peckman, B. & Kharel, M. K. 2022, Erythromycin: Encyclopedia of Toxicology, 4<sup>th</sup> Edition, Academic Press, Massachusetts, United States.
- Penjuri, S. C. B., 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.
- Platon, V. R., Dragoi, B. & Marin, L. 2022, Erythromycin Formulations—A Journey to Advanced Drug Delivery, *Pharmaceutics*, **14(2)**:1-48.
- Pontoh, Julius & Makasoe, L. 2011, Comparison of Several Methods for Making Methyl Ester in the Analysis of Fatty Acids from Virgin Coconut Oil (VCO), *Scientific Journal of Science*, **11(2)**:241-247.
- Popov, I. & Vitkin, A. 2016, Dynamic light scattering by flowing Brownian particles measured with optical coherence tomography: impact of the optical system, *J Biomed Opt*, **21(1)**.
- Pouton, C. W. & Porter, C. J. H. 2008, Formulation of lipid-based delivery systems for oral administration: Materials, methods and strategies, *Advanced Drug Delivery Reviews*, **60**: 625–637.

- Prasad, S., Mukhopadhyay, A., Kubavat, A. 2012, Efficacy and safety of a nano-emulsion gel formulation of adapalene 0.1% and clindamycin 1% combination in acne vulgaris: A randomized, open label, active-controlled, multicentric, phase IV clinical trial, *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, **78(4)**:459–467.
- Ranga, A., Jaimini, M., Sharma, S. K., Chauhan, B. S., dan Kumar, A. 2014), A Review on Design OF Experiments (DOE), *Int J Pharm and Chem Sci*, **3(1)**:216-224.
- Ray, W. A., Murray, K. T., Hall, M., M B.S., Arbogast, P. G. & Stein, C. M. 2012, Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Death, *N Engl J Med*. **366(20)**:1881–1890.
- Rigg, P. C., Barry, B. W. 1990, Shed snake skin and hairless mouse skin as model membranes for human skin during permeation studies, *Journal of Invest Dermatol*, (**94**): 235-240.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J. & Owen, S.C. 2005, *Handbook of pharmaceutical excipients*, Pharmaceutical Press, American pharmaceutical Association, London, Inggris.
- Salvia-Trujillo, L., Soliva-Fortuny, R., Rojas-Graü, M. A., McClements D.J. & Martín-Belloso, O. 2017, Edible nanoemulsions as carriers of active ingredients: A review. *Annu Rev Food Sci Technol*, **8(1)**:439–466.
- 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.
- Sarmah, S., Subrata, B. G., Fan ,X. & Annanya, A. B., 2019, Characterization and identification of the most appropriate nonionic surfactant for enhanced oil recovery, *Journal of Petroleum Exploration and Production Technology*, **9(34)**:383-393.
- Som, I., Bhatia, K. & Yasir, M. 2012, Status of surfactants as penetration enhancers in transdermal drug delivery, *J Pharm Bioallied Sci*, **4(1)**:2-9.
- Suciati, T., A. Aliyandi dan Satrialdi, 2014, Development of Transdermal Nanoemulsion Formulation For Simultaneous Delivery of Protein Vaccine And Artin-M Adjuvant, *Int J Pharm Pharm Sci*. **6(6)**:536-546.
- Suciati, T., Prihantini, M., Fidrianny, I. 2019, Optimization of Nanoemulsion A/M/A Binahong Leaf Ethanol Extract and AG-Chitosan Conjugate Using Box-Behnken Design, *Indonesian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **17(2)**: 150-159.
- Suryani, S. M. H., Alfiandi, P. L. R. P., Mallarangeng A. N. T. A., Aswan M. & Ruslin. 2019, The Self-nanoemulsifying Drug Delivery System Formulation of Mefenamic Acid, *Asian J Pharm*, **13(4)**:1-8.

- Taherian, A. R., Fustier, P., Britten, M. & Ramaswamy, H. S. 2008, Rheology and stability of beverage emulsions in the presence and absence of weighting agents. A review, *Food Biophysics*, **3**:279-286.
- Taurina, W., Sari, R., Hafinur, U. C., Wardaningsih, S. & Isnindar. 2017, Optimization of Speed and Stirring Time on the Size of Chitosan Nanoparticles-70% Ethanol Extract of Siam Orange Peel (*Citrus Nobilis L.Var Microcarpa*), *Trad Med J*, **22**(1):16-20.
- Tayeb, H. H, Felimban, R., Almaghrabi, S., Hasaballah, N. 2021, Nanoemulsions: Formulation, characterization, biological fate, and potential role against COVID-19 and other viral outbreak,. *Colloid Interface Sci Commun*, **45**:100533.
- Tekin, Z. H., Esra, A., Salih, K. & Omer, S. T. 2020, Rapid determination of emulsion stability by rheology-based thermal loop test, *LWT*, **122**:1-7.
- Thakkar, H., Nangesh, J., Parmar, M. & Patel, D. 2011, Formulation And Characterization Of Lipid-Based Drug Delivery System Of Raloxifene-Microemulsion And Self-Microemulsifying Drug Delivery System, *J Pharm Bioallied Sci*, **3**(3):442-448.
- Tojo, C., Dios, M. & Barroso, F. 2010, Surfactant Effects on Microemulsion-Based Nanoparticle Synthesis. *Materials (Basel)*, **4**(1):55-72.
- Untari, B., Mardiyanto, Fithri, N. A., Mara, A ., Aprianto, A. A., Ningsih, g. E. 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.
- Wahyuningsih, I., & Putranti, W. 2015, Optimization of the Comparison of Tween 80 and Polyethylene glycol 400 in the Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Formula for Black Cumin Seed Oil, *Pharmacy*, **12**(2):223- 241.
- 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 Ccut-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 Cosurfactans Against the Physical Stability Properties of Palm Oil Microemulsion. *American Scientific Publishers: Advanced Science Letters*, **23**(1):12506-12509.
- Yuliani, S. H., Hartini, M., Stephanie, Pudyastuti, B. & Istyastono, E. P. 2016, Comparison of the Physical Stability of Pomegranate Seed Oil Nanoemulsion Preparations with Long-Chain Triglyceride and Medium-Chain Triglyceride Oil Phases, *Trad Med J*, **21**(2):93-98.

- Yunus, M. 2022, Peningkatan Performa Virgin Coconut Oil (VCO) Berbasis Aloe Vera dengan Tween 80 Sebagai Emulsifier, *Journal of Science and Technology*, **20(2)**:1-7.
- 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.
- Zong, T, X., Silveira, A. P., Morais, J. A. V., Sampaio, M. C., Muehlmann, L. A., Zhang, J., et al. 2022, Recent Advances in Antimicrobial Nano-Drug Delivery Systems, *Nanomaterials*, **12(11)**:1855.