

**OPTIMASI DAN KARAKTERISASI NANOEMULSI  
ERITROMISIN DENGAN VARIASI KONSENTRASI  
ZAT AKTIF DAN *VIRGIN COCONUT OIL* (VCO)  
MENGUNAKAN METODE DESAIN FAKTORIAL**

**SKRIPSI**

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



**Oleh:**

**Deanova Insiratu**

**08061282025021**

**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 Zat Aktif dan Virgin Coconut Oil (VCO) Menggunakan Metode Desain Faktorial

Nama Mahasiswa : Deanova Insiratu

NIM : 08061282025021

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan dihadapan 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. Mardiyanto, M.Si., Apt.**  
NIP. 1971100319980210002

(.....  


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. 197103101998021002

## HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Makalah Hasil : Optimasi Dan Karakterisasi Nanoemulsi Eritromisin dengan Variasi Konsentrasi Zat Aktif dan Virgin Coconut Oil (VCO) Menggunakan Metode Desain Faktorial

Nama Mahasiswa : Deanova Insiratu

NIM : 08061282025021

Jurusan : Farmasi

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

Inderalaya, 9 Januari 2024

Ketua :

1. **Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.**  
NIP 1971100319980210002

(.....  


Pembahas :

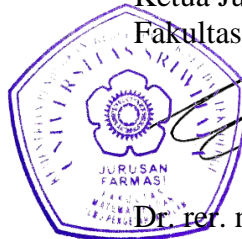
1. **Dr. Nirwan Syarif, M.Si.**  
NIP. 197010011999031003


(.....  


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

(.....  


Mengetahui,  
Ketua Jurusan Farmasi  
Fakultas MIPA UNSRI



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

## HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Deanova Insiratu  
NIM : 08061282025021  
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,



Deanova Insiratu  
NIM. 08061282025021

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

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

Nama : Deanova Insiratu  
NIM : 08061282025021  
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 Zat Aktif dan *Virgin Coconut Oil* (VCO) Menggunakan Metode Desain Faktorial” 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,



Deanova Insiratu  
NIM. 08061282025021

## HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO



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

***Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah ﷻ, Nabi Muhammad ﷺ, Kedua orang tua, keluarga besar, sahabat seperjuangan, almamater, dan orang disekelilingku yang selalu memberikan dukungan dan do'a***

*“Maka apabila engkau telah selesai (dari sesuatu urusan), tetaplah bekerja keras (untuk urusan yang lain)” ~ QS Al Insyirah 7*

*“Boleh jadi kamu membenci sesuatu, padahal ia amat baik bagi kamu. Dan boleh jadi kamu mencintai sesuatu, padahal ia amat buruk bagi kamu. Allah Maha mengetahui sedangkan kamu tidak mengetahui” ~ QS Al Baqarah 216*

*Janganlah kamu bersikap lemah dan janganlah pula kamu bersedih hati, padahal kamulah orang-orang yang paling tinggi derajatnya jika kamu beriman ~ QS Ali Imran 139*

*"Ketahuilah bahwa kemenangan bersama kesabaran, kelapangan bersama kesempitan, dan kesulitan bersama kemudahan" -HR Tirmidzi*

*“Jika kamu tak sanggup menahan lelahnya belajar, maka kamu harus sanggup menahan perihnya kebodohan” -Imam Syafi'i-*

*“People don't care about what you say, they care about what you build”  
-Mark Zuckerberg*

### **MOTTO:**

***Yakinlah kepada Allah, bermimpilah yang besar, dan bekerja keraslah***

***Selalu ada harapan bagi mereka yang selalu berdo'a***

***Selalu ada jalan bagi mereka yang selalu berusaha***

## KATA PENGANTAR

Dengan mengucapkan alhamdulillah segala puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah Subhanahu Wa Ta'ala karena berkat rahmat dan hidayah-Nya penyusunan skripsi yang berjudul “Optimasi dan Karakterisasi Nanoemulsi Eritromisin dengan Variasi Konsentrasi Zat Aktif dan *Virgin Coconut Oil* (VCO) Menggunakan Metode Desain Faktorial” ini dapat diselesaikan guna memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S. Farm) pada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya. Shalawat teriring salam tak lupa senantiasa tercurahkan kepada Nabi besar, Muhammad Shallallahu'alaihi Wasallam. Peneliti berharap dapat belajar lebih banyak lagi dalam mengimplementasikan ilmu yang didapatkan.

Perjalanan panjang telah penulis lalui dalam menyelesaikan skripsi ini. Banyak hambatan dan beban mental yang harus dihadapi dalam penyusunannya, namun berkat kehendak-Nyalah penulis berhasil menyelesaikan penyusunan skripsi ini. Skripsi ini tentunya juga tidak lepas dari bimbingan, masukan, dan arahan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Allah Subhanahu Wa Ta'ala, berkat ridho dan izin-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, Papi (M. Erik) dan Mama (Afrina) yang penulis cintai dan sayangi. Setiap kemudahan dan keberuntungan yang diperoleh penulis sepanjang hidup, semua berkat do'a tulus yang senantiasa dipanjatkan oleh Mama dan Papi. Terima kasih telah memberikan cinta, kasih sayang, dukungan, nasehat, dan do'a yang tidak henti-hentinya kepada penulis, sehingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dan skripsi ini dengan lancar.
3. Ibuk (Devi Erni), Ayah (Winarto), Kak Wefin Cantik, sepupu tersayang (Putri Wulan Sari), beserta keluarga besar Taharuddin. Terimakasih atas doa, bantuan, nasihat, seta dukungan moril maupun materi, yang telah

diberikan kepada penulis. Semoga kita selalu saling mengasihi dan diberikan kesehatan dan rezeki yang berlimpah.

4. 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.
5. Bapak Dr.rer.nat Mardiyanto, M.Si., Apt. selaku dosen pembimbing Tugas Akhir. Terima kasih banyak atas seluruh bantuan, ilmu yang sangat berharga, do'a, dorongan, dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi ini hingga selesai.
6. Ibu Fitriya, M.Si., Apt. selaku dosen pembimbing akademik yang selalu memberikan wejangan dan bantuan selama perjalanan akademis penulis. Terimakasih banyak Ibu telah menjadi sosok inspiratif bagi penulis untuk terus belajar dan mengembangkan diri.
7. Bapak Dr. Nirwan Syarif, M.Si. dan Ibu Dina Permata Wijaya, M.Si, Apt. selaku dosen pembahas yang telah meluangkan waktu serta memberikan saran dan masukan kepada penulis selama penyusunan skripsi.
8. Seluruh dosen Jurusan Farmasi Universitas Sriwijaya yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan kepada penulis sejak awal perkuliahan dan selama penyusunan skripsi ini.
9. Seluruh staf administrasi jurusan farmasi (Kak Ria dan Kak Erwin) dan staf analis laboratorium jurusan farmasi (Kak Tawan, Kak Fit, Kak Isti, dan Kak Fitri) yang telah membantu penulis selama masa perkuliahan.
10. Tim tugas akhirku Gilang Kurniawan dan Nurul Andini yang sudah berjuang bersama dan senantiasa menjadi partner yang bisa diandalkan bagi penulis dalam penelitian hingga sidang sarjana. Do'a yang tak terhingga untuk kebaikan dunia dan akhirat untukmu, temanku.
11. Sahabat-sahabat *support system*-ku dari "Majelis Ta'lim Al-Majnun" yakni Nahla Akila Fikria (dosen pembimbing ketiga yang setia menemani penulis), Nurul Andini, dan Gilang Kurniawan yang selalu memberikan



doa, semangat, canda, tawa, informasi, dan menjadi motivasiku untuk segera menyelesaikan misi ini agar impian-impian kita juga segera terealisasi. Semoga kita bisa menjadi para farmasis hebat di kemudian hari dan silaturahmi kita tetap terus terjalin.

12. Dita Fatimah Alzahra, teman diskusi dan belajar penulis selama masa perkuliahan serta pendengar yang baik.
13. Ananda Pratiwi, teman kos penulis yang amat baik dan sabar.
14. Tim staff ahli Pendidikan dan Profesi HKMF, dan seluruh anggota HKMF yang telah berjuang bersama memajukan HKMF.
15. Seluruh keluarga Farmasi UNSRI 2020 terima kasih untuk kebersamaan dan pelajaran hidup yang telah kita lewati selama 3,5 tahun ini. Semoga kita dipertemukan lagi nantinya dalam keadaan sukses
16. Kak Mega (kakak asuh), Kak Bunga, Kak Fima, Kak Arif, Kak Anjas yang menjadi tempat penulis bertanya dan memberikan banyak bantuan selama perkuliahan. Adik asuhku Mia yang selalu memberikan semangat.
17. Seluruh pihak yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai yang namanya tidak dapat disebut satu per satu.

Semoga Allah memberkahi dan membalas setiap kebaikan dari semua pihak yang telah memberikan bantuan. Penulis menyadari dalam penulisan skripsi ini masih banyak terdapat kekurangan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk perbaikan di masa yang akan datang. Semoga skripsi ini dapat memberikan banyak manfaat untuk kemajuan ilmu pengetahuan.

Inderalaya, 15 Januari 2024  
Penulis,



Deanova Insiratu  
NIM. 08061282025021

**Optimization and Characterization of Erythromycin Nanoemulsion with Varying Concentrations of Active Substance and Virgin Coconut Oil (VCO) Using Factorial Design Method**

**Deanova Insiratu  
08061282025021**

**ABSTRACT**

Erythromycin belongs to Biopharmaceutical Classification System (BCS) class 2, indicating limited solubility, which in turn results in restricted penetration and effectiveness. Incorporating erythromycin into a nanoemulsion delivery system can be a promising approach to overcome its limitations. This study aims to find the optimum formula for erythromycin nanoemulsion with variations in the concentration of the active substance and Virgin Coconut Oil (VCO) as the oil phase, using Design Expert software with a factorial design method  $2^2$ . Erythromycin nanoemulsion was created using a combination of high-energy process methods. The optimal formula was determined based on the highest desirability value with the best characterization results, including %EE (%Encapsulation Efficiency), %transmittance, viscosity, pH, density, and stability tests. System optimization results indicated that the optimum concentrations of erythromycin and VCO were 2% and 5%, respectively. Characterization of the optimum formula of erythromycin nanoemulsion resulted in a particle Size of  $143.833 \pm 3.083$  nm, a polydispersity index value of  $0.368 \pm 0.00$ , and a zeta potential of  $-16.05$  mV  $\pm 0.00$ . The optimum formula of erythromycin nanoemulsion also demonstrated good physical stability based on cycling and centrifugation test results, with no phase separation and significant pH changes. Based on the results obtained, the optimum formula of erythromycin nanoemulsion has good characterization and stability results in accordance with the literature.

**Keywords: Erythromycin, Nanoemulsion, Optimization, VCO, Factorial Design**

# **Optimasi dan Karakterisasi Nanoemulsi Eritromisin dengan Variasi Konsentrasi Zat Aktif dan *Virgin Coconut Oil* (VCO) Menggunakan Metode Desain Faktorial**

**Deanova Insiratu**

**08061282025021**

## **ABSTRAK**

Eritromisin termasuk ke dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas 2 dengan kelarutan terbatas, yang mengakibatkan penetrasi dan efektivitasnya menjadi terbatas. Dengan menginkorporasikan eritromisin ke dalam sistem penghantaran nanoemulsi dapat menjadi salah satu pendekatan yang menjanjikan dalam mengatasi keterbatasan eritromisin. Penelitian ini bertujuan untuk menemukan formula optimum nanoemulsi eritromisin dengan variasi konsentrasi zat aktif dan VCO sebagai fase minyak menggunakan piranti lunak *Design Expert* dengan metode desain faktorial  $2^2$ . Nanoemulsi eritromisin dibuat dengan kombinasi metode *high-energy process*. Formula optimum ditentukan berdasarkan *nilai desirability* tertinggi dengan hasil karakterisasi terbaik yang mencakup %EE (%Efisiensi Enkapsulasi), %transmitan, viskositas, pH, berat jenis, dan uji stabilitas. Hasil optimasi sistem menunjukkan konsentrasi optimum eritromisin dan VCO masing-masing merupakan 2% dan 5%. Karakterisasi formula optimum nanoemulsi eritromisin menghasilkan ukuran partikel  $143,833 \pm 3,083$  nm, nilai indeks polidispersitas sebesar  $0,368 \pm 0,00$ , dan zeta potensial  $-16,05$  mV  $\pm 0,00$ . Formula optimum nanoemulsi eritromisin juga menunjukkan stabilitas fisik yang baik berdasarkan hasil uji *cycling* dan sentrifugasi, dengan tidak terjadi pemisahan fase dan perubahan pH yang signifikan. Berdasarkan hasil yang diperoleh, formula optimum nanoemulsi eritromisin dinyatakan telah memiliki hasil karakterisasi dan stabilitas yang baik berdasarkan literatur.

**Kata Kunci: Eritromisin, Nanoemulsi, Optimasi, VCO, Desain Faktorial.**

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH .....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS .....	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR .....	vii
ABSTRACT.....	x
ABSTRAK .....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR GAMBAR .....	xv
DAFTAR TABEL.....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xix
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.4. Manfaat Penelitian .....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Eritromisin.....	5
2.1.1. Sifat Fisikokimia .....	6
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 .....	14
2.3.1. <i>Virgin Coconut Oil</i> (VCO).....	14
2.3.2. Tween 80 .....	15
2.3.3. Polietilen Glikol (PEG) 400 .....	16
2.3.4. Aquadest.....	17
2.4. Metode Pembuatan Nanoemulsi .....	17

2.4.1. <i>High-energy Processes</i> .....	17
2.4.2. <i>Low Energy Process</i> .....	22
2.5. Karakterisasi Sediaan Nanoemulsi.....	24
2.5.1. Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE).....	24
2.5.2. Persen transmittan (%transmittan) .....	25
2.5.3. Viskositas .....	26
2.5.4. Berat Jenis .....	27
2.5.5. Pengukuran pH.....	28
2.6. Uji Stabilitas Nanoemulsi .....	28
2.7. Desain Faktorial .....	29
2.8. Ukuran Droplet, PDI, Zeta Potensial .....	30
<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN</b> .....	<b>34</b>
3.1. Waktu dan Tempat Penelitian .....	34
3.2. Alat dan Bahan.....	34
3.2.1. Alat.....	34
3.2.2. Bahan .....	34
3.3. Rancangan Formula .....	35
3.4. Preparasi Bahan.....	35
3.4.1. Preparasi Fase Minyak .....	35
3.4.2. Preparasi Fase Air .....	36
3.5. Pembuatan Nanoemulsi.....	36
3.6. Karakterisasi Sediaan Nanoemulsi.....	37
3.6.1. Uji Organoleptis .....	37
3.6.2. Purifikasi dan Penentuan Persen Enkapsulasi (%EE).....	37
3.6.3. Penentuan Persen transmittan.....	38
3.6.4. Pengukuran Viskositas .....	38
3.6.5. Pengukuran Bobot Jenis .....	39
3.6.6. Pengukuran pH.....	39
3.7. Uji Stabilitas.....	39
3.7.1. Cycling Test .....	39
3.7.2. Uji Sentrifugasi .....	40
3.8. Penentuan Formula Optimum .....	40
3.9. Karakteristik Formula Optimum Nanoemulsi.....	40
3.10. Analisis Data .....	41
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN</b> .....	<b>42</b>
4.1 Karakterisasi dan Pengujian Stabilitas Nanoemulsi Eritromisin ...	42

4.1.1. Hasil Karakterisasi Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE).....	51
4.1.2. Hasil Karakterisasi Penentuan Persen Transmitan (% Transmitan).....	60
4.1.3. Hasil Karakterisasi Pengukuran Viskositas .....	68
4.1.4. Hasil Karakterisasi Pengukuran Berat Jenis (Densitas) .....	73
4.1.5. Hasil Karakterisasi Pengukuran Nilai pH Nanoemulsi.....	78
4.1.6. Hasil Pengujian Stabilitas Cycling Test dan Uji Sentrifugasi	84
4.2. Penentuan Formula Optimum .....	93
4.3. Karakterisasi Formula Optimum.....	94
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN</b> .....	<b>98</b>
5.1. Kesimpulan .....	98
5.2. Saran.....	99
DAFTAR PUSTAKA .....	100
LAMPIRAN.....	102
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	102

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur Eritromisin.....	6
Gambar 2. Droplet Nanoemulsi .....	10
Gambar 3. Diagram Fase <i>Pseudoternary</i> Tween 80 dan PEG 400.....	14
Gambar 4. Struktur Tween 80.....	15
Gambar 5. Struktur PEG 400 .....	16
Gambar 6. Struktur Aquadest.....	17
Gambar 7. Metode <i>High-Energy Methods</i> .....	18
Gambar 8. Teknik <i>High-Pressure Homogenization</i> .....	19
Gambar 9. Teknik Ultrasonikator .....	20
Gambar 10. Teknik Mikrofluidisasi .....	21
Gambar 11. <i>High-shear mixer</i> .....	22
Gambar 12. <i>Low-energy methods</i> .....	23
Gambar 13. Prinsip kerja spektrofotometer UV-Vis.....	26
Gambar 14. Viskometer Cup and Bob .....	27
Gambar 15. Prinsip kerja DLS .....	31
Gambar 16. Hasil Nanoemulsi Eritromisin.....	42
Gambar 17. (a) Pencampuran dengan Magnetic Strirrer, (b) Pengecilan Ukuran Droplet dengan Ultraturrax, (c) Pengecilan Ukuran Droplet dengan Sonicator Bath .....	46
Gambar 18. Struktur Nanoemulsi .....	47
Gambar 19. Mekanisme Penetrasi Nanoemulsi .....	49
Gambar 20. Panjang Gelombang Serapan Maksimum Eritromisin.....	53

Gambar 21. Kurva <i>Predicted vs Actual response</i> %EE .....	57
Gambar 22. (a) Kurva <i>Normal Plot</i> , (b) Grafik <i>Pareto Chart</i> %EE .....	58
Gambar 23. (a) Kurva <i>Interaction</i> , (b) Grafik <i>3D Surface</i> %EE .....	59
Gambar 24. Kurva <i>Predicted vs Actual response</i> %Transmitan .....	64
Gambar 25. (a) Kurva <i>Normal Plot</i> , (b) Grafik <i>Pareto Chart</i> %Transmitan .....	65
Gambar 26. (a) Kurva <i>Interaction</i> , (b) Grafik <i>3D Surface</i> %Transmitan .....	66
Gambar 27. Kurva <i>Predicted vs Actual response</i> Viskositas .....	71
Gambar 28. (a) Kurva <i>Normal Plot</i> , (b) Grafik <i>Pareto Chart</i> Viskositas .....	71
Gambar 29. (a) Kurva <i>Interaction</i> , (b) Grafik <i>3D Surface</i> Viskositas .....	72
Gambar 30. Kurva <i>Predicted vs Actual response</i> Berat Jenis .....	75
Gambar 31. (a) Kurva <i>Normal Plot</i> , (b) Grafik <i>Pareto Chart</i> Berat Jenis .....	76
Gambar 32. (a) Kurva <i>Interaction</i> , (b) Grafik <i>3D Surface</i> Berat Jenis .....	77
Gambar 33. Kurva <i>Predicted vs Actual response</i> pH .....	81
Gambar 34. (a) Kurva <i>Normal Plot</i> , (b) Grafik <i>Pareto Chart</i> pH .....	81
Gambar 35. (a) Kurva <i>Interaction</i> , (b) Grafik <i>3D Surface</i> pH .....	82
Gambar 36. Siklus <i>Cycling Test</i> ke-6 (Terakhir) .....	85
Gambar 37. Proses Ketidakstabilan Emulsi .....	86
Gambar 38. Hasil Uji pH <i>Cycling Test</i> .....	87
Gambar 39. Kurva <i>Predicted vs Actual response</i> Perubahan pH .....	90
Gambar 40. (a) Kurva <i>Normal Plot</i> , (b) Grafik <i>Pareto Chart</i> Perubahan pH .....	90
Gambar 41. (a) Kurva <i>Interaction</i> , (b) Grafik <i>3D Surface</i> Perubahan pH .....	91
Gambar 42. Hasil Uji Sentrifugasi .....	93



## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Rentang Nilai PDI .....	32
Tabel 2. Rentang Nilai Zeta Potensial dan Tingkat Stabilitas Nanopartikel.....	33
Tabel 3. Formula Nanoemulsi Eritromisin .....	35
Tabel 4. Hasil Uji Organoleptis Nanoemulsi Eritromisin.....	49
Tabel 5. Hasil Karakterisasi Penentuan %EE Nanoemulsi Eritromisin.....	51
Tabel 6. Analisis Respons %EE dengan Optimasi Desain Faktorial.....	55
Tabel 7. Analisis Model Menggunakan ANOVA pada Hasil %EE.....	60
Tabel 8. Persamaan Regresi %EE.....	60
Tabel 9. Hasil Karakterisasi Penentuan %Transmitan Nanoemulsi Eritromisin ..	60
Tabel 10. Analisis Respons % Transmitan dengan Optimasi Desain Faktorial....	63
Tabel 11. Analisis Model Menggunakan ANOVA pada Hasil %Transmitan .....	67
Tabel 12. Persamaan Regresi %Transmitan.....	68
Tabel 13. Hasil Karakterisasi Pengukuran Viskositas Nanoemulsi Eritromisin...	68
Tabel 14. Analisis Respons Viskositas dengan Optimasi Desain Faktorial.....	70
Tabel 15. Analisis Model Menggunakan ANOVA pada Hasil Viskositas .....	72
Tabel 16. Persamaan Regresi Viskositas .....	73
Tabel 17. Hasil Karakterisasi Pengukuran Berat Jenis Nanoemulsi Eritromisin...	73
Tabel 18. Analisis Respons Berat Jenis dengan Optimasi Desain Faktorial.....	74
Tabel 19. Analisis Model Menggunakan ANOVA pada Hasil Pengukuran Berat Jenis.....	77
Tabel 20. Persamaan Regresi Berat Jenis .....	77
Tabel 21. Hasil Karakterisasi Pengukuran pH Nanoemulsi Eritromisin.....	78

Tabel 22. Analisis Respons pH dengan Optimasi Desain Faktorial .....	80
Tabel 23. Analisis Model Menggunakan ANOVA pada Hasil Pengukuran pH...	82
Tabel 24. Persamaan Regresi pH .....	83
Tabel 25. Hasil Organoleptis Cycling Test .....	84
Tabel 26. Analisis Respons Perubahan pH dengan Optimasi Desain Faktorial ...	89
Tabel 27. Analisis Model Menggunakan ANOVA pada Perubahan pH .....	91
Tabel 28. Persamaan Regresi Perubahan pH .....	91
Tabel 29. Peringkat Pengaruh Variasi Konsentrasi Eritromisin dan VCO terhadap Respons .....	94
Tabel 30. Hasil Karakterisasi Formula Optimum Nanoemulsi Eritromisin.....	94

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Skema Kerja Umum .....	102
Lampiran 2. Skema Pembuatan Nanoemulsi Eritromisin .....	103
Lampiran 3. <i>Certificate of Analysis</i> (CoA) Eritromisin .....	104
Lampiran 4. Nanoemulsi Eritromisin.....	105
Lampiran 5. Perhitungan Bahan Preparasi Nanoemulsi Eritromisin .....	106
Lampiran 6. Penentuan Kurva Baku Eritromisin.....	107
Lampiran 7. Perhitungan Efisiensi Penjerapan Nanoemulsi Eritromisin.....	108
Lampiran 8. Persen Transmitan Nanoemulsi Eritromisin.....	109
Lampiran 9. Perhitungan Viskositas Nanoemulsi Eritromisin.....	110
Lampiran 10. Pengamatan dan Perhitungan Berat Jenis Nanoemulsi.....	111
Lampiran 11. Pengamatan pH Selama Uji <i>Cycling</i> .....	112
Lampiran 12. Penentuan Formula Optimum dan Karakterisasi Formula Optimum ( <i>Size</i> , PDI, dan Zeta Potensial).....	113

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Infeksi kulit masih menjadi permasalahan kesehatan yang sering ditemukan di negara berkembang termasuk Indonesia. Infeksi kulit sering menimbulkan rasa ketidaknyamanan pada penderita dan umumnya juga disebabkan oleh bakteri seperti *Staphylococcus aureus*. Beberapa penyakit infeksi kulit yang dapat disebabkan oleh *Staphylococcus aureus* adalah jerawat, furunkel (bisul), impetigo, dan selulitis (Kobayashi *et al*, 2015). Infeksi kulit dapat terjadi ketika bakteri masuk ke dalam folikel rambut atau kelenjar sebaceous dan menyebabkan peradangan. Kelenjar sebaceous dan folikel rambut terletak di lapisan dermis sehingga memerlukan kemampuan penetrasi obat yang lebih baik untuk mencapai sel target di dalam lapisan tersebut (Paiva-Santos *et al.*, 2021).

Eritromisin merupakan senyawa antibiotik golongan makrolida yang sering digunakan dalam pengobatan infeksi *Staphylococcus aureus* serta galur resisten dan menjadi lini pertama pengobatan jerawat derajat ringan hingga sedang (Mardiyanto *et al*, 2022; Zmuda *et al*, 2024). Namun, eritromisin memiliki kelarutan terbatas (karena tergolong *Biopharmaceutical Classification System* kelas 2) dan tidak stabil dalam kondisi asam. Kondisi ini berdampak negatif terhadap laju penetrasi obat dan efikasi eritromisin. Kelarutan eritromisin yang terbatas menjadi kendala dalam mencapai penetrasi yang optimal dan pelepasan obat yang baik ke dalam jaringan kulit (Mumuni *et al*, 2019).

Eritromisin di Indonesia saat ini hanya tersedia dalam bentuk sediaan konvensional saja. Sediaan konvensional eritromisin memiliki kesulitan dalam melewati stratum korneum dan mencapai tempat target yang menyebabkan konsentrasi efektif obat dapat menurun dalam jangka waktu tertentu. Selain itu, tantangan eritromisin dalam menghadapi *S. aureus* melibatkan karakteristik khususnya, seperti kemampuan membentuk biofilm yang menyulitkan penetrasi obat dan mudah mengalami resistensi yang mengakibatkan bakteri menjadi kurang rentan terhadap pengaruh obat. Oleh karena itu, pengembangan sistem penghantaran eritromisin menjadi esensial untuk mengatasi hambatan-hambatan tersebut (Zhou *et al*, 2018).

Penggunaan nanoemulsi telah terbukti berhasil sebagai sistem penghantaran ideal untuk berbagai jenis senyawa antibiotik (Lonappan *et al*, 2018). Selain itu, nanoemulsi lebih stabil secara kimia dan selama penyimpanan, minim biaya produksi, dan kapasitas muatan obat lebih besar dibandingkan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) dan liposom (Lonappan *et al*, 2018). Nanoemulsi merupakan alternatif yang efektif untuk meningkatkan penetrasi dan efikasi obat yang sukar larut seperti eritromisin, membuat obat lebih tertarget, serta meminimalkan efek samping seperti resistensi dan reaksi alergi. Dengan ukuran *droplet* yang kecil, obat lebih mudah melewati membran sel ataupun barrier biologis lainnya (Keleb *et al*, 2015). Nursal *et al* (2020) memperoleh ukuran *droplet* 170-180 nm dan indeks polidispersitas dibawah 0,5 menggunakan VCO 5-10%, tween 80, dan PEG 400. Tween 80 dan PEG 400 dipilih sebagai surfaktan dan kosurfaktan karena keduanya umum digunakan, aman, mudah bercampur, efektif dalam rentang pH yang lebar, dan stabil untuk emulsi M/A (Keleb *et al*, 2015).

Zat aktif dan fase minyak merupakan komponen penting di dalam pembuatan nanoemulsi selain surfaktan dan kosurfaktan. Variasi konsentrasi zat aktif dan jenis minyak yang digunakan juga dapat mempengaruhi karakteristik dan stabilitas nanoemulsi yang dihasilkan. Studi Mardiyanto *et al* (2022) menunjukkan variasi konsentrasi eritromisin dalam SLN berpengaruh terhadap kelarutan, stabilitas, dan efisiensi enkapsulasi. Penelitian Tran *et al* (2017) juga menunjukkan variasi konsentrasi eritromisin dalam nanoemulsi oral berpengaruh signifikan terhadap stabilitas eritromisin dalam media asam dan dalam menghambat *H. pylori* strain CCUG 38772 yang resisten terhadap eritromisin.

Berbagai penelitian menunjukkan *Virgin Coconut Oil* (VCO) memiliki karakteristik dan stabilitas fisik yang lebih unggul dari jenis minyak lain. VCO tidak mudah berbau tengik, tidak mudah teroksidasi, dan mampu melarutkan zat aktif yang hidrofob seperti eritromisin. Kandungan asam lemak rantai medium dalam VCO dapat meningkatkan stabilitas dan penetrasi nanoemulsi, sementara sifat antimikroba dan antioksidan VCO memberikan manfaat tambahan dalam pengembangan sistem penghantaran obat. (Rangana & Indira, 2023).

Berdasarkan uraian di atas, maka nanoemulsi dikembangkan melalui optimasi dengan metode desain faktorial dengan dua faktor yaitu VCO sebagai fase minyak pada konsentrasi 5-10% dan eritromisin sejumlah 1-2 % sehingga didapatkan empat formula dan kemudian dilakukan optimasi dan karakterisasi sediaan nanoemulsi eritromisin (Suciati & Satrialdi, 2014; Martien *et al.*, 2012). Formula optimum nanoemulsi dikarakterisasi ukuran dan distribusi *droplet*, serta zeta potensial dengan alat *Particle Size Analyzer* (PSA) (Musmade *et al*, 2013).

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas dirumuskan masalah dalam penelitian ini, yaitu:

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi zat aktif eritromisin dan VCO sebagai fase minyak terhadap karakteristik dan stabilitas nanoemulsi eritromisin?
2. Berapa konsentrasi optimum zat aktif eritromisin dan VCO untuk menghasilkan nanoemulsi eritromisin dengan formula optimum?
3. Bagaimana hasil karakterisasi diameter *droplet*, *polydispersity index* (PDI), dan zeta potensial dari formula optimum nanoemulsi eritromisin?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan sebagai berikut:

1. Mengetahui pengaruh variasi konsentrasi zat aktif eritromisin dan VCO sebagai fase minyak terhadap karakteristik dan stabilitas nanoemulsi eritromisin.
2. Mengetahui konsentrasi optimum zat aktif eritromisin dan VCO untuk menghasilkan nanoemulsi eritromisin dengan formula optimum.
3. Mengetahui hasil karakterisasi diameter *droplet*, *polydispersity index* (PDI), dan zeta potensial dari formula optimum nanoemulsi eritromisin.

## 1.4 Manfaat Penelitian

Hasil formulasi dapat dijadikan acuan dalam preparasi nanoemulsi eritromisin dengan hasil karakterisasi yang lebih baik. Penelitian ini juga diharapkan dapat digunakan sebagai dasar ilmiah untuk produksi sediaan topikal dengan sistem penghantaran nanoemulsi yang dapat menghambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus* pada penelitian selanjutnya.

## DAFTAR PUSTAKA

- Alhamdany, A. T., 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.
- Abllah, Zurainie & Shahdan, Intan. 2018, Virgin Coconut Oil and Its Antimicrobial Properties against Pathogenic Microorganisms: A Review. *Journal of Research in Health Sciences*, **8**, 192-199.
- Apriani, E.F., Miksusanti, M. & Fransiska, N. 2022, Formulation and optimization peel-off gel mask with polyvinyl alcohol and gelatin based using factorial design from banana peel flour (*Musa paradisiaca* L) as antioxidant. *Indonesian Journal of Pharmacy*, **33 (2)**: 261268.
- Arianto, A., & Cindy, C. 2019, Preparation and evaluation of sunflower oil nanoemulsion as a sunscreen, *Macedonian Journal of Medical Sciences*, **7 (22)**:3757–3761.
- Bhadra, S., Prajapati, A.B., Bhadra, D. 2016, Development of pH sensitive polymeric nanoparticles of erythromycin stearate. *J Pharm Bioallied Sci*, **8 (2)**:135-40.
- Bernardi, D. S., Pereira, T. A., Maciel, N. R., Bortoloto, J., Viera, G. S., Oliveira, G. C., & Rocha-Filho, P. A. 2011, Formation and stability of oil-in-water nanoemulsions containing rice bran oil: In vitro and in vivo assessments. *Journal of Nanobiotechnology*, **9 (44)**: 1-9.
- Bolton, S. & C. Bon. 2004, *Pharmaceutical Statistics: Practical and Clinical Applications*, 4<sup>th</sup> ed, Marcel Dekker, New York, Amerika Serikat.
- 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*, **2013 (197398)**:1-12.
- Chen, Y.S., Chiu, Y.H., Li, Y.S., Lin, E.Y., Hsieh, D.K., Lee, C.H., Huang, M.H., Chuang, H.M., Lin, S.Z., Harn, H.J. & Chiou, T.W. 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. *Int. J. Nanomedicine*, **14 (1)**: 3601-3613.
- Choi, S. J., & McClements, D. J. 2020, Nanoemulsions as delivery systems for lipophilic nutraceuticals: strategies for improving their formulation, stability, functionality and bioavailability, *Food science and biotechnology*, **29(2)**: 149–168.
- Chuacharoen, T., Prasongsuk, S. & Sabliov, C.M. 2019, Effect of Surfactant Concentrations on Physicochemical Properties and Functionality of Curcumin Nanoemulsions under Conditions Relevant to Commercial Utilization, *Molecules*, **24 (2744)**: 1-12.
- Chuo, S. C., Setapar, S.H.M. 2022, *15 - Application of nanoemulsion in cosmetics, Nanotechnology for the Preparation of Cosmetics Using Plant-Based Extracts, Micro and Nano Technologies*, pp 355-371, Elsevier,



- Kuala Lumpur, Malaysia, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822967-5.00001-1>.
- Çinar, K. 2017, A Review on Nanoemulsions: Preparation Methods and Stability. *Trakya University Journal of Engineering Sciences*, **18 (1)**:73–83.
- Costa, J. A., Lucas, E. F., Queiros, Y. G. C., Mansur, C. R. E. 2012, Evaluation Of Nanoemulsions In The Cleaning Of Polymeric Resins, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, **415 (2012)**: 112-118.
- De Caro, C., Claudia, H. 2015, *UV/VIS Spectrophotometry - Fundamentals and Applications*, Mettler-Toledo Publicatio, Leiden.
- Diba, R. F., S. Yasni, & S. Yuliani. 2014, Nanoemusification of Spontaneous Black Cumin Extract and Characteristics of Encapsulation Products, *J. Teknol and Food Industry*, **25(2)**:134- 139.
- Ding,Z.,Yueyao, j., Xianhong, L.2018, *Chapter 12 - Nanoemulsions-Based Drug Delivery for Brain Tumors, Nanotechnology-Based Targeted Drug Delivery Systems for Brain Tumors*, Academic Press,Pages 327-358,<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812218-1.00012-9>.
- Dhawan, B., Aggarwal, G., & Harikumar, S. 2014, Enhanced transdermal permeability of piroxicam through novel nanoemulgel formulation, *International journal of pharmaceutical investigation*, **4 (2)**: 65–76.
- Dhiman, N., Awasthi, R., Sharma, B., Kharkwal, H., & Kulkarni, G. T. 2021, Lipid Nanoparticles as Carriers for Bioactive Delivery, *Frontiers in chemistry*, **9 (580118)**: 1-19.
- Ebeshi B.U., Onanuga A., & Oruye P.I 2013, Spectrophotometric and Bioassay Methods for The Estimation of Erythromycin Formulation, *International Journal of Bioassays*, **2 (5)**:762-768.
- Eke, O.U., Igwilo, C.O., Ugoeze, K.C., Adikwu, M.U. 2017, Formulation and Evaluation of Erythromycin Stearate Soy Lecithin Nanoemulsion, *AASCIT Journal of Nanoscience*, **3 (5)**: 24-34.
- El-Laithy, H. M., Shoukry, O., & Mahran, L. G. 2011, Novel sugar esters proniosomes for transdermal delivery of vinpocetine: Preclinical and clinical studies. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **77 (1)**: 43–55.
- Fadhila, Mazaya., Mun'im, Abdul., Jufri, Mahdi. 2019, A Preparation, Characterization, And In Vitro Skin Penetration Of Morus Alba Root Extract Nanoemulsion, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, **12 (8)**: 292-296.
- Fiese, E. F., & Steffen, S. H. 1990, Comparison of the acid stability of azithromycin and erythromycin A. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, **25 (1)**: 39–47.

- Gadhawe, A.D. 2002, Nanoemulsions: Formulation, Stability, and Applications, *IJRSAT*, **2 (3)**: 38-43.
- 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.
- Gauthier, G., & Capron, I. 2021, Pickering nanoemulsions: An overview of manufacturing processes, formulations, and applications. *JCIS Open* 4, 100036. Tersedia pada <https://doi.org/10.1016/j.jciso.2021.100036>. Diakses pada 16 Maret 2023.
- Gazolu-Rusanova, D., Ilieva, L., & Nedyalkova, M. 2020, Food grade nanoemulsions preparation by rotor-stator homogenization. *Food Hydrocolloids*, 101, 105579.
- Gomez-Curet, I. 2012, *Nanoparticle Fabrication and Characterization for Biomedical Research Applications*, Thermo Scientific Nanodrop Product, New York, Amerika Serikat.
- 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. *Drug Delivery*, **29 (1)**: 600–612.
- Gupta, S., Chavhan, S., Sawant, K.K. 2011, Self Nanoemulsifying Drug Delivery System for Adefovir Dipivoxil: Design, Characterization, In Vitro and Ex Vevo Evaluation, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, **392 (1)**: 145-155.
- Gupta, A., Eral, H.B., Hatton, T.A., Doyle, P.S., 2016, Nanoemulsions: Formation, Properties and Applications, *Royal Society Of Chemistry*, **1 (1)**: 1-16.
- Gundloori, R.V.N., Amarnath, S., Naresh, K. 2019, *Chapter 19 - Nanobased Intravenous and Transdermal Drug Delivery Systems, In Micro and Nano Technologies, Applications of Targeted Nano Drugs and Delivery Systems*, Elsevier, Pages 551-594, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814029-1.00019-3>.
- Gurpreet, K., & Singh, S., K. 2018, Review of Nanoemulsion Formulation and Characterization Technique, *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **80 (5)**: 781-789.
- Guzman E, Fernandez-Rock L, Rossi L, Bouvier M, Ortega F, Rubio RG. 2021, Nanoemulsions for the Encapsulation of Hydrophobic Actives. *Cosmetics*, **8 (2)**:45.
- Handayani, F., Nugroho, B., Zahliyatul, M.S. 2018, Optimization of low energy nanoemulsion of Grape seed oil formulation using D-Optimal Mixture Design (DMD), *Jurnal Ilmiah Farmasi*, **14 (1)**:17-34.

- Ho, C.J., Lin, Kun-Hung, Rashidi, S., Toghraie, D., & Yan, Wei-Mon. 2020, Experimental Study on Thermophysical Properties of Water-Based Nanoemulsion of N-Eicosane PCM, *Journal of Molecular Liquids*, **321 (114760)**: 1-11.
- Hudiyanti, D., Al Khafiz, M. F., Anam, K., Siahaan, P., & Christa, S. M. 2022, In Vitro Evaluation of Curcumin Encapsulation in Gum Arabic Dispersions under Different Environments, *Molecules (Basel, Switzerland)*, **27 (12)**: 3855.
- Ishii, Toshihiro. 2018, *Nanoparticle Technology Handbook*, 3th Edition, Elsevier. Japan.
- Jafari, Mahboubeh & He, Yinghe & Bhandari, Bhesh. 2007, Optimization of nano-emulsions production by microfluidization, *European Food Research and Technology*, **225 (2007)**: 733-741.
- Jaiswal, M., Dudhe, R., & Sharma, P. K. 2015, Nanoemulsion: An Advanced Mode of Drug Delivery System. *Biotech*, **5 (2)**: 123–127.
- Jasmina, H., Džana, O., Alisa, E., Edina, V., & Ognjenka, R. 2017, Preparation Of Nanoemulsions By High-Energy And Lowenergy Emulsification Methods, *IFMBE Proceedings 16-18 Maret 2017*, Medical and Biological Engineering, Singapura.
- 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.
- 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.
- Kobayashi, S. D., Malachowa, N., & Deleo, F. R. 2015, Pathogenesis of Staphylococcus aureus abscesses, *American Journal of Pathology*, **185 (6)**: 1518–1527.
- Kothari, C. R. 2004, *Research Methodology: Methods and Techniques*, New Age International (P) Ltd. About Adi Susilo Jahja, New Delhi, India.
- Kotta,S., Khan, A.W., Ansari, S. H., Sharma, R.K., Ali, J. 2015, Formulation of nanoemulsion: a comparison between phase inversion composition method and *High-Pressure Homogenization* method, *Drug Delivery*, **22 (4)**: 455-466.

- Krstić, M., Đorđe, M., Jelena, Đ., Svetlana, I. 2018, *Chapter 12 - Self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) and self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS) as lipid nanocarriers for improving dissolution rate and bioavailability of poorly soluble drugs, Lipid Nanocarriers for Drug Targeting*, William Andrew Publishing, Pages 473-508, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813687-4.00012-8>.
- 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)**: 225–23.
- Kusumawardani, G. U. S. T. I., Dyahariesti, N., & Resti Erwiyani, 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
- Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.K. 1994, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Third Edition, Varghese Publishing House, Philadelphia, USA.
- 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.
- Liang, Q., Zhou, C., Rehman, A., Qayum, A., Liu, Y., Ren, X. 2023, Improvement of Physicochemical Properties, Microstructure and Stability of Lotus Root Starch/Xanthan Gum Stabilized Emulsion by Multi-frequency Power Ultrasound, *Ultrasonics Sonochemistry*, **101 (106687)**: 1-12.
- Listyorini, N.M.D., Wijayanti, N.L.P.D., Astuti, K.W. 2018, Optimasi Pembuatan Nanoemulsi Virgin Coconut Oil, *Jurnal Kimia*, **12 (1)**:8-12.
- Lonappan, D., Krishnakumar, K., & Dineshkumar, B. 2018, Nanoemulsion In Pharmaceuticals, *Am. J. PharmTech Res*, **8 (2)**:1-14.
- Lu, Yingnian., Wu, Kefeng., Li, li., He, Yuhui., Cui, L., Liang, N., Mu, B. 2013, Characterization and Evaluation of An Oral Microemulsion Containing Theantitumor Diterpenoid Compound ent- I lalpha-hydroxy-15-oxo-kaur-16- en-19oic-acid, *Int. J. Nanomedicine*, **8 (2013)**:1879-1886.
- Maha, H.L., Kasmirul, R.S., & M. Masfria. 2018, Formulation and evaluation of miconazole nitrate nanoemulsion and cream, *Asian J Pharm Clin Res*, **11(3)**: 319-321.
- 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 Meas. Sci. Au.*, **3 (1)**: 45-52.

- 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', Departemen Of Pharmacy, Faculty Of Science, Saarland University, Saarbruecken, Germany.
- Marques *et al.* 2018, Development and Characterization of a Nanoemulsion Containing Propranolol for Topical Delivery. *International Journal of Nanomedicine*. **13 (1)**: 2827-2837.
- Martin, A., Bustamante, P. and Chun, A.H.C., 1993, *Physical Pharmacy*, Fourth Edition, 331-336, Lea & Febiger, Philadelphia, London.
- Martien, R., Adhyatmika, Farida, V., Irianto, I.D.K. & Sari, P.D. 2012, Technology Developments Nanoparticles as Drug Delivery Systems, *Majalah Farmaseutik*, **8 (1)**:133 – 139.
- 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.
- McClements, D.J., Jiajia, R. 2011, Food-Grade Nanoemulsions: Formulation, Fabrication, Properties, Performance, Biological Fate, and Potential Toxicity, *Crit Rev Food Sci Nutr*, **51 (4)**:285-330.
- Miksusanti, Elsa, A.P., Azzahra, H.B.B. 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
- MIMS. 2014, Macrolides Eye Anti-Infectives & Antiseptics Acne Treatment Preparations, Tersedia pada <http://www.mims.com/INDONESIA/Home/GatewaySubscription/?generic=erythromycin>, Diakses pada 16 Maret 2023.
- Moffat, A.C., M.D. Osselton, B. Widdop, 2004, Clarkes Analysis Of Drug And Poisons, 3rd Edition, Pharmaceutical Press, London, Electronic Version.
- Mohanraj, V.J. & Chen, Y. 2006, Nanoparticles-A review, *Trop J Pharm*, **5 (1)**:561-573.
- Mu'awanah, I.A.U., Bambang, S., Akhmad, S. 2014, Pengaruh Konsentrasi Virgin Coconut Oil (VCO) Terhadap Stabilitas Emulsi Kosmetik dan Nilai Sun Protection Factor (SPF), *Berkala MIPA*, **24 (1)**: 1-11.

- 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 against U-343 Mga human neuronal glioblastoma cells*, Manipal College of Pharmaceutical Science, Jaipur, India.
- 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.
- Nirmalayanti, N. 2021, Skrining Berbagai Jenis Surfaktan dan Kosurfaktan Sebagai Dasar Pemilihan Formulasi Nanoemulsi, *Jayapangus Press: Jurnal Ilmu Multidisiplin*, **1 (3)**:158-166.
- Novia, S.F., Vita, P., Hovivah, H., Hermawan, D.A., Bambang, P., Nanang, M., Yoshii, H. 2023, Optimization of the Stability of Nano-emulsion Medium Chain Triglycerides (MCT) using  $\alpha$ -Cyclodextrin, *agriTECH*, **43 (3)**: 251-258.
- Nursal,F.K., Yeyet, C.S., Tri, S., Rahmana, E.K. 2020, Optimization of Sodium Ascorbyl Phosphate Nanoemulsion by Design of Experiment Approach (Box Behnken Methods), *JFSK (Jurnal Sains Farmasi & Klinis)*, **6 (3)**: 228-236.
- Patel HC, Parmar G, Seth AK, Patel JD, Patel SR. 2013, Formulation and Evaluation of o/w Nanoemulsion of Ketoconazole, *Int J Pharm Sci.*, **4 (4)**:338–51.
- Pathak, M. 2017, *Chapter 5 - Nanoemulsions and Their Stability for Enhancing Functional Properties of Food Ingredients*, Editor(s): Alexandra Elena Oprea, Alexandru Mihai Grumezescu, Nanotechnology Applications in Food, Academic Press, Pages 87-106, ISBN 9780128119426, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811942-6.00005-4>.
- Pius, Ukoha & Nwanisobi, Gloria. 2016, *Spectrophotometric Determination of Erythromycin Using Charge Transfer Complexation*, 8. 59-66.
- Platon, V. M., Dragoi, B., & Marin, L. 2022, Erythromycin Formulations—A Journey to Advanced Drug Delivery. *Pharmaceutics*, **14 (10)**: 2180.
- Popov, I., Weatherbee, A.S. & Vitkin, I.A. 2014, Dynamic Light Scattering Arising from Flowing Brownian Particles: Analytical Model in Optical Coherence Tomography Conditions, *J Biomed Opt*, **19 (12)**:25 – 34.

- Pratiwi, L., Fudholi, A., Martien, R., & Pramono, S. 2018, Physical and Chemical Stability Test of SNEDDS (Self-nanoemulsifying Drug Delivery System) and Nanoemulsion Ethyl Acetate Fraction of *Garcinia mangostana* L., *Traditional Medicine Journal*, **23** (2): 84–90.
- Rangana, W.M.D., & Indira, W. 2023, Comparison of physicochemical characteristics of virgin coconut oils from traditional and hybrid coconut varieties, *Journal of Agriculture and Food Research*, **12** (100554): 1-7.
- Rezaei, A., Abdollahi, H., Derikvand, Z., & Sarapardeh, A.H., Mosavi, A., Nabipour, N. 2020,. Insights into the Effects of Pore Size Distribution on the Flowing Behavior of Carbonate Rocks: Linking a Nano-Based Enhanced Oil Recovery Method to Rock Typing, *Nanomaterials*, **10** (972):1-22.
- Roberts, D.J. 2014, *Erythromycin: Reference Module in Biomedical Sciences*, Encyclopedia of Toxicology (Third Edition), 453-458, Elsevier, London.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J. & Quinn, M.E. 2009, *Handbook of pharmaceutical excipients*, 6<sup>th</sup> Ed, Pharmaceutical Press, London.
- Sadeq, Z. A. 2020, Review on nanoemulsion: Preparation and evaluation. *International Journal of Drug Delivery Technology*, **10** (1): 187–189.
- Sandhya, M., D. Ramasamy, K. Sudhakar, K. Kadirgama, W.S.W. Harun, 2021, Ultrasonication an intensifying tool for preparation of stable nanofluids and study the time influence on distinct properties of graphene nanofluids – A systematic overview, *Ultrasonics Sonochemistry*, **73** (105479): 1-16.
- Salvia-Trujillo L, Martin-Belloso O, McClements DJ. 2016. Excipient nanoemulsions for improving oral bioavailability of bioactives. *Nanomaterials (Basel)*, 6: 17.
- Schreiner T.B., Santamaria-Echart A., Ribeiro, A., Peres, A.M., Dias, M.M., Pinho, S.P., Barreiro, M.F. 2020, Formulation and Optimization of Nanoemulsions Using the Natural Surfactant Saponin from Quillaja Bark, *Molecules*, **25** (7):1538.
- Paiva-Santos, A.C., Filipa, M., Sara, C.C., Kiran, D.P., Diana, P., Raquel, C., André, RTSA., Célia, C., Selmo, P., Francisco, V. 2021, Nanotechnology-based formulations toward the improved topical delivery of anti-acne active ingredients, *Expert Opinion on Drug Delivery*, **18** (10): 1435-1454.
- 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.

- Setiabudy, R., Syarif, A, Ascorbat, P., Stuningtyas, A., Setiawati, A., Muchtar, H., 2007, *Farmakologi dan Terapi*, Edisi 5, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Shabrina, A., Icha, S.M.K. 2022, Physical Stability of Sea Buckthorn Oil Nanoemulsion with Tween 80 Variations, *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, **1 (1)**: 14-21.
- Singh, B.S., Kapil R, Ahuja N. 2008, Systematic Optimisation of Drug Delivery Systems: An Insight, *Pharm Rev*, **7**:146–186.
- 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 (2017)**: 28–49.
- Sipahelut, Sophia & Sri, Rejeki. 2023, Physical and Sensory Characteristics of Virgin Coconut Oil with Ginger Addition, *J. Sains dan Teknologi Pangan*, **6 (4)**: 4220-4232.
- 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.
- 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.
- Tekin, Z.H., Esra, A., Salih,K.,Omer,S.T. 2020, Rapid determination of emulsion stability by rheology-based thermal loop test, *LWT*, **12 (109037)**:1-7.
- 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.
- Vinothini,K. Mariappan, R. 2019, *Chapter 9 - Mechanism for the Nano-Based Drug Delivery System*, In *Micro and Nano Technologies, Characterization and Biology of Nanomaterials for Drug Delivery*, Elsevier, Pages 219-263, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814031-4.00009-X>.
- Wahyuningsih, I., dan W. Putranti, 2015, Optimization of Tween 80 and Polyethylen Glycol 400 For Black Cumin Seed Oil In Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Formula, *Pharmacy*, **12 (2)**: 223- 241.



- Widyastuti, Alvira Intan, and Dwi Saryanti. 2023, Formulation and Evaluation of Nanoemulsion of Garlic (*Allium Sativum* L.) Extract, *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, **5 (2)**:178-85.
- Wilde, J.P. 2019, Improving Emulsion Stability Through Selection of Emulsifiers and Stabilizers, *Reference Module in Food Science*, Elsevier, 1-9.
- Yadav, S.K., Manoj, K.M., Anupamaa, T., Ashutosh ,S. 2017, Emulgel: A New Approach For Enhanced Topical Drug Delivery, *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, 9(1): 15-19.
- Yukuyama, Megumi & Kato, Edna & Löbenberg, Raimar & Bou-Chacra, Nádia. 2016, Challenges and Future Prospects of Nanoemulsion as a Drug Delivery System, *Current pharmaceutical design*, **23 (3)**: 495-508.
- Zhao Y, Peng F, Ke Y. 2021, Design and characterization of oil-in-water nanoemulsion for enhanced oil recovery stabilized by amphiphilic copolymer, nonionic surfactant, and LAPONITE® RD, *RSC Adv*, **11 (4)**:1952-1959.
- Żmuda, B., Żuberek, M., Ślusarczyk, D., Pisera, P., Kielkiewicz, A., Popińska, Z., Pactwa, F., Jakubowska, W. 2024, Acne vulgaris - review on pathogenesis and treatment, *Journal of Education, Health and Sport*, **51 (1)**: 50-63.
- Zhou, K., Chao, L., Dongmei, C. , Yuanhu, P., Yanfei, T., Wei, Q., Zhenli, L., Xiaofang, W., Shuyu, X. 2018, A review on nanosystems as an effective approach against infections of *Staphylococcus aureus*, *Int J Nanomedicine*, **13(1)**: 7333-7347
- Zubaydah, W.O.S., Astrid, I., Yamin, S., Dian, M., Muhammad, H.S., Sitti, R.N.J. 2023, Formulation and Characterization of Nanoemulsion Ethanol Extract of *Wualae* (*Etilingera Elatior* (Jack) R.M. Smith), *Lansau: Jurnal Ilmu Kefarmasian*, **1 (1)**: 22-37.