

**OPTIMASI DAN KARAKTERISASI SOLID LIPID  
NANOPARTIKEL AZITROMISIN DENGAN VARIASI  
KONSENTRASI TWEEN-80 SEBAGAI SURFAKTAN, SUHU  
PEMBUATAN, DAN KECEPATAN PENGADUKAN**

**SKRIPSI**

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



**Oleh :  
INDAH SESARIA KIRANA  
08061381419068**

**JURUSAN FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2018**

## HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : OPTIMASI DAN KARAKTERISASI SOLID LIPID NANOPARTIKEL AZITROMISIN DENGAN VARIASI KONSENTRASI TWEEN-80 SEBAGAI SURFAKTAN, SUHU PEMBUATAN, DAN KECEPATAN PENGADUKAN

Nama Mahasiswa : INDAH SESARIA KIRANA  
NIM : 08061381419068  
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 11 Juli 2018 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 17 Juli 2018

Pembimbing:

1. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. (.....) NIP. 197103101998021002  
2. Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt. (.....) NIP. 198803252015042002

Pembahas:

1. Dr. Hj. Budi Untari, M.Si, Apt, (.....) NIP. 195810261987032002  
2. Herlina, M.Kes., Apt. (.....) NIP. 197107031998022001  
3. Fitrya, M.Si., Apt. (.....) NIP. 197212101999032001

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Farmasi  
Fakultas MIPA, UNSRI

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

## HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : OPTIMASI DAN KARAKTERISASI SOLID LIPID  
NANOPARTIKEL AZITROMISIN DENGAN VARIASI  
KONSENTRASI TWEEN-80 SEBAGAI SURFAKTAN,  
SUHU PEMBUATAN, DAN KECEPATAN  
PENGADUKAN

Nama Mahasiswa : INDAH SESARIA KIRANA

NIM : 08061381419068

Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Sriwijaya pada tanggal 03 Agustus 2018 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 03 Agustus 2018

Ketua:

1. Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt. (.....)  
NIP. 198803252015042002

Anggota:

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

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

3. Fitrya, M.Si., Apt. (.....)  
NIP. 197212101999032001

5. Dr. Miksusanti, M.Si (.....)  
NIP. 196807231994032003

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Farmasi  
Fakultas MIPA, UNSRI

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

## HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Indah Sesaria Kirana  
NIM : 08061381419068  
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini yang berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, Juli 2018  
Penulis,



Indah Sesaria Kirana  
NIM. 08061381419068

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

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

Nama Mahasiswa : Indah Sesaria Kirana  
NIM : 08061381419068  
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi  
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif” (*non-exclusively royalty-freeright*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Optimasi dan Karakterisasi Solid Lipid Nanopartikel Azitromisin dengan Variasi Konsentrasi Tween-80 Sebagai Surfaktan, Suhu Pembuatan, dan Kecepatan Pengadukan” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalihmedia/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, Agustus 2018  
Penulis,

Indah Sesaria Kirana  
NIM. 08061381419068

## HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

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

Good things comes to those who wait, then better thing comes to those who chase  
it, and the best thing comes to those who fight it.

**Kepada keluarga, sahabat, teman, dan dunia, skripsi ini ku  
persembahkan untuk kalian.**

### **Motto:**

Do what you love, and love what you do

## KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah, Tuhan Semesta Alam yang atas rahmat dan karunia-Nyalah sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Optimasi dan Karakterisasi Solid Lipid Nanopartikel Azitromisin dengan Variasi Konsentrasi Tween-80 sebagai Surfaktan, Suhu Pembuatan, dan Kecepatan Pengadukan”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat mendapatkan gelar Sarjana Farmasi di Jurusan Farmasi pada Fakultas MIPA Universitas Sriwijaya.

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

1. Kedua orang tuaku, yaitu Ayah (Burhanudin, S.Pd) dan Ibu (Apriana S.Pd) yang selalu memberi do'a dan dukungan tanpa henti serta menjadi pembimbingku dalam menjalani kehidupan. Adik kecilku (Muhammad Pajri Aditia) yang setia menjadi teman, sahabat, dan musuhku di rumah. Terimakasih untuk kasih sayang dan perhatian yang kalian berikan selama ini, tanpa kalian aku tidak akan pernah mencapai titik ini.
2. Kakakku Fitriyanti, S.Pd. serta Adik kembarku Muhammad Rizky Pratama dan Muhammad Kurniawan Pratama yang selalu menjadi teman liburanku yang paling setia, dan tempat bertukar pikiran yang paling berharga. Terimakasih untuk bantuan kalian semua sehingga jenjang studi ini dapat terselesaikan, kasih sayang dan perhatian kalian adalah salah satu anugerah dari Allah SWT yang diberikan padaku.
3. Rektor Universitas Sriwijaya, Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Ketua Jurusan Farmasi yang telah menyediakan sarana dan prasarana selama perkuliahan dan penelitian hingga selesai.
4. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. selaku Dosen Pembimbing I dan Ibu Najma Annuria Fithri, M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing II yang telah meluangkan waktu, memberikan ilmu dan bimbingan, serta doa dan semangat dalam menyelesaikan skripsi dan perkuliahan. Terima kasih telah membimbing dengan sabar atas segala kekurangan evi hingga skripsi ini selesai diterbitkan ibundaku tercinta.

5. Ibu Annisa Amriani S., M.Farm., Apt. selaku pembimbing akademik yang telah banyak memberikan arahan, wawasan, motivasi, dan perhatian dari awal perkuliahan hingga akhirnya skripsi berhasil diterbitkan.
6. Segenap dosen pembahas (Ibu Herlina, M.Kes., Apt., Ibu Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt. dan Ibu Fitriya, M.Si., Apt.) atas segala masukan, saran, dan ilmu yang telah diberikan kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi.
7. Seluruh dosen Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan dalam studi baik di dalam maupun di luar kampus selama perkuliahan.
8. Seluruh staf (Kak Ria dan Kak Adi) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Erwin, Kak Putri, Kak Isti, dan Kak Fitri) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan sehingga penulis bisa menyelesaikan studi tanpa hambatan.
9. Teman dan adik-adik kosanku (Lidya, Nabila Lintang Kencana, Erin Farraswati, Arinda Rachma Sufi, Yumna Salsabila, Rahmi Safitri, dan Bunga Dwi Safira) yang telah setia menjadi tempatku berpulang, bertukar pikiran, serta berbagi kebahagiaan dan kesedihan di perantauan ini.
10. Para Sahabat Peneliti (Fiony Larasati, Mesri Winda, Intan Novitri Ananda, Evi Septianah), terimakasih untuk semangat, bantuan, serta hiburan receh disaat penelitian dan kejulidan yang tak pernah henti. Kakak azitro Riska Syafrita Ningsih terimakasih telah menjadi teman seperjuangan, tempat bernaung, dan panutan ku.
11. Teman teman Para Pencari Toga (PPT), Asfaraeni Rahmah, Novilia Megi Annisa, Eka Aminati Lestari, dan Tiara Rani yang telah sabar menjadi teman terbaikku melewati masa perkuliahan, terimakasih atas pengalaman senang, sedih, dan berjuta rasa di antaranya.
12. Sahabat lampung tercintaku (Lidya, Reny Nabilla, Arta Nimas Asih) yang selalu sabar menghadapiku dan selalu setia menjadi tempatku berbagi suka dan duka di perantauan.
13. Grup ttga (Epik, Memes, Peo, Ipik, Piddah, Onyak, Puput, Ditri, Ikuk, Ridi, Hertia, Deli, Tiara, Iko, Risti, Duha, Eka, April, Ridho) terimakasih



untuk kerja keras, kekompakan, perjuangan, semangat, bantuan, dan kerja samanya.

14. Teman Calon Penerus Bangsa (Muhammad Ridwan, Tri Meidayanti, Indry Nurfitrianiingsih, Rae Resta Lestari, Deni Wahyuni, Ricky Pratama Wijaya). Teman seperjuangan Farmasi 2014 terutama untuk teman teman yang telah menciptakan canda tawa, kenangan pahit manis, dan bantuan selama perkuliahan. Semoga kita dipertemukan pada kesempatan yang lain.
15. Adik-adik asuh ku (Indah Putry Ramadhani dan Ari Putra Utama), adik adik tingkatku Intan Raudya, Resky Oktaviani, Dwi, Tuti Nanda dan yang lain yang tidak bisa disebutkan satu persatu, terimakasih selalu memberikan bantuan dan semangat.
16. Kakak dan adik tingkat di Farmasi UNSRI 2011, 2012, 2013, 2015, 2016, dan 2017 atas bantuan dan semangatnya.
17. Semua pihak yang telah memberikan do'a, dorongan serta bantuan, Allah jualah yang Maha bijaksana dan Maha pembalas dengan sangat sempurna.

Penulis sangat bersyukur dan berterimakasih atas segala kebaikan, bantuan, dukungan, dan motivasi yang diberikan dari semua pihak yang telah membantu selama penelitian dan penyusunan skripsi ini. Semoga Allah memberkahi dan membalas setiap kebaikan semua pihak yang membantu. Penulis menyadari dalam penulisan skripsi ini masih banyak terdapat kekurangan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk perbaikan dimasa yang akan datang. Semoga skripsi ini dapat memberikan banyak manfaat untuk kemajuan ilmu pengetahuan.

Inderalaya, Juli 2018  
Penulis,

Indah Sesaria Kirana  
NIM. 08061381419068

# **Optimasi dan Karakterisasi Solid Lipid Nanopartikel dengan Variasi Konsentrasi Tween-80 Sebagai Surfaktan, Suhu Pembuatan, dan Kecepatan Pengadukan**

**Indah Sesaria Kirana  
08061381419068**

## **ABSTRAK**

Azitromisin merupakan antibiotik golongan makrolida yang biasa digunakan untuk terapi infeksi saluran pernafasan atas (ISPA). Formulasi sediaan solid lipid nanopartikel (SLN) bertujuan untuk memperbaiki kelarutan dari azitromisin yang bersifat nonpolar. Sediaan SLN telah diformulasi menggunakan tween-80, suhu pembuatan, dan kecepatan pengadukan sebagai faktor dengan desain faktorial  $2^3$  pada program desain expert<sup>®</sup> 10. Hasil analisis persen EE, ukuran partikel, PDI, dan zeta potensial menghasilkan nilai 64,333% , 796,7nm; 0,578; dan -7,3 mV. Pengujian stabilitas kadar dengan metode termodinamika dengan suhu 4 dan 40°C selama 6 siklus menunjukkan formula optimum solid lipid nanopartikel lebih stabil dibandingkan azitromisin murni. Hasil formula optimum dikarakterisasi menggunakan beberapa parameter yaitu morfologi partikel, distribusi partikel dan zeta potensial, laju disolusi secara in vitro, studi interaksi FTIR, dan viskositas. Persen penurunan kadar SLN azitromisin hingga siklus ke-6 mencapai 9,32%. Hasil perhitungan %terdisolusi selama 6 jam SLN, tablet, dan azitromisin murni berturut-turut yaitu 98,3079; 52,9437; dan 18,06011%. Berdasarkan hasil penelitian, azitromisin dapat dibuat dalam bentuk solid lipid nanopartikel (SLN). Pengaruh komposisi faktor dan interaksi diamati berdasarkan hasil pengujian respon EE, stabilitas, dan pH SLN. Hasil pengujian dianalisis menggunakan DX<sup>®</sup> 10 untuk mendapatkan formula optimum dengan konsentrasi tween-80 0,5ml, suhu pembuatan 60°C, dan kecepatan pengadukan 1500 rpm. Faktor tween-80 mampu meningkatkan stabilitas namun dapat menurunkan persen EE dan pH sediaan SLN azitromisin. Faktor suhu pembuatan dan kecepatan pengadukan dapat menaikkan nilai respon pH dan persen EE namun menurunkan stabilitas sediaan. Berdasarkan hasil penelitian, ekstrak azitromisin dapat dibuat dalam bentuk solid lipid nanopartikel.

**Kata kunci: azitromisin, solid lipid nanopartikel, tween-80, suhu pembuatan, kecepatan pengadukann**

# **Optimization and Solid Characterization of Lipid Nanoparticles with Variation Concentrations of Tween-80 As Surfactant, Temperature of Manufacture, and Stirring Speed**

**Indah Sesaria Kirana  
08061381419068**

## **ABSTRACT**

Azithromycin is an antibiotic used for upper respiratory tract infection (URIs). Formulation of solid lipid nanoparticle (SLN) is purpose to improving the solubility of non-polar azithromycin. The SLN preparations have been formulated using tween-80, manufacture temperature, and stirring rate as factors with  $2^3$  factorial designs on the design expert<sup>®</sup> program. The result of analysis of EE percent, particle size, PDI, and zeta potential yielded result of 64,333%, 796,7nm; 0.578; and -7.3 mV. Stability testing with thermodynamic method with temperature 4 and 40°C for 6 cycles showed optimum solid lipid nanoparticle formula more stable than pure azithromycin. The optimum formula results are characterized using several parameters: particle morphology, particle distribution and potential zeta, dissolution rate in vitro, FTIR interaction study, and viscosity. Percentage decrease of SLN azitromisin until 6<sup>th</sup> cycle reach 9,32 %. The results of %disolution for 6 hours SLN, tablet, and pure azitromisin respectively, 98,3079; 52,9437; and 18,06011%. Based on research result, azithromycin can be formulated in solid lipid nanoparticle dosage form with good quality. The effect of factor composition and interaction was observed based on EE response test results, stability, and SLN pH. Test results were analyzed using DX<sup>®</sup> 10 to obtain the optimum formula with the concentration of tween-80 0,5ml, making temperature of 60°C, and stirring speed 1500 rpm. The tween-80 factor can improve stability but can decrease percent EE and pH of azithromycin SLN preparations. The temperature factor of the manufacture and the speed of stirring may increase the pH and EE percent response value but decrease the stability of the preparation. Basedon the research, it was conclude that azitromisin can be formulated into solid lipid nanoparticle.

**Key word(s): azithromycin, solid lipid nanoparticle, tween-80, manufacture temperature, stirring rate**

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI .....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAAN MAKALAH ILMIAH .....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS .....	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO .....	vi
KATA PENGANTAR .....	vii
ABSTRACT.....	x
ABSTRAK.....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Azitromisin .....	6
2.1.1 Sifat Fisikokimia .....	8
2.1.2 Farmakokinetika .....	9
2.1.3 Farmakodinamika .....	10
2.1.4 Penggunaan dan Dosis .....	10
2.1.5 Indikasi dan Kontraindikasi .....	11
2.1.6 Mekanisme Kerja .....	11
2.1.7 Toksisitas dan Efek Samping .....	11
2.1.8 <i>Biopharmaceutics Classification System</i> Azitromisin .....	12
2.2 Polisorbate (Tween) 80 .....	13
2.3 Propilen Glikol .....	14
2.4 Setil Alkohol .....	15
2.5 Solid Lipid Nanopartikel .....	16
2.5.1 Pengertian Solid Lipid Nanopartikel .....	16
2.5.2 Proses Pelepasan Obat Solid Lipid Nanopartikel .....	18
2.5.3 Mekanisme Kerja Solid Lipid Nanopartikel .....	19
BAB III METODOLOGI PENELITIAN .....	20
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian .....	20
3.2 Alat dan Bahan .....	20
3.2.1 Alat .....	20
3.2.2 Bahan .....	20
3.3 Prosedur Penelitian .....	20
3.3.1 Penentuan Formula dengan Metode Desain Faktorial .....	20
3.3.2 Formula Solid Lipid Nanopartikel Azitromisin .....	21

3.3.3	Preparasi Fase Lipid .....	21
3.3.4	Preparasi Fase Air .....	21
3.3.5	Pembuatan Solid Lipid Nnaopartikel .....	21
3.4	Penentuan Formula Optimum Solid Lipid Nanopartikel .....	22
3.4.1	Penentuan Effisiensi Enkapsulaisi (%EE) .....	22
3.4.1.1	Pembuatan Kurva Kalibrasi serta Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Azitromisin dalam Metanol .....	22
3.4.1.2	Pengukuran Persen Effisiensi Penjerapan .....	23
3.4.2	Uji Stabilitas .....	23
3.4.3	Penentuan pH .....	24
3.5	Karakterisasi Formula Optimum .....	24
3.5.1	Penentuan Ukuran Partikel dan Indeks Polidispersi .....	24
3.5.2	Uji Disolusi <i>In vitro</i> .....	24
3.5.2.1	Pembuatan Larutan <i>Simulated Intestinal Fluid</i> pH 7,4 .....	24
3.5.2.2	Kurva Kalibrasi.....	24
3.5.2.3	Pengukuran Laju Disolusi <i>In Vitro</i> .....	25
3.5.2.4	Laju Kinetika Disolusi .....	25
3.5.3	Uji Morfologi Menggunakan TEM dan PSA .....	29
3.5.4	Uji Viskositas .....	30
3.6	Analisis Data .....	30
3.6.1	Analisis Data penentuan Formula Optimum SLN Azitromisin .....	30
3.6.2	Analisis Data Hasil Uji %EE ( <i>Entrapment Efficiency</i> ) ....	31
3.6.3	Analisis Formula Optimum .....	32
3.6.3.1	Perbandingan Hasil Uji dan Prediksi Design-Expert <sup>®</sup> 10 .....	32
3.6.3.2	Analisis Uji Disolusi <i>In Vitro</i> .....	32
3.6.3.3	Analisis Data TEM dan PSA .....	33
3.6.3.4	Analisis Data Uji Stabilitas .....	33
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN .....	34
4.1	Preparasi Sediaan Solid Lipid Nanopartikel Azitromisin.....	34
4.2	Pembuatan Solid Lipid Nanopartikel Azitromisin .....	35
4.3	Hasil Penentuan Formula Optimum SLN .....	37
4.3.1	Penentuan Persen Effisiensi Enkapsulasi (%EE) .....	38
4.3.1.1	Pembuatan Kurva Baku Azitromisin .....	38
4.3.1.2	Pengukuran Persen Effisiensi Enkapsulasi .....	46
4.3.2	Pegukuran pH Sediaan .....	43
4.3.3	Uji Stabilitas .....	45
4.4	Optimasi dan Penentuan Formula Optimum .....	47
4.5	Analisis Korelasi .....	48
4.6	Analisis Formula Optimum Solid Lipid Nanopartikel Azitromisin .....	50
4.7	Karakterisasi Formula Optimum SLN Azitromisin.....	50
4.7.1	Penentuan Diameter, Distribusi Ukuran, dan Zeta Potensial Partikel.....	51
4.7.2	Penentuan Morfologi Partikel .....	52

	4.7.3 Analisis FTIR Formula Optimum SLN	53
	4.7.4 Uji Stabilitas	54
	4.7.5 Uji Disolusi Secara <i>In-Vitro</i>	56
	4.7.5.1 Kurva Kalibrasi Disolusi <i>In-Vitro</i>	56
	4.7.5.2 Analisis Hasil Disolusi SLN	56
	4.7.6 Uji Viskositas	58
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN.....	55
	5.1 Kesimpulan.....	
	5.2 Saran.....	
	DAFTAR PUSTAKA .....	59
	LAMPIRAN .....	64
	DAFTAR RIWAYAT HIDUP .....	95

## DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 1.	Formula solid lipid nanopartikel azitromisin .....	21
Tabel 2.	Susunan level faktor variabel bebas.....	21
Tabel 3.	Kurva baku azitromisin dalam pelarut metanol <i>p.a.</i> ....	40
Tabel 4.	Hasil pengujian persen EE SLN azitromisin.....	41
Tabel 5.	Pengaruh faktor dan interaksi terhadap Persen EE.....	42
Tabel 6.	Hasil pengukuran pH SLN azitromisin.....	43
Tabel 7.	Pengaruh faktor dan interaksi terhadap pH.....	44
Tabel 8.	Hasil pengukuran stabilitas SLN azitromisin.....	45
Tabel 9.	Pengaruh faktor dan interaksi terhadap stabilitas SLN .....	46
Tabel 10.	Kriteria respon.....	47
Tabel 11.	Proporsi formula optimum dan nilai respon dari program DX <sup>®</sup> .....	48
Tabel 12.	Analisis korelasi spearman .....	49
Tabel 13.	Hasil analisis perbandingan data prediksi dan data penelitian.....	50
Tabel 14.	Interpretasi spectra IR azitromisin murni dengan sediaan SLN .....	54
Tabel 15.	Hasil uji stabilitas organoleptis dan pH.....	54
Tabel 16.	Stabilitas persen EE formula optimum .....	55
Tabel 17.	Persen terdisolusi formula optimum SLN azitromisin .....	57

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur senyawa antibiotik azitromisin.....	7
Gambar 2a. Farmakofor pada struktur azitromisin.....	8
Gambar 2b. Info warna farmakofor azitromisin.....	8
Gambar 2c. Keterangan jenis farmakofor pada struktur azitromisin.....	8
Gambar 4. Struktur kimia polisorbat-80.....	14
Gambar 5. Struktur kimia propilen glikol.....	15
Gambar 6. Struktur kimia setil alkohol.....	16
Gambar 7. Mekanisme SLN dalam meningkatkan kelarutan obat yang memiliki kelarutan rendah dalam air	17
Gambar 8. Struktur solid lipid nanopartikel.....	18
Gambar 9. Sediaan SLN azitromisin (8 Formula).....	37
Gambar 10. Spektra IR.....	53
Gambar 11. Grafik persen terdifusi SLN azitromisin, azitromisin murni, dan tablet azitromisin	58



## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum .....	61
Lampiran 2. Preparasi Sediaan SLN .....	62
Lampiran 3. Perhitungan Manual Desain Faktorial.....	63
Lampiran 4. Kurva Baku Disolusi Azitromisin .....	64
Lampiran 5. Hasil Ukuran, Distribusi, dan Zeta Potensial Partikel .....	65
Lampiran 6. Hasil Analisis Desain Faktorial.....	69
Lampiran 7. Scanning wavelenght .....	71
Lampiran 8. Hasil Pengujian TEM.....	72
Lampiran 9. Tabel Hasil Optimasi 8 Formula.....	72
Lampiran 10. Tabel Hasil Uji Disolusi .....	73

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Azitromisin telah banyak digunakan oleh masyarakat untuk terapi penyembuhan penyakit Infeksi Saluran Pernapasan Atas (ISPA) seperti sinusitis, otitis media, faringitis, tonsilitis, pneumonia, dan bronkitis (Müller, 1993). Antibiotik azitromisin dapat ditemui dalam bentuk sediaan tablet, kapsul, atau suspensi di pasaran (BPOM, 2012). Kelebihan azitromisin antara lain memiliki efek dan durasi aktivitasnya yang lebih tinggi dibandingkan eritromisin, serta pemberian terapi azitromisin menjadi pilihan utama untuk pasien yang mengalami resistensi dengan antibiotik golongan penisilin pada penyakit ISPA (Larson *et al.*, 2010). Infeksi yang disebabkan oleh *Chlamydia trachomatis* dan *Chlamydia pneumonia* juga lebih efektif penanganannya menggunakan antibiotik azitromisin dibandingkan dengan eritromisin dan tetrasiklin (Welsh *et al.*, 1992).

Azitromisin digolongkan ke dalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II karena memiliki sifat kelarutan yang rendah dan permeabilitas yang baik. Sifat kelarutan yang buruk dalam air mengakibatkan disolusinya terbatas serta kecepatan absorpsinya rendah, sehingga dapat menyebabkan penundaan kerja obat. Prinsip nanopartikel dalam bidang farmasi dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan azitromisin sehingga dapat memperbaiki bioavailabilitasnya pada sirkulasi sistemik (Hu *and* Li, 2011). Yosua (2016) telah melakukan penelitian untuk memperbaiki kelarutan azitromisin melalui sediaan nanosuspensi partikel submikro. Penelitian tersebut menyatakan bahwa sediaan nanosuspensi partikel submikro dapat memperbaiki kelarutan

azitromisin dengan nilai persen *dissolution efficiency* (DE) meningkat hingga dua kali lipat dibandingkan dengan azitromisin murni.

Sistem penghantaran obat sebagai antibiotik oral yang dipilih yaitu solid lipid nanopartikel (SLN). Solid lipid nanopartikel telah diperkenalkan sebagai sistem pembawa obat alternatif yang sesuai untuk meningkatkan kelarutan obat-obatan yang tidak larut dalam air. Partikel SLN terdiri dari lipid padat (pada suhu kamar) yang distabilkan oleh surfaktan. Karena sifat lipofiliknya dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan zat aktif yang tidak larut dalam air terutama yang termasuk dalam kelas II dari *Biopharmaceutics Classification System* (BCS). Sediaan SLN dapat memperbaiki mekanisme kerja obat dengan cara meningkatkan kelarutan azitromisin dengan cara menjebak azitromisin yang bersifat lipofilik ke dalam inti lipid yang dikelilingi oleh surfaktan pada cangkang luar SLN (Varshosaz *et al.*, 2010). Keuntungan dari sistem pembawa SLN yaitu memungkinkan pelepasan obat yang terkendali dan tertarget, menggabungkan obat-obat lipofilik dan hidrofilik, tidak adanya toksisitas dari pembawa, serta dapat menghindari penggunaan pelarut organik (Mehnert dan Mader, 2001; Hu *et al.*, 2014).

Komposisi SLN sangat penting dalam mengontrol laju dan pola pelepasan obat yang mengandung surfaktan lipofilik atau hidrofilik sebagai stabilisator (Cho *et al.*, 2014). Surfaktan yang terdapat dalam formulasi SLN akan mengendalikan proses kristalisasi serta memperbaiki stabilitas kinetik struktur kristal yang dihasilkan (Weiss *et al.*, 2008). Penggunaan surfaktan berbasis lipid dapat meningkatkan kelarutan obat lipofilik sehingga meningkatkan %EE. Konsentrasi surfaktan memengaruhi ukuran partikel SLN, meningkatnya konsentrasi surfaktan

akan menyebabkan penurunan rata-rata ukuran partikel. Menurut hasil penelitian oleh Helgason *et al.* (2009) menyatakan kestabilan SLN dapat meningkat dengan penambahan surfaktan karena akan memberikan dampak tertutupnya permukaan lemak sehingga dapat menurunkan reaktivitas SLN, sedangkan penambahan surfaktan setelah dispersi akan menambah kestabilan struktur SLN. Hal inilah yang menjadi landasan bagi penulis untuk melakukan penelitian dengan variasi konsentrasi surfaktan.

Proses pembuatan SLN memerlukan suhu dan kecepatan pengadukan yang sesuai. Penurunan ukuran partikel terjadi seiring dengan meningkatnya kecepatan dan lama pengadukan nanopartikel (Dangi, 2013). Peningkatan kecepatan akan memperbesar intensitas molekul pelarut untuk bersentuhan dengan kitosan sehingga semakin besar intensitas kecepatan putaran pada magnetic stirrer, partikel yang dihasilkan semakin kecil (Chang, 2005). Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Ahlin *et al.* (1998) tentang optimasi parameter kondisi suhu dan kecepatan perputaran atau pengadukan untuk menghasilkan SLN dengan mutu yang tinggi, didapatkan hasil bahwa kondisi suhu dan kecepatan perputaran atau pengadukan tidak memberikan pengaruh yang besar terhadap ukuran partikel namun sedikit mempengaruhi indeks dispersinya.

Variasi suhu yang dipilih yaitu 75°C dan 60°C berdasarkan penelitian oleh Mujib (2011), tentang pencirian nanopartikel kurkuminoid tersalut lemak padat yang menggunakan suhu 75°C untuk pembuatan SLN, sedangkan suhu 60°C dipilih karena suhu tersebut lebih tinggi daripada titik lebur setil alkohol sebagai lipid padat yang digunakan. Variasi kecepatan yang dipilih yaitu 1000 rpm dan 1500 rpm berdasarkan penelitian oleh Permatasari dan Abdassah (2016), tentang

preparasi dan karakterisasi solid lipid nanoparticles (SLNs) yang menggunakan kecepatan optimum 1500 rpm sedangkan pemilihan kecepatan 1000 rpm berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Li *et al.* (2009); Pirzada *et al.* (2012).

Penentuan formula optimum dilakukan dengan metode desain faktorial  $2^3$  pada Design Expert<sup>®</sup> 10 dengan melihat rumusan sistematis yang menggambarkan respon yang dihasilkan. Kelebihan metode desain faktorial yaitu dapat melihat pengaruh faktor terhadap lebih dari satu respon dalam satu kali percobaan serta dapat melihat pengaruh interaksi faktor terhadap respon (Bolton *and* Bon, 2004). Metode desain faktorial juga dapat mengevaluasi karakteristik SLN azitromisin untuk memperoleh formula optimum dengan analisis data statistik (ANOVA).

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas dapat dirumuskan masalah dalam penelitian preparasi dan karakterisasi solid lipid nanopartikel azitromisin berupa:

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi tween-80, suhu pembuatan, dan kecepatan pengadukan terhadap kadar obat, pH, viskositas, dan stabilitas fisik solid lipid nanopartikel azitromisin?
2. Berapakah konsentrasi surfaktan, suhu pembuatan, dan kecepatan pengadukan yang dibutuhkan untuk menghasilkan formula optimum solid lipid nanopartikel azitromisin?
3. Bagaimana ukuran, indeks polidispersitas, zeta potensial, serta bentuk morfologi partikel dari formula optimum solid lipid nanopartikel azitromisin yang dihasilkan?
4. Berapakah perbedaan kelarutan azitromisin pada sediaan solid lipid nanopartikel, tablet generik, serta serbuk murni azitromisin?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengetahui pengaruh variasi konsentrasi tween-80, suhu pembuatan, dan kecepatan pengadukan terhadap kadar obat, pH, viskositas, dan stabilitas fisik solid lipid nanopartikel azitromisin.
2. Mengetahui konsentrasi surfaktan, suhu pembuatan, dan kecepatan pengadukan yang dibutuhkan untuk menghasilkan formula optimum solid lipid nanopartikel azitromisin.
3. Memperoleh informasi mengenai ukuran, indeks polidispersitas, zeta potensial, serta bentuk morfologi partikel dari formula optimum solid lipid nanopartikel azitromisin yang dihasilkan.
4. Memahami perbedaan kelarutan azitromisin pada sediaan solid lipid nanopartikel, tablet generik, serta serbuk murni azitromisin.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

Manfaat dari hasil penelitian yaitu dapat dijadikan sebagai acuan untuk pembuatan produk sediaan solid lipid nanopartikel azitromisin yang lebih baik dalam terapi penyembuhan penyakit ISPA. Hasil dari karakterisasi solid lipid nanopartikel berupa %EE, ukuran partikel, indeks polidispersi, pH, viskositas, stabilitas SLN dapat menjadi landasan pengembangan teknologi farmasi mengenai preparasi formula solid lipid nanopartikel golongan makrolida.

## DAFTAR PUSTAKA

- Adebayo, S.A. & McFarlane, N. 2014, Model-based bioequivalence assesment of a commercial azithromycim capsule against pfizerzithromax tablet market in jamaica, *J Appl Phama Sci*, **4**:62 - 68.
- Ahlin, P., Kristl, J. & Smid-Kobar, J. 1998, Optimization of procedure parameter and physical stability of solid lipid nanoparticles in dispersions, *Acta Pharm*, **48**: 257 – 267.
- Amjad, M., Ehteshamuddin, M., Chand, S., Hanifa, S.M., Asia, R. & Kumar, G.S. 2011, Formulation and evaluation of transdermal patches of atenolol, *ARPB*, **1(2)**: 109 – 119.
- Bolton, S., & Bon, C. 2004, *Pharmaceutical statistic practical and clinical applications*, 4<sup>th</sup> edition, Marcel Dekker, Inc, New York, USA.
- BPOM RI. 2012, *Informasi untuk dokter azithromycin dan resiko efek samping kardiovaskular*, Jilid 2, BPOM, Jakarta, Indonesia.
- Buse, J. & El-Aneed, A. 2010, Properties, engineering and applications of lipid-based nanoparticle drug-delivery systems: current research and advances, *Nanomedicine*, **5(8)**: 1549 – 9634.
- Chang, R. 2005. *Kimia Dasar : Konsep-konsep Inti Jilid 2*. Erlangga, Jakarta.
- Cho, H.J., Park, J.W., Yoon, I.S. & Kim, D.D. 2014, Surface-modified solid lipid nanoparticles for oral delivery of docetaxel: Enhanced intestinal absorption and lymphatic uptake, *International Journal Nano medicine*, **9**: 495 – 504
- Date AA and Nagarsenker MS, 2008. Mini review. Paranteral Microemulsion: An overview.. *Int. J. Pharm*, 255: 19-30..
- Dangii, R. & Shayka, S. 2013. Preparation, Optimization, and Charactersization of PLGAA Nanoparticle. *Int J of Pharm & Life Sci*. **4(7)**: 2810-2818
- Departemen Kesehatan RI. 2005, *Pharmaceutical care untuk penyaki tinfeksi saluran pernapasan*, Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik Dapartemen Kesehatan RI, Jakarta, Indonesia.
- DrugBank. 2013, *Identification azithromycin DB00207*, diakses pada tanggal 2 Desember 2015, <<http://www.drugbank.ca/drugs/DB00207>>.
- Food and Drug Administration. 2013, *Azithromycin pharmacologiec class indexing J2KLZ20U1M*, diakses pada tanggal 2 september 2017, <[http://www.accessdata.fda.gov/spl/data/9486dbab-89e4-48e55adf81c945a\\_68c/9486dbab-89e4-48e5-855adf81c945a68c.xml](http://www.accessdata.fda.gov/spl/data/9486dbab-89e4-48e55adf81c945a_68c/9486dbab-89e4-48e5-855adf81c945a68c.xml)>.

- Goodman & Gilman. 2008, *Dasar farmakologi terapi volume 2 edisi ke-10*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia.
- Helgason, T., Awad, T.S., Kristbergsson, K., Mc Clements, D.J. & Weiss, J. 2009, Effect of surfactant surface coverage on formation of solid lipid nanoparticles (SLN), *J. Colloid Interface Sci*, **334**: 75 – 81.
- Hu, M. & Li, X., 2011, Barriers to oral bioavailability-an overview, in: Hu, M., Li, X. (eds), *oral bioavailability: basic Principles, Advance concepts, an Application*, John Wiley & Sons, Inc, New York, p. 1-5.
- Hu, F.Q., Hong, Y. & Yuan, H. 2004, Preparation and characterization of solid lipid nanoparticles containing peptide, *International Journal Pharmacy*, **273(2)**: 29 – 35.
- Ikatan Apoteker Indonesia. 2012, *ISO Indonesia*, Volume 47, ISFI Penerbitan, Jakarta, Indonesia.
- Kakadia, P.G. & Conway, B.R. 2014, Solid lipid nanoparticles: A potential approach for dermal drug delivery, *American Journal of Pharmacological Sciences*, **2(5)**.
- Kamel, A.H., Al-Fagih, I.M. & Ibrahim, A.A. 2007, Testosterone solid lipid nanoparticles for transdermal drug delivery. Formulation and physicochemical characterization, *Journal of Microencapsulation*, **24(5)**: 57 – 75.
- Kawabata, Y., Wada, K., Nakatani, M., Yamada, S. & Onoue, S. 2011, Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: basic approaches and practical applications, *International Journal Pharmacy*, **420(1)**: 1– 10
- Khan, A.K., Rasyid, R., Murtaza, G. & Zahra, A. 2014, Gold Nanoparticles: Synthesis and applications in drug delivery, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, **13(7)**: 1117 – 1169.
- Kumar, V., Ramzi, S.C. & Stanley L. R. 2007, *Buku Ajar Patologi*, Volume 1, Edisi 7, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia.
- Li, F.J., Wen, X., Zhou, S., Tong, X. & Su, P. 2009, Anti-tumor activity of paclitaxel-loaded chitosan nanoparticles: An in vitro study, *Mater SciEng C*, **6**: 1 – 6.
- Manchun, S., Dass, C.R. & Sriamornsak, P. (2014) Designing nanoemulsion templates for fabrication of dextrin nanoparticles via emulsion cross-linking technique, *Carbohydrate Polymer*, **101**: 650 – 655
- Mardiyanto. 2013, 'Investigation of nanoparticulate formulation intended for caffeine delivery into hair follicle', *Disertasi*, Dr.rer.nat., Departement of Pharmacy, Faculty of Science, Saarland University, Saarbruecken, Germany.



- Martin, A., Bustamante, P., & Chun, A.H.C., 1993, Physical Pharmacy, 4th Ed., 324-361, Lea and Febiger, Philadelphia, London.
- Mehnert, W. & Mader, K. 2001, Solid lipid nanoparticles, Production, characterization and applications, *Adv Drug Del Rev*, **47**: 165 – 96.
- Muhlen, A.Z., Schwarz, C. & Mehnert, W. 1997, Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery-drug release and release mechanism, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **45**: 149 – 155.
- Mukherjee, S., Ray, S. & Thakur, R.S. 2009, Solid lipid nanoparticles: A modern formulation approach in drug delivery system. *Indian Journal Pharmacy Sciences*, **71**: 349 – 358
- Müller, O. 1993, Comparison of azithromycin versus clarithromycin in the treatment of patients with upper respiratory tract infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **31**: 137–146.
- Mujib, M.A. 2011, 'Pencirian nanopartikel kurkuminoid tersalut lemak padat', *Tesis*, Magister Sains, Departemen Kimia, Institut Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia.
- Peres, Luana. B., Peres, Leize, B., de Araújo P. H., Sayer C. 2015, Solid lipid nanoparticles for encapsulation of hydrophilic drugs by an organic solvent free double emulsion technique. *Colloids Surf B: Biointerfaces* 2016, **140**: 317 – 323
- Pfizer Labs. 2013, *Azithromycin tablets and azithromycin for oral suspension*, diakses pada tanggal 1 April 2017, <<http://www.pfizer.com/products/product-detail/zithromax>>.
- Pirzada, T., Arvidson, S.D., Saquing, C.D., Shah, S.S. & Khan, S.A. 2012, Hybrid silica-PVA nanofibers via sol-gel electrospinning, *Langmuir*, **28**: 5834 – 5844.
- Prabhakar, U., Maeda, H., Jain, R.K., Sevick-Muraca, E., Zamboni, W,m Farikhzad, O.C., Barry, S.T., Gabizon, A., Grodzinski, P., Blakey, D.C., 2013, Challenges and key consideration of the enhanced permeability and retention effect for nanomedicine drug delivery in oncology, *Cancer Res*, **73(8)**: 2412 – 2419
- Pubchem Chemistry Database. 2015, *Azithromycin* CID 447043, diakses pada tanggal 12 April 2017, <<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/azithromycin#section=Top>>.
- Rajaram, S., Nathan, R., 2013, Design and Characterization of Ascorbic Acid Stabilized Rifampicin Nanoparticle for Oral Delivery. *International Journal of Biological and Pharmaceutical Research* 4, 993-999.

- Ren, Y., Yip, C.K., Tripathi, A., Huie, D., Jeffrey, P.D., Walz, T., Hughson, F.M.. 2009, A structure-based mechanism for vesicle capture by the multisubunit tethering complex Dsl1. *Cell* **139(6)**:19-29
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J. & Quinn, M.E. 2009, *Handbook of pharmaceutical excipients*, 6<sup>th</sup> edition, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, Washington DC, USA.
- Rachmawati, H. 2009, Nanopartikel lipid padat sebagai sistem pembawa senyawa aktif yang handal, *Scientific Articles*, **24(4)**: 46 – 51.
- Rajaram, S., & Natham, R., Ascorbic acid improves stability and pharmacokinetics of rifampicin in the presence of isoniazid, *Journal of Pharmacological and Biomedical Analysis*, **100**: 103-108
- Setiabudy, R., Syarif, A., Ascobat, P., Stuningtyas, A., Setiawati, A., & Muchtar, H., dkk. 2007, *Farmakologi dan Terapi*, Edisi ke-5, Balai Penerbit FKUI, Jakarta, Indonesia.
- Sharma, Sanjay K et al, 2014, Formuation and In-vitro evaluation of fast Disintegrating Tablet, *Internationa Journal of Current Trendsetter Pharmaceutical Research*, **2(2)**: 391-399
- Sinko, P. J., 2006. Martin's physical pharmacy and pharmaceutical science, *Physical chemical and biopharmaceutical principle in the pharmaceutical science*, **5**: 428-430
- Sudjono, T.A., Honniasih, M. & Pratimasari, Y.R. 2012, Pengaruh konsentrasi gelling agent carbopol<sup>®</sup> 934 dan HPMC dalam formulasi gel lender bekicot (*Achatinafulica*) terhadap kecepatan penyembuhan luka bakar pada punggung kelinci, *Pharmacon Jurnal Farmasi Indonesia*, **13(1)**: 6 – 11.
- Sugihatini, N., Fusholi, A., Pramon, S., & Sismindari, 2014. VALIDASI Metode Analisa Penetapan Kadar Epigalokatekin Galat Dengan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi, *pharmaciana*, **4(2)**:
- Syamsuni, 2006, *Farmasetika dasar dan hitungan farmasi*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia.
- Tjay, H.T. & Rahardja, K. 2007, *Obat-Obat Penting*, PT. Elex Media Komputindo Kelompok Gramedia, Jakarta, Indonesia.
- Trisnawati, A.R dan Cahyaningrum, S. C., 2014. Enkapsulasi pirazinamid menggunakan alginat-kitosan dengan variasi konsentrasi penambahsan surfaktan tween 80. *Unsesa Journal Of Chemistry* **3(3)**: 27-33
- Varma, D., Chandrasekaran, D., Sundin, L.J.R., Reidy, K.T., Wan, X., Chasse, D.A.D., Nevis, K.R., DeLuca, J.G., Salmon, E.D., and Cook, J.G. 2012. Recruitment of the human Cdt1 replication licensing protein by the loop domain of Hec1 is required for stable kinetochore microtubule attachment. *Nature Cell Biology* **14**:593-603.

- Vashozas, J., Minayian, M. & Moazen E. 2010, Enhancement of oral bioavailability of pentoxifylline by solid lipid nanoparticles. *J Liposome Res*, **20**: 115-23
- Vilar, S., Cozza, G. & Moro, S. 2008, Medical chemistry and the molecular operating environment (MOE) application of QSAR and molecular docking to drug discovery, *Medical Chemistry*, **8**: 1555 – 1575
- Wrdiyati, S. 2004. *Pemanfaatan Ultrasonik Dalam Bidang Kimia*. Puslitbank, Serpong, Indonesia.
- Weiss, J., Decker, E.A., Mc Clements, D.J., Kristbergsson, K., Helgason, T., & Awad, T. 2008, Solid lipid nanoparticles as delivery systems for bioactive food components, *Food Biophysics*, **3**: 146 – 154.
- Welsh, L.E., Gaydos, C.A., & Quinn, T.C. 1992, In vitro evaluation of activities of azithromycin, erythromycin, and tetracycline against *Chlamydia trachomatis* and *Chlamydia pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* **36**(2): 291 – 294.
- Wardiyati, S. 2004. Pemanfaatan ultrasonik dalam Bidang Kimia. Di dalam Penugasan Iptek Bhan untuk Meningkatkan Kualitas Produk Nasional. 419-414
- Westphal, F.J. 2000, Macrolide–induced clinically relevant drug interactions with cytochrome P-450A (CYP) 3A4: An update focused on clarithromycin, azithromycin and dirithromycin, *J Clin Pharmacol*, **50**(4): 285 – 295.
- Yadav, V.R., Suresh, D.S., Devi, K., Yadav, S. 2009, Novel formulation of solid lipid microparticles of curcumin for anti-angiogenic and anti-inflammatory activity for optimization of therapy of inflammatory bowel disease, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **61**(3): 311– 321.