

**PREPARASI DAN EVALUASI SEDIAAN *SELF NANO*
EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS)
AZITROMISIN MENGGUNAKAN METODE *SIMPLEX LATTICE*
*DESIGN***

SKRIPSI

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



Oleh:

RISKA SYAFRITA NINGSIH

08061281419054

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

2018

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : PREPARASI DAN EVALUASI SEDIAAN *SELF NANO EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM* (SNEDDS) AZITROMISIN MENGGUNAKAN METODE *SIMPLEX LATTICE DESIGN*

Nama Mahasiswa : RISKA SYAFRITA NINGSIH

NIM : 08061281419054

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 06 Juni 2018 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 08 Juni 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. Fitriya, M.Si., Apt. (.....)

NIP. 197212101999032001

3. Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt. (.....)

NIPUS. 198711272013012201

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI

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

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : PREPARASI DAN EVALUASI SEDIAAN *SELF NANO EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM* (SNEDDS) AZITROMISIN MENGGUNAKAN METODE *SIMPLEX LATTICE DESIGN*

Nama Mahasiswa : RISKA SYAFRITA NINGSIH

NIM : 08061281419054

Jurusan : FARMASI

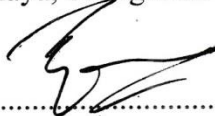
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 27 Juli 2018 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 01 Agustus 2018

Ketua:

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

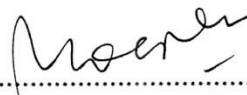
NIP. 197103101998021002

()

Anggota:

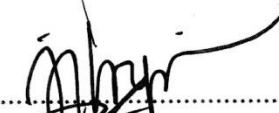
1. Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt.

NIP. 195810261987032002

()

2. Fitrya, M.Si., Apt.

NIP. 197212101999032001

()

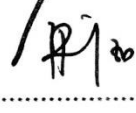
3. Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt.

NIP. 198803252015042002

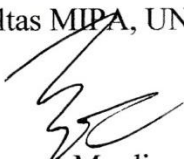
()

4. Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt.

NIPUS. 198711272013012201

()

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI

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

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Riska Syafrita Ningsih
NIM : 08061281419054
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, 28 Agustus 2018
Penulis,



Riska Syafrita Ningsih
NIM. 08061281419054

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

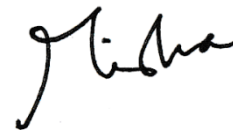
Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Riska Syafrita Ningsih
NIM : 08061281419054
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif” (*non-exclusively royalty-freeright*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Preparasi dan Evaluasi Sediaan *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Azitromisin Menggunakan Metode *Simplex Lattice Design*” 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, 28 Agustus 2018
Penulis,



Riska Syafrita Ningsih
NIM. 08061281419054

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

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

“Dan bahwa seorang manusia tidak akan memperoleh sesuatu selain apa yang telah diusahakannya sendiri.” (Q.S. An-Najm: 39).

“Jangan biarkan kesulitan membuatmu gelisah, karena bagaimanapun juga hanya di malam paling gelap lah bintang-bintang tampak bersinar lebih terang” (Ali bin Abi Thalib)

Skripsi ini kupersembahkan untuk kedua orang tua tercinta, abang, adik-adikku, keluarga besar, guru-guruku, serta teman-teman yang amat aku sayangi

Motto:

Hidup hanya sekali, jalani semampumu, syukuri dan nikmati.

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 “Preparasi dan Evaluasi Sediaan *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Azitromisin Menggunakan Metode *Simplex Lattice Design*”. 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 tua yang amat sangat penulis sayangi, yaitu Mama (Salmita) dan Papa (Syafrial) yang selalu melimpahkan kasih sayang yang tidak pernah putus, yang selalu mendoakan tanpa henti, dan selalu mendukung setiap hal yang ingin penulis gapai. Tidak ada kata yang dapat menggambarkan betapa penulis bangga menjadi putri kalian. Abang (Afriyosa Salma Akhfad) dan adik-adikku (Ilham Febrianto dan Alsa Hadiva Putri) yang telah menjadi sahabat terbaik, sekaligus musuh bebuyutan yang selalu memberi dukungan hingga penulis mencapai titik ini.
2. Almh. Zainab Nadimin, nenekku tercinta yang hingga saat terakhirnya masih sempat menyemangati penulis untuk segera menyelesaikan studi ini. Terimakasih telah menjadi penyemangat terbesar bagi penulis, dan maaf karena penulis menghabiskan waktu yang panjang untuk mencapai titik ini hingga Allah hanya mengizinkan kita saling bertukar senyum lewat doa. Serta keluarga besar yang telah memberikan motivasi, semangat, serta doa yang mengalir tiada henti.
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 perkuliahan, penelitian hingga penyusunan skripsi. Terimakasih telah membimbing risiko dengan sabar hingga risiko bisa menyelesaikan penelitian dan menyusun skripsi ini tanpa halangan yang berarti. Terimakasih banyak bapak, dan ibunda tercinta.

5. Ibu Annisa Amriani, S.Farm., M.Farm., Apt. selaku pembimbing akademik yang telah banyak memberikan arahan, wawasan, motivasi, dan perhatian dari awal perkuliahan hingga akhirnya skripsi berhasil diterbitkan.
6. Ibu Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt., Ibu Fitriya, M.Si., Apt., Ibu Rennie Puspa Novita, S.Farm., M.Farm.klin., Apt. sebagai dosen pembahas yang telah banyak memberikan masukan dan saran yang sangat mendukung dalam penyusunan skripsi ini hingga menjadi karya yang luar biasa.
7. Seluruh dosen Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah mengenalkan beragam ilmu yang sangat berharga, serta memberikan banyak sekali bantuan dalam studi penulis 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. Sahabat-sahabat terbaikku SchizoF Evi Septianah, Intan Novitri Ananda, Lenta Haliani Putri, Putri Auliani Natralion, Raden Ajeng Putri Haifa Zahra, dan Sari Fadillah Annisa yang telah menemani 4 tahun masa penjahanku di Indralaya. Terimakasih untuk semua kenangan, canda dan tawa bahagia, luka dan air mata yang kita bagi bersama. Menyatukan 7 isi kepala dan 7 sifat berbeda tidaklah mudah, tapi bersama kalian penulis belajar bahwa menomor-dua-kan “aku” di atas “kita” bisa mengubah yang rumit menjadi sederhana. Terimakasih telah menerima ku menjadi bagian dari kalian. Aku sayang kalian!
10. Pasukan siap sedia, kindut, boby, iis, ifni, ujik, gituik, dan jejen. Terimakasih telah memberikan semangat dan doa untuk penulis hingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan menyusun skripsi ini dengan sebaik mungkin. Vina Astriani, yang selalu menyempatkan waktunya untuk

memberi dukungan, semangat, dan motivasi untuk penulis dari awal perkuliahan hingga skripsi ini disusun, terimakasih nanut-ku. M. Agung Masyhur, terimakasih telah menjadi teman curhat, sekaligus pemberi masukan terbaik untuk riska yang sering *collaps* di tengah medan tempur. Terimakasih karena kalian telah menjadi teman, keluarga dan tempat pulang terbaik ketika penulis merasa penat dan perlu untuk beristirahat. Aku sayang kalian semua!

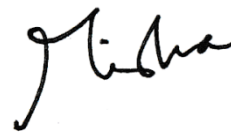
11. Cewek-cewek SIANIDA-ku, BTI (Arina Manasikana, Fildya Shinta Esperansa, Putri Damayanti, Ria Azri Yuwilka, dan Veni Azima Rahayu) dan Coindozer (Alfiddah Rossa Herlambang, Duha Indah Misdwima, Juwita Eka Larasati, Putri Rahayu Oktalita, Risma Melisa, Ummi Athifah, dan Yutry Rahmi). Terimakasih telah memotivasi dan memberikan dukungan dari perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini. Terimakasih karena kalian telah menunjukkan bahwa selalu ada pelangi setelah hujan. *See you on top* sayang-sayangku!
12. Adik azitro Indah Sesaria Kirana terimakasih telah menjadi pendamping, penyemangat, dan tempatku bergantung selama lebih kurang satu tahun ini. Teman sepergalauan Tiara Rani, terimakasih untuk motivasi, semangat dan pola pikir baru yang kamu sematkan di kepala riska yang polos ini. Teman *ter-critical* Fiony Larasati dan Mesri Winda, terimakasih telah menguatkan, memotivasi, dan menyemangati dari awal hingga garis *finish*. *See you on top!* Jangan lupakan aku.
13. Grup TTGA (ipik, pisep, rarak, ayik, piddah, memes, peo, eka, onyak, puput, ditri, ridi, hengtiak, deli, iko, risti, duha, april) dan CITO alzheimer (asfa, novi, lynci, diva) terimakasih untuk semua semangat, kerja sama, dan kekompakannya. Tanpa kalian pun aku tidak akan sampai dititik ini. *Thank you so much and see you on top!*
14. Kakak SNEDDS-ku kak Disa Akmariana, S.Farm terimakasih telah memotivasi penulis dari awal penelitian hingga penyusunan skripsi, terimakasih juga atas masukan dan saran-saran yang kakak berikan sehingga penulis bisa menyelesaikan skripsi ini dengan sebaik-baiknya.
15. Adik-adik terbaikku Cahyani, Inayatul, Dewi, InaSuci, Diah, Kia, dan

Mitha terimakasih atas bantuannya selama perkuliahan, penelitian maupun penyusunan skripsi, serta segala bentuk dukungan dan motivasi dari kalian. Segera menyusul adik-adikku, ditunggu kabar baiknya ya! *Love ya!*

16. Teman-teman seperjuangan Farmasi 2014 terimakasih telah menjadi keluarga baru untukku, setiap momen bersama kalian menjadi kenangan indah yang kelak akan sangat aku rindukan. Semoga kita dipertemukan lagi dikesempatan lain.
17. Kakak-kakak dan adik-adik tingkat di Farmasi UNSRI 2011, 2012, 2013, 2015, 2016, dan 2017 atas segala bantuan dan semangatnya.

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 di masa yang akan datang. Semoga skripsi ini dapat memberikan banyak manfaat untuk kemajuan ilmu pengetahuan.

Inderalaya, 28 Agustus 2018
Penulis,



Riska Syafrita Ningsih
NIM. 08061281419054

Preparation and Evaluation of Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Azithromycin Using Simplex Lattice Design Method

Riska Syafrita Ningsih
08061281419054

ABSTRACT

Azithromycin is a macrolide antibiotic belongs to BCS class II with poor solubility properties causing extremely low dissolution in gastrointestinal tract and lower bioavailability. Development into SNEDDS dosage form has effectively known to improve solubilization of hydrophobic drug. Capryol-90 was used as oil phase in SNEDDS as it can dissolved azithromycin properly (1.096 ± 0.028 mg/mL). Tween-80 and PEG-400 was used as non-ionic surfactant and co-surfactant due to have an high HLB value (>12) in order to increase azithromycin solubility in water. Determination of ternary phase diagrams conducted to obtain proporsion of combination component formed spontaneous nanoemulsion region. Nanoemulsion region formed on concentration range of capryol-90 10 – 60 %, tween-80 20 – 50 %, and PEG-400 10 – 70 %. Determination of 13 SNEDDS azithromycin formulas used *simplex-lattice-design* method in Design-Expert[®]10 program. Component proportion of SNEDDS azithromycin optimum formula from optimization process toward 7 characteristics of 13 formulas resulted 20.29% capryol-90, 48.85% tween-80, and 30.86% PEG-400. Optimum formula resulted characteristics percent of transmittance (83.92 ± 1.45)%, emulsification time (107.31 ± 5.03) second, viscosity (68.75 ± 4.68) cP, pH (7.89 ± 0.04), robustness to dilution in aquadest, SGF, and SIF (99.84 ± 0.12)%, (98.9 ± 0.42)%, dan (99.7 ± 0.30)%. Dissolution test showed that SNEDDS can improve azithromycin dissolution in SIF pH 7.4 compared to pure, and generic tablet azithromycin with increased SNEDDS's DE₆₀ value up to (90.87 ± 0.67)%, while pure azithromycin (5.38 ± 0.52)%, and generic tablet (6.14 ± 0.80)%. SNEDDS azithromycin resulted particle size 194.3 nm, has a good uniformity (PDI 0.095), but has unstable tendency due to surface charge value of -4.9 mV. Based on results in this research, azithromycin can be prepared into SNEDDS dosage form.

Keyword(s): azithromycin, SNEDDS, capryol-90, tween-80, PEG-400

Preparasi dan Evaluasi Sediaan *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Azitromisin Menggunakan Metode *Simplex Lattice Design*

**Riska Syafrita Ningsih
08061281419054**

ABSTRAK

Azitromisin merupakan antibiotik golongan makrolida dikelompokkan ke dalam BCS kelas II dengan sifat kelarutan yang buruk sehingga menyebabkan rendahnya kemampuan disolusi dalam saluran pencernaan dan menurunkan bioavailabilitasnya. Pengembangan ke dalam bentuk sediaan SNEDDS diketahui telah efektif dapat memperbaiki kelarutan obat-obatan bersifat hidrofobik. Capryol-90 digunakan sebagai fase minyak SNEDDS karena dapat melarutkan azitromisin dengan baik, yakni $1,096 \pm 0,028$ mg/mL. Penggunaan tween-80 dan PEG-400 sebagai surfaktan dan ko-surfaktan nonionik dikarenakan memiliki HLB yang tinggi (> 12) sehingga dapat meningkatkan kelarutan azitromisin dalam air. Penentuan diagram fase ternari dilakukan untuk menentukan proporsi kombinasi yang membentuk daerah nanoemulsi spontan. Daerah nanoemulsi terbentuk pada rentang konsentrasi capryol-90 10 – 60%, tween-80 20 – 50%, dan PEG-400 10 – 70%. Penentuan 13 formula SNEDDS azitromisin menggunakan metode *simplex lattice design* pada program *Design Expert*[®]10. Proporsi komponen formula optimum SNEDDS azitromisin yang didapatkan dari hasil optimasi 7 respon yaitu 20,29% capryol-90, 48,85% tween-80, dan 30,86% PEG-400. Formula optimum memberikan hasil karakteristik sebagai berikut persen transmitansi ($83,92 \pm 1,45$)%, waktu emulsifikasi ($107,31 \pm 5,03$) detik, viskositas ($68,75 \pm 4,68$) cP, pH ($7,89 \pm 0,04$), *robustness to dilution* dalam akuades, SGF, dan SIF secara berturut-turut ($99,84 \pm 0,12$)%, ($98,9 \pm 0,42$)%, dan ($99,7 \pm 0,30$)%. Hasil pengujian disolusi menunjukkan bahwa SNEDDS dapat memperbaiki disolusi azitromisin dalam SIF pH 7,4 dibandingkan serbuk murni dan tablet generik terbukti dengan peningkatan nilai DE_{60} SNEDDS hingga ($90,87 \pm 0,67$)%, sedangkan serbuk ($5,38 \pm 0,52$)%, dan tablet ($6,14 \pm 0,80$)%. SNEDDS azitromisin menghasilkan partikel dengan ukuran 194,3 nm, memiliki keseragaman yang baik (PDI 0,095), namun memiliki kecenderungan tidak stabil akibat nilai muatan permukaan $- 4,9$ mV. Berdasarkan hasil penelitian, azitromisin dapat dibuat dalam bentuk sediaan SNEDDS.

Kata kunci: azitromisin, SNEDDS, capryol-90, tween-80, PEG-400

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
<i>ABSTRACT</i>	xi
ABSTRAK	xii
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xix
DAFTAR SINGKATAN	xx
DAFTAR ISTILAH	xxii
BAB I 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 <i>Self Nano Emulsifying Drug Delivery System</i> (SNEDDS)	6
2.2 Komponen Formulasi SNEDDS Azitromisin	8
2.2.1 Azitromisin	9
2.2.1.1 Sifat Fisika dan Kimia Azitromisin	11
2.2.1.2 Inkompatibilitas Azitromisin	12
2.2.1.3 Aksi Farmakologi	12
2.2.1.4 Farmakokinetik Azitromisin	13
2.2.1.5 Efek Samping Azitromisin	14
2.2.1.6 <i>Biopharmaceutical Classification System</i> (BCS) Azitromisin	14
2.2.2 Fase Minyak	15
2.2.2.1 Capryol-90 (<i>Propylen Glicol Monocaprilat 90</i>)	15
2.2.3 Surfaktan	17
2.2.3.1 Tween-80 (Polisorbat-80)	17
2.2.4 Ko-surfaktan	18
2.2.4.1 Polietilenglikol-400 (PEG-400)	19
2.3 Diagram Fase Ternari	20
2.4 Karakterisasi Sediaan <i>Self Nano Emulsifying Drug Delivery</i> <i>System</i>	21
2.4.1 Persen Transmitan	21
2.4.2 Waktu Emulsifikasi	22

2.4.3	Viskositas	22
2.4.4	Stabilitas	23
2.4.5	Analisis Kadar Obat	23
2.4.6	Indeks Polidispersitas dan Zeta Potensial	24
2.4.7	Morfologi	24
2.4.8	Ukuran dan Bentuk <i>Droplet</i> Emulsi	25
2.4.9	Disolusi	25
2.4.9.1	Laju Kinetika Disolusi	25
2.5	Optimasi dengan <i>Design of Experiment</i> (DOE)	28
2.5.1	<i>Simplex-Lattice-Design</i> (SLD)	28
2.5.2	Interpretasi <i>Output DX</i> [®] 10	29
BAB III	METODOLOGI PENELITIAN	32
3.1	Waktu dan Tempat Penelitian	32
3.2	Alat dan Bahan	32
3.2.1	Alat	32
3.2.2	Bahan	33
3.3	Metode Penelitian	33
3.3.1	Pembuatan Diagram Fase Ternari	33
3.3.2	Penentuan Formula dengan <i>Simplex Lattice Design</i>	35
3.3.3	Preparasi SNEDDS Azitromisin	35
3.4	Pengujian Respon <i>Droplet</i> SNEDDS Azitromisin	36
3.4.1	Penentuan Persen Transmitan	36
3.4.2	Pengujian Viskositas	36
3.4.3	Pengujian Waktu Emulsifikasi	37
3.4.4	Pengujian pH SNEDDS	37
3.4.5	<i>Robustness to Dilution</i>	37
3.5	Optimasi Formula Sediaan SNEDDS	37
3.5.1	Penetapan Kadar Obat	38
3.5.1.1	Pembuatan Kurva Kalibrasi serta Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Azitromisin dalam Metanol	38
3.5.1.2	Pengukuran Kadar Obat	38
3.5.2	Pengujian Disolusi	39
3.5.2.1	Pembuatan <i>Simulated Intestinal Fluid</i> (SIF)	39
3.5.2.2	Kurva Kalibrasi	39
3.5.2.3	Pengukuran Laju Disolusi	39
3.5.3	Penentuan Ukuran, PDI, dan Zeta Potensial <i>Droplet</i>	40
3.5.4	Uji Morfologi Formula Optimal Menggunakan TEM	40
3.5.5	Pengujian Stabilitas Fisik Terhadap Pengaruh pH	40
3.5.6	Pengujian Stabilitas Termodinamik	41
3.5.7	Analisis FTIR	41
3.6	Analisis Data	41
3.6.1	Design Expert [®] <i>Version</i> 10	41
3.6.1.1	Proses Analisis	41
3.6.1.2	Hasil ANOVA, <i>Normal Plot Residual</i> , dan Model Grafik	41
3.6.2	Formula Optimum	42
3.6.3	Uji Disolusi <i>In Vitro</i>	42

3.6.4 Indeks Polidispersitas	43
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	44
4.1 Pembuatan Diagram Fase Ternari	44
4.2 Preparasi SNEDDS Azitromisin	47
4.3 Pengujian Karakteristik 13 Formula SNEDDS Azitromisin dan Analisis Menggunakan Program DX [®] 10	51
4.3.1 Penentuan Persen Transmitan	52
4.3.2 Pengujian Viskositas	58
4.3.3 Waktu Emulsifikasi	62
4.3.4 Pengukuran pH	66
4.3.5 <i>Robustness to Dilution</i>	69
4.4 Analisis Hasil Optimasi DX [®] 10	72
4.5 Respon Formula Optimum SNEDDS Azitromisin	74
4.5.1 Analisis Perbedaan Hasil Respon Persen Transmitan, Waktu Emulsifikasi, Viskositas, pH, dan <i>Robustness to Dilution</i> Formula Optimum dan <i>Run 8</i>	74
4.5.1.1 Analisis Statistik Persen Transmitan, Waktu Emulsifikasi, Viskositas, pH, dan <i>Robustness to Dilution</i> Formula Optimum SNEDDS Azitromisin ..	75
4.5.2 Kadar Obat	76
4.5.2.1 Kurva Kalibrasi Kadar Obat	76
4.5.2.2 Analisis Kadar Azitromisin	78
4.5.3 Stabilitas Termodinamik	79
4.5.4 Stabilitas Fisik Terhadap Pengaruh pH	82
4.5.5 Analisis Diameter, PDI, serta Zeta Potensial Tetesan SNEDDS Azitromisin	83
4.5.6 Morfologi SNEDDS Azitromisin	86
4.5.7 Analisis FTIR	88
4.5.8 Disolusi	89
4.5.8.1 Kurva Kalibrasi Disolusi	89
4.5.8.2 Pengujian Disolusi SNEDDS Azitromisin	91
BAB V KESIMPULAN	99
5.1 Kesimpulan	99
5.1 Saran	100
DAFTAR PUSTAKA	101
LAMPIRAN	110
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	153

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Sistem penilaian efisiensi emulsifikasi	22
Tabel 2. Interpretasi mekanisme pelepasan obat dari film polimer	27
Tabel 3. Komposisi komponen SNEDDS azitromisin dalam pembuatan diagram fase ternari	34
Tabel 4. Komposisi formula SNEDDS azitromisin dengan metode SLD	35
Tabel 5. Pengamatan daerah nanoemulsi pada 66 titik diagram fase ternari	45
Tabel 6. Hasil analisis DX [®] 10 terhadap 7 respon 13 formula SNEDDS azitromisin	51
Tabel 7. Hasil pengujian persen transmitan 13 formula SNEDDS azitromisin	53
Tabel 8. Hasil pengujian viskositas 13 formula SNEDDS azitromisin	59
Tabel 9. Hasil pengujian waktu emulsifikasi 13 formula SNEDDS azitromisin	63
Tabel 10. Hasil pengujian pH SNEDDS azitromisin	66
Tabel 11. Hasil analisis <i>robustness to dilution</i> SNEDDS azitromisin	71
Tabel 12. Kriteria respon	72
Tabel 13. Formula optimum SNEDDS azitromisin	74
Tabel 14. Hasil analisis statistik nilai prediksi DX [®] 10 terhadap hasil pengujian persen transmitan, waktu emulsifikasi, viskositas, pH, dan <i>robustness to dilution</i>	75
Tabel 15. Hasil pembacaan absorbansi larutan kurva kalibrasi kadar obat	77
Tabel 16. Hasil pengamatan stabilitas termodinamik SNEDDS azitromisin	80
Tabel 17. Perbandingan rata-rata hasil penilaian hedonik sebelum dan sesudah stabilitas	80
Tabel 18. Penurunan kadar stabilitas termodinamik SNEDDS, serbuk murni, dan tablet generik azitromisin	81
Tabel 19. Hasil pengujian stabilitas fisik SNEDDS terhadap pengaruh pH	83
Tabel 20. Interpretasi spektra IR azitromisin, plasebo, dan SNEDDS	89
Tabel 21. Hasil pembacaan absorbansi larutan kurva baku kalibrasi disolusi ...	91
Tabel 22. Laju disolusi formula optimum SNEDDS, kapsul zat murni, dan tablet azitromisin	92
Tabel 23. Kinetika laju pelepasan SNEDDS, serbuk murni, dan tablet generik azitromisin	95

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Proses pembentukan nanoemulsi dari SNEDDS yang diberikan secara oral	7
Gambar 2. Komponen pembentuk SNEDDS	8
Gambar 3. Kromofor dan auksokrom pada struktur azitromisin	9
Gambar 4. (a) farmakofor pada struktur azitromisin, (b) info warna farmakofor azitromisin, (c) keterangan jenis farmakofor pada struktur azitromisin	10
Gambar 5. Struktur capryol-90	16
Gambar 6. Struktur molekul tween-80	18
Gambar 7. (a) mekanisme kerja surfaktan dalam membentuk lapisan antar muka minyak-air, (b) mekanisme kerja ko-surfaktan dalam menurunkan tegangan antar muka minyak-air	19
Gambar 8. Struktur molekul PEG-400	20
Gambar 9. Diagram fase ternari	21
Gambar 10. Diagram fase ternari antara capryol-90, tween-80, dan PEG-400 .	44
Gambar 11. (a) hasil pengujian emulsifikasi jernih, (b) terdapat globul	46
Gambar 12. Ilustrasi proses preparasi SNEDDS azitromisin	48
Gambar 13. Proses pembentukan gelembung kavitas akibat pengaruh gelombang ultrasonik	49
Gambar 14. (a) ilustrasi proses transmisi cahaya setelah melewati sampel jernih, (b) sampel dengan globul minyak, (c) cahaya datang yang mengenai globul minyak akan diserap dan terbaca sebagai absorbansi	54
Gambar 15. (a) normal <i>plot</i> residual DX [®] 10 persen transmittan sebelum Transformasi, (b) setelah transformasi	55
Gambar 16. <i>Contour plot</i> persen transmittan	57
Gambar 17. Distribusi formula terhadap nilai viskositas	60
Gambar 18. <i>Contour plot</i> viskositas	61
Gambar 19. Ilustrasi proses pembentukan nanoemulsi	62
Gambar 20. Distribusi formula terhadap waktu emulsifikasi	64
Gambar 21. <i>Contour plot</i> waktu emulsifikasi	65
Gambar 22. Distribusi formula terhadap respon pH	67
Gambar 23. <i>Contour plot</i> respon pH	68
Gambar 24. (a) ilustrasi pengenceran SNEDDS dalam pelarut akuades, (b) SIF, (c) SGF	70
Gambar 25. Profil penurunan kadar azitromisin pada pengujian stabilitas dengan metode <i>heating cooling</i>	81
Gambar 26. Muatan zeta potensial pada bagian permukaan partikel	86
Gambar 27. (a) hasil analisis morfologi partikel SNEDDS azitromisin menggunakan TEM dan (b) ImageJ [®] pada perbesaran 20.000 kali, (c) TEM dan (d) ImageJ [®] pada perbesaran 80.000 kali	87
Gambar 28. Spektrum FTIR serbuk murni azitromisin, plasebo SNEDDS, dan SNEDDS azitromisin	88
Gambar 29. (a) grafik rata-rata persen pelepasan SNEDDS, (b) kapsul zat	

	murni serta tablet generik azitromisin	93
Gambar 30.	Ilustrasi mekanisme pelepasan submikro PLGA-azitromisin	94
Gambar 31.	Ilustrasi mekanisme pelepasan azitromisin melalui sediaan SNEDDS	96
Gambar 32.	Ilustrasi mekanisme pelepasan azitromisin dari sediaan kapsul	97
Gambar 33.	Ilustrasi mekanisme pelepasan azitromisin dari sediaan tablet generik azitromisin	98

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum	109
Lampiran 2. Preparasi Sediaan SNEDDS	110
Lampiran 3. <i>Certificate of Analysis</i> Azitromisin	111
Lampiran 4. Hasil <i>Scanning</i> Panjang Gelombang Maksimum Azitromisin ...	112
Lampiran 5. Grafik Kurva Kalibrasi Azitromisin	113
Lampiran 6. Sertifikat Pengujian PSA Formula Optimum SNEDDS Azitromisin	114
Lampiran 7. Pengukuran PSA	118
Lampiran 8. Hasil Olah Gambar Morfologi Menggunakan ImageJ®	119
Lampiran 9. Perhitungan PDI dari Hasil TEM	120
Lampiran 10. Hasil Pengamatan Daerah Nanoemulsi	121
Lampiran 11. Sediaan SNEDDS azitromisin	122
Lampiran 12. pH Sediaan SNEDDS	124
Lampiran 13. pH capryol-90, tween-80, dan PEG-400	126
Lampiran 14. Hasil Uji Stabilitas Termodinamika Formula Optimum SNEDDS Azitromisin	127
Lampiran 15. Hasil Uji Stabilitas Formula Optimum SNEDDS Azitromisin Terhadap Pengaruh pH	128
Lampiran 16. Data Hasil Pengujian Respon 13 Formula SNEDDS Azitromisin	129
Lampiran 17. Data Hasil Pengujian Respon Formula Optimum Azitromisin	132
Lampiran 18. Hasil Analisis dan Prediksi Respon Formula Optimum dengan Design Expert®	133
Lampiran 19. Hasil Analisis Statistik Minitab® 17 terhadap Perbedaan Nilai Respon <i>Run</i> 8 dengan Hasil Eksperimen Formula Optimum SNEDDS Azitromisin	135
Lampiran 20. Hasil Analisis Statistik Minitab® 17 terhadap Perbedaan Nilai Prediksi DX® 10 dengan Hasil Eksperimen Formula Optimum SNEDDS Azitromisin	136
Lampiran 21. Perhitungan Kadar Formula Optimum SNEDDS Azitromisin	137
Lampiran 22. Spektra FTIR	138
Lampiran 23. Hasil Pengujian Disolusi	139
Lampiran 24. Penentuan Kinetika Pelepasan Azitromisin	142
Lampiran 25. Analisis Statistika Data Disolusi	148
Lampiran 26. Analisis Statistika Data Stabilitas Termodinamik	150

DAFTAR SINGKATAN

Acc	: H-bond acceptor
Adj	: adjusted
Ani	: anionic atom
ANOVA	: analysis of variance
AOAC	: association of analytical communities
API	: aqua pro injection
Aro	: aromatic center
AUC	: area under curve
BCS	: biopharmaceutical classification system
Cat	: cationic atom
CN2	: NCN+ center
cP	: centiPoise
Cryo-TEM	: cryogenic transmission electron spectroscopy
cS	: centiStokes
CYP	: cytochrome P-450
DE	: dissolution efficeincy
DLS	: dynamic light scattering
DOE	: design of experiment
Don	: H-bond donor
FTIR	: fourier transform infrared
g/kgBB	: gram per kilogram berat badan
g/mL	: gram per mililiter
g/mol	: gram per mol
HCl	: asam klorida
HLB	: hydrophilic lipophilic balance
Hyd	: hydrophobic centroid
Inc	: incorporated
K	: koefisien
KH ₂ PO ₄	: kalium hidrogem posfat
kHz	: kilo Hertz
kV	: kilo volt
L/Kg	: liter per kilogram
Log P	: koefisien partisi
LSD	: Least significant differencist
MAC	: Mycobacterium avium complex
mg/L	: miligram per liter
mg/mL	: miligram per mililiter
ML	: metal ligator
mL	: mililiter
mN/m	: mili Newton per meter
mPas	: mili Pascal
NaOH	: natrium hidroksida
NGU	: non gonococcal urethritis
nm	: nanometer
<i>o/w</i>	: oil in water
O ₂	: CO ₂ centroid
P value	: probability value
<i>p.a.</i>	: pro analysis

PDI	: <i>polydispersity index</i>
PEG	: <i>polietilen glikol</i>
pH	: <i>power of hydrogen</i>
pi	: <i>planar atom</i>
Pin	: <i>pi ring normal</i>
PiR	: <i>pi ring center</i>
PLGA	: <i>poly lactic-co-glycolic acid</i>
ppm	: <i>part per million</i>
Pred R ²	: <i>prediction coefficient determination</i>
PSA	: <i>particle size analyzer</i>
rHLB	: <i>required hydrophile lipophile balance</i>
rpm	: <i>rotation per minute</i>
RSM	: <i>response surface model</i>
SD	: <i>standard deviation</i>
SEDDS	: <i>self emulsification drug delivery system</i>
SGF	: <i>simulated gastric fluid</i>
SIF	: <i>simulated intestinal fluid</i>
SLD	: <i>simplex lattice design</i>
SLN	: <i>solid lipid nanopartikel</i>
SMEDDS	: <i>self micro emulsification drug delivery system</i>
SNEDDS	: <i>self nano emulsification drug delivery system</i>
SPSS	: <i>statistical product and service solution</i>
TEM	: <i>transmission electron microscopy</i>
t-test	: <i>uji-T</i>
USP	: <i>United States Pharmacopeia</i>
UV-Vis	: <i>ultraviolet visible</i>
V	: <i>volume constraint</i>
v/v	: <i>volume per volume</i>
λ	: <i>panjang gelombang</i>
%CV	: <i>persen coefficient of variance</i>
μg/mL	: <i>mikrogram per mililiter</i>
°C	: <i>derajat celcius</i>
°F	: <i>derajat Fahrenheit</i>
3D	: <i>3 dimensi</i>
50S	: <i>50 unit Svedberg</i>

DAFTAR ISTILAH

Absorbansi	: rasio logaritmik dari radiasi yang dipaparkan ke suatu bahan terhadap radiasi yang ditransmisikan menembus bahan
Absorpsi	: peristiwa penyerapan pada permukaan suatu adsorban
<i>Adeq precision</i>	: nilai yang menyatakan rasio <i>signal to noise</i>
<i>Adj r square</i>	: nilai <i>R square</i> yang telah disesuaikan
Aglikon	: bagian bukan gula dari senyawa glikosida yang dapat dibebaskan dengan proses hidrolisis
Agregasi	: suatu peristiwa menggumpalnya partikel yang terpisah-pisah menjadi satu
Agregat	: gumpalan atau kumpulan partikel yang terpisah-pisah menjadi satu
Ampifilik	: senyawa yang dapat bersifat hidrofilik dan lipofilik
<i>Analysis normal plot residual</i>	: proses pengujian data yang memberikan gambaran mengenai distribusi data pada masing-masing <i>run</i> terhadap respon
Antasida	: zat yang dapat menetralkan asam lambung
Antibakteri	: zat yang dihasilkan oleh bakteri/jamur pada dosis tertentu dapat menghambat atau bahkan mematikan bakteri tapi tidak
Aparatus	: alat yang digunakan dalam uji disolusi
<i>Aqueous</i>	: suatu media yang mengandung air
AUC	: luas area di bawah kurva yang menggambarkan kadar obat dalam plasma pada waktu tertentu
Auksokrom	: gugus heteroatom yang terikat langsung pada gugus kromofor berperan dalam memberikan warna yang lebih intensif pada suatu senyawa
Azalida	: antibiotik makrolida yang mengandung atom nitrogen dalam strukturnya
BCS	: sistem pengklasifikasian obat dalam biofarmasetika berdasarkan tingkat kelarutan dan permeabilitas dalam saluran cerna
Bioavailabilitas	: nilai yang menyatakan tingkat sejauh mana obat dapat diserap dan beredar dalam tubuh
<i>Biodegradable</i>	: bahan organik yang dapat mengalami penguraian secara alami
Bronkitis	: radang yang terjadi pada lapisan saluran bronkial yang disebabkan infeksi bakteri
<i>Buffer</i>	: larutan yang dapat mempertahankan pH
Cangkang kapsul	: wadah pembungkus sediaan kapsul yang dapat terbuat dari gelatin, metil selulosa maupun bahan pembentuk gel lainnya
<i>Contour</i>	: gambar 2 dimensi yang menunjukkan perubahan warna berdasarkan pengaruh faktor terhadap respon
<i>Cracking</i>	: peristiwa pecahnya emulsi karena adanya

	penggabungan partikel-partikel kecil fase terdispersi membentuk lapisan yang tidak dapat kembali seperti semula melalui pengocokan
<i>Creaming</i>	: peristiwa terpisahnya emulsi menjadi dua lapisan dimana salah satu lapisan mengandung fase terlarut yang lebih banyak daripada lapisan yang lain
Cryo-TEM	: suatu instrumen yang digunakan untuk visualisasi ukuran, bentuk partikel, serta distribusi ukuran <i>droplet</i>
Deformasi	: perubahan bentuk tablet akibat masuknya air melalui pori tablet
Degradasi	: kerusakan obat yang dapat terjadi akibat pengaruh fisika, kimia, maupun biologis sehingga menurunkan kualitas obat
<i>Desirability</i>	: kualitas yang diinginkan
Detektor	: bagian dari suatu alat yang berfungsi untuk mendeteksi hasil pengukuran
Diagram fase ternari	: diagram berbentuk segitiga di mana masing-masing sudut menggambarkan komponen tertentu digunakan untuk menentukan jumlah komponen dari campuran tiga komponen
Difusi	: peristiwa mengalirnya/berpindahannya suatu zat dalam pelarut dari bagian berkonsentrasi tinggi ke bagian yang berkonsentrasi rendah
Difusi Fickian	: pelepasan obat dari suatu sediaan akan semakin melambat seiring dengan berkurangnya perbedaan konsentrasi antara sistem di dalam sediaan dan larutan sekitar
Dipol	: singkatan dari di-polar yang artinya dua kutub
Disintegrasi	: pemecahan obat dari bentuk sediaan padat menjadi bentuk partikel-partikel yang lebih kecil
Disolusi	: proses pelepasan senyawa obat dari bentuk sediaan ke dalam media pelarut
Disolusi <i>efficiency</i>	: nilai yang menyatakan ketepatan disolusi suatu senyawa obat berdasarkan perbandingan luas area dibawah kurva disolusi dengan luas segi empat seratus persen zat aktif larut dalam medium pada saat tertentu
Dispersi	: peristiwa penguraian cahaya polikromatik (putih) menjadi cahaya-cahaya monokromatik (me, ji, ku, hi, bi, ni, u) pada prisma lewat pembiasan atau pembelokan
Dominan	: hal yang bersifat sangat menentukan
<i>Drop by drop</i>	: setetes demi setetes
Droplet	: tetesan zat cair yang berukuran kecil
<i>Drug loading</i>	: proses perjalanan obat
Efek samping	: efek obat yang tidak diharapkan yang timbul pada penggunaan obat dalam dosis terapi
Eksponen pelepasan	: nilai yang menentukan mekanisme pelepasan obat

	model Korsmeyer-Peppas
Emulsi	: jenis koloid dengan fase terdispersi berupa zat cair
Emulsifier	: zat yang dapat membantu menjaga kestabilan emulsi
Emulsifikasi	: proses pembentukan emulsi
Endokarditis	: infeksi yang terjadi pada lapisan bagian dalam jantung (endokardium)
Enterobakteria	: bakteri Gram negatif yang berbentuk batang
Erosi	: peristiwa pengikisan padatan akibat adanya pengaruh geseran oleh air
Ester oleat	: ester yang terbentuk dari asam oleat
<i>Faktorial design</i>	: desain percobaan yang digunakan untuk simulasi penentuan efek dan interaksi dari berbagai faktor, dalam percobaannya difokuskan terhadap faktor, level, interaksi, dan efek
Faringitis	: peradangan pada tenggorok atau faring yang disebabkan oleh infeksi bakteri atau virus
Farmakofor	: deskripsi abstrak dari fitur molekul yang penting untuk rekognisi molekul ligan berdasarkan fungsi makromolekul biologisnya
<i>Fingerprint</i>	: daerah sidik jari FTIR, $500 - 1500 \text{ cm}^{-1}$
<i>First line therapy</i>	: terapi utama yang digunakan dalam pengobatan
Fisikokimia	: nama sifat yang mengacu ke sifat fisik dari suatu senyawa kimia
Fluida	: suatu zat yang dapat mengalir
Formulasi	: campuran bahan aktif dengan dua bahan atau lebih
<i>Freezethaw</i>	: metode pengujian stabilitas menggunakan suhu tinggi (40°C) dan suhu beku (-4°C)
Gastrointestinal	: saluran pencernaan
Gelembung kavitasi	: gelembung gas yang terbentuk akibat perubahan fase uap dari zat cair yang mengalir
Geometri	: sifat yang menyatakan bentuk, ukuran, posisi relatif gambar, dan sifat ruang
Gerak Brown	: gerakan terus menerus dari suatu partikel zat cair ataupun gas
Globul	: butiran fase yang tidak terdispersi dan muncul di permukaan larutan
<i>Goal</i>	: target yang diinginkan
<i>Heating cooling</i>	: metode pengujian stabilitas menggunakan suhu tinggi (40°C) dan suhu dingin (4°C)
Hidrofilisitas	: menyatakan kemampuan dari suatu molekul yang dapat ditarik oleh molekul air
Hidrofobik	: senyawa yang tidak dapat bercampur dengan air
Hidrolisis enzimatis	: proses hidrolisis yang disebabkan oleh pengaruh enzim
<i>High</i>	: tinggi
Higroskopis	: senyawa yang mudah menyerap molekul air dari lingkungan
Hipsokromik	: pergeseran puncak absorpsi ke arah panjang gelombang yang lebih kecil

Histogram	: tampilan grafis dari tabulasi frekuensi yang digambarkan dengan grafis batangan sebagai manifestasi data binning
Homogen	: istilah yang menunjukkan keseragaman dari campuran suatu bahan
<i>Human error</i>	: kesalahan yang disebabkan oleh manusia
<i>In range</i>	: nilai yang diinginkan berada pada rentang yang ditentukan
<i>In vivo</i>	: mengacu pada eksperimen menggunakan subjek manusia atau hewan
Induktor	: suatu senyawa yang dapat merangsang peningkatan aktivitas senyawa lain
Infeksi genital	: infeksi yang terjadi pada organ genitalia
Inkompatibilitas	: ketidakcampuran dari dua senyawa obat atau lebih
Intensitas	: nilai yang menyatakan suatu tingkatan
Interaksi kimia	: interaksi antara dua senyawa kimia atau lebih yang dapat menyebabkan perubahan pada masing-masing senyawa yang berinteraksi
Ionik	: merujuk pada kemampuan untuk terion
Isotropik	: zat yang memiliki sifat optika yang sama di segala arah
Kapsul	: bentuk sediaan padat berupa serbuk, granul ataupun zat cair yang dibungkus oleh cangkang kapsul
Kavitasi	: fenomena perubahan fase uap dari zat cair yang sedang mengalir karena tekanannya berkurang hingga di bawah tekanan uap jenuhnya
Kelarutan	: kemampuan suatu zat untuk dapat terlarut dalam media pelarut
Koalesensi	: peristiwa bergabungnya pecahan partikel-partikel kecil membentuk bongkahan yang lebih besar
Koefisien determinasi	: kemampuan semua variabel bebas dalam menjelaskan varians dari variabel terikatnya
Koloid	: campuran heterogen dari dua zat atau lebih di mana partikel-partikel zat berukuran antara 1 hingga 1000 nm terdispersi (tersebar) merata dalam medium zat lain
Konvensional	: segala sesuatu yang sifatnya mengikuti adat atau kebiasaan yang umum atau lazim digunakan
Kosurfaktan	: bahan disamping surfaktan yang bekerja menurunkan tegangan permukaan cairan
Kromofor	: gugus yang mempunyai ikatan rangkap berselang-seling
Kurva kalibrasi	: metode yang digunakan untuk menentukan konsentrasi suatu zat dalam suatu sampel yang tidak diketahui
<i>Lack of fit</i>	: analisis yang digunakan sebagai parameter untuk menentukan model analisis berdasarkan pengaruh masing-masing komponen terhadap respon
Lapisan difusi stagan	: lapisan difusi stasioner atau lapisan jenuh

Lapisan Film	: lapisan berbentuk seperti film dipermukaan larutan
Linier	: terletak pada suatu garis lurus
Lipofilik	: senyawa yang suka/dapat campur dengan lemak
Liposom	: gelembung kecil (vesikel) terbuat dari bahan yang sama sebagai membran sel
<i>Low</i>	: rendah
LSD	: analisis yang digunakan untuk menentukan apakah rata-rata dua perlakuan berbeda secara statistik atau tidak
Lumen	: rongga di dalam pembuluh
Makrolida	: golongan antibiotik yang berasal dari bakteri <i>Saccharopolyspora erythraea</i> atau <i>Streptomyces erythreus</i>
<i>Mass balance</i>	: nilai yang menyatakan keseimbangan massa
Matriks	: kerangka yang membungkus obat dan dapat mengontrol pelepasan obat melalui difusi pori dan erosi
<i>Maximum</i>	: nilai tertinggi
Media	: sarana yang membantu suatu pekerjaan
Media agar	: suatu bahan yang terbuat dari agar digunakan pada pengujian mikrobiologi
Metabolisme	: proses biokimia yang terjadi dalam tubuh makhluk hidup
Minimum	: nilai terendah
<i>Mixture design</i>	: suatu desain yang digunakan ketika respon berubah sebagai fungsi dari proporsi relatif suatu komponen. semua komponen harus dalam satuan ukuran yang sama dan setiap run harus berjumlah total yang sama
<i>Monolayer</i>	: sebuah lapisan bahan yang tersusun oleh adsorbat dipermukaan adsorbennya
Morfologi	: ilmu yang mempelajari tentang bentuk organisme, terutama hewan dan tumbuhan yang mencakup bagian-bagiannya
Mutasi	: perubahan yang terjadi secara mendadak pada kromosom
<i>Mycoplasma genitalium</i>	: bakteri yang menyebabkan penyakit infeksi menular seksual
Nanokristal	: penggabungan dari ratusan atau ribuan molekul yang membentuk kristal
Nanosuspensi	: teknologi pengembangan sediaan suspensi dengan partikel berukuran nanometer
Nelfinavir	: suatu obat anti retroviral dari kelas inhibitor protease
Neutropenia	: kelainan pada kadar neutrofil akibat infeksi bakteri
NGU	: Infeksi pada organ genitalia yang disebabkan oleh bakteri yang bukan berasal dari spesies <i>Gonococcus</i>
Niosom	: sistem vesikel yang mirip liposom yang dapat

	digunakan sebagai pembawa hidrofobik
Non ionik	: merujuk pada sifat yang tidak dapat terion
Normalitas	: nilai yang menyatakan kesamaan hasil pengujian dengan nilai rata-rata pengujian
<i>Oil in water</i>	: jenis emulsi di mana komponen minyak terdispersi ke dalam komponen air
Oral	: melalui saluran pencernaan
Otitis media	: peradangan yang terjadi pada telinga tengah akibat infeksi bakteri
<i>Output</i>	: hasil pengukuran suatu alat
Panjang gelombang	: sebuah jarak antara satuan berulang dari sebuah pola gelombang
Parabola	: bagian kerucut yang merupakan irisan antara permukaan suatu kerucut melingkar dengan suatu bidang datar
Paraseluler	: jalur transformasi obat melalui celah antara sel-sel
Partikel	: materi yang sangat kecil
<i>Patch</i>	: suatu bentuk sediaan farmasi yang berbentuk seperti plaster
Pelepasan obat	: proses pelepasan senyawa aktif dari bentuk sediaan ke dalam media pelarut untuk dapat menghasilkan efek
Permeabilitas	: kemampuan bahan/membran meloloskan partikel dengan menembusnya
Plasebo	: sediaan obat yang tidak mengandung senyawa berkhasiat/zat aktif, hanya mengandung eksipien
Plasenta	: suatu organ dalam kandungan pada masa kehamilan
Pneumonia	: infeksi yang memicu inflamasi pada kantong-kantong udara disalah satu atau kedua paru-paru
Polaritas	: hal atau benda yang memperhatikan dua sifat yang berlawanan
Polimer	: rantai berulang dari atom yang panjang, terbentuk dari pengikat yang berupa molekul identik yang disebut monomer
Polipeptida	: polimer yang tersusun dari beberapa peptida hasil pengikatan gugus karboksil dengan gugus amino
<i>Pred R-squared</i>	: nilai koefisien determinasi yang diramalkan
Presipitasi	: proses pengendapan suatu zat dalam larutan
Profilaksis	: tindakan yang diambil untuk menjaga kesehatan dan mencegah penyebaran penyakit
Proporsi riil	: nilai yang menunjukkan perbandingan komposisi komponen yang sesungguhnya
Proporsional	: sesuai dengan proporsi/keseimbangan
<i>Quadratic</i>	: model yang menganalisis hubungan antara respon terhadap tiap komponen sediaan serta hubungan respon dan interaksi antar dua komponen
<i>Ratio max to min</i>	: rasio yang menyatakan perbandingan nilai tertinggi dengan nilai terendah
Relaksasi	: pengenduran/pemanjangan

Replikasi	: proses cara meniru/menduplikat
Ribosom 50 s	: subunit ribosom yang berukuran besar, terdapat pada sel prokariotik
<i>Robustness to dilution</i>	: pengujian yang dilakukan untuk mensimulasikan sifat <i>in vivo</i> sediaan ketika terlarut di dalam tubuh pada tingkat pengenceran tertentu
Salep	: sediaan setengah padat ditujukan untuk pemakaian topikal pada kulit atau selaput lendir
<i>Scanning</i>	: teknik membaca dengan sekilas untuk menemukan sebuah informasi tertentu dengan cepat dan akurat
<i>Sediaan prolonged</i>	: bentuk sediaan lepas lambat yang digunakan dalam dosis tunggal
Serbuk	: campuran kering bahan obat yang dihaluskan untuk pemakaian oral/dalam atau untuk pemakaian luar
Serum	: plasma darah tanpa fibrinogen
SGF	: cairan lambung buatan tanpa pepsin
<i>Shape parameter</i>	: parameter yang menentukan bentuk kurva pelepasan obat model Weibull
SIF	: cairan usus buatan tanpa pankreatin
Sigmoid	: kurva pertumbuhan cepat pada fase vegetatif sampai titik tertentu akibat penambahan sel tanaman kemudian melambat dan akhirnya menurun pada fase senesen.
Signifikan	: perbedaan yang kecil sekali terhadap data
<i>Simplex lattice design</i>	: salah satu metode optimasi dari <i>mixture design</i> untuk menentukan formula optimum suatu campuran pada berbagai perbedaan jumlah konsentrasi komponen penyusun berdasarkan karakteristik respon yang diinginkan
<i>Sinar infrared</i>	: sinar elektromagnet yang panjang gelombangnya lebih daripada cahaya nampak yaitu di antara 700 nm dan 1 mm.
<i>Sink</i>	: kondisi obat yang terlarut $\leq 20\%$ konsentrasi jenuh
Sintetis	: tidak alami/buatan
Sinusitis	: inflamasi pada dinding sinus
Sitokrom p450	: enzim pemetabolisme yang terdapat di hati
SLN	: merupakan singkatan dari solid lipid nanopartikel yang merupakan suatu sistem penghantaran obat yang dibuat dengan menggunakan lipid padat dan distabilkan oleh surfaktan
SNEDDS	: merupakan singkatan <i>self emulsifying drug delivery system</i> yang merupakan bentuk sediaan yang terdiri dari campuran isotropik minyak, surfaktan, dan kosurfaktan yang dapat membentuk emulsi <i>o/w</i> dalam kondisi pengadukan ringan
<i>Software</i>	: istilah khusus untuk data yang diformat, dan disimpan secara digital, termasuk program komputer, dokumentasinya, dan berbagai informasi yang bisa dibaca, dan ditulis oleh

	komputer
<i>Solidifying agent</i>	: suatu zat yang berfungsi sebagai bahan pematat
Sonikasi	: proses yang memanfaatkan gelombang suara untuk mengganggu partikel di dalam larutan
Special quartic	: model yang menganalisis hubungan antara respon terhadap tiap komponen sediaan hingga hubungan respon dan interaksi antar komponen
Spektrum	: jangkauan dari frekuensi radio elektromagnetik yang digunakan untuk mentransmisikan suara dan data
<i>Spheric</i>	: bulat
Spontanitas	: hal yang terjadi secara langsung tanpa ada pengaruh dari hal lain
Stabilitas	: kemampuan suatu zat atau senyawa untuk dapat mempertahankan spesifikasi awalnya
Stabilitas termodinamik	: kemampuan suatu zat atau senyawa untuk dapat mempertahankan spesifikasi awalnya dibawah pengaruh perubahan suhu yang drastis
Submikro	: menyatakan ukuran yang berada pada rentang 200 – 500 nm
Surfaktan	: suatu zat yang mempunyai kemampuan untuk menurunkan tegangan permukaan suatu medium dan menurunkan tegangan antar muka dua fase yang berbeda derajat polaritasnya
Suspensi	: suatu campuran fluida yang mengandung partikel padat
<i>Swelling</i>	: mengembangnya suatu zat akibat pengikatan air
Tablet	: bentuk sediaan padat mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan pengisi
Tablet generik	: sediaan tablet dengan nama resmi yang ditetapkan Farmakope Indonesia
Tablet konvensional	: tablet yang dibuat dengan siklus kompresi
Target	: sasaran nilai yang diharapkan
Tifoid	: penyakit yang terjadi karena infeksi bakteri <i>Salmonella typhi</i> dan umumnya menyebar melalui makanan dan minuman yang telah terkontaminasi
Toksik	: beracun
Toksisitas	: tingkat merusaknya suatu zat jika dipaparkan terhadap organisme
Tonsilitis	: peradangan yang terjadi pada amandel/tonsil, disebabkan oleh infeksi bakteri/virus
Trakoma	: penyakit mata menular yang disebabkan oleh infeksi <i>Chlamydia trachomatis</i>
Transefer anomalous	: proses perpindahan zat aktif melalui gabungan proses difusi dan peluruha/erosi
<i>Transfor case II</i>	: pelepasan obat tidak dipengaruhi oleh perbedaan konsentrasi seiring dengan laju kinetika orde nol
<i>Transfor super case II</i>	: perpindahan obat karena adanya efek <i>swelling</i> dan tekanan
Transformasi	: perubahan

Transien	: Peristiwa naiknya <i>peak</i> tegangan hingga ribuan volt dan terjadi dalam waktu yang sangat singkat
Transmitan	: fraksi dari radiasi yang diteruskan oleh sampel
Trigliserida	: salah satu komponen lemak yang terdapat dalam peredaran darah
Trombositopenia	: kondisi yang terjadi akibat kurangnya jumlah platelet atau trombosit, sel darah yang berperan penting pada proses pembekuan darah
Tukey	: uji statistika yang digunakan untuk membandingkan seluruh pasangan rata-rata perlakuan setelah uji analisis ragam dilakukan
Uji klinis	: suatu pengujian khasiat obat baru pada manusia, sebelumnya diawali oleh pengujian pada binatang atau uji praklinik
Valid	: perbuatan/tindakan ataupun sesuatu yang dilakukan secara sah atau sesuai dengan aturan yang semestinya
Viskositas	: tingkat kekentalan suatu zat
Waktu emulsifikasi	: waktu yang dibutuhkan sediaan untuk mengalami
<i>Wicking</i>	: peristiwa masuknya air melalui pori tablet sehingga menyebabkan tablet mengalami deformasi
Zeta potensial	: parameter muatan listrik antara partikel koloid
<i>Zetasizer</i>	: alat yang digunakan untuk menentukan ukuran, PDI, dan zeta potensial partikel
Zwitter ion	: ion yang memiliki muatan berlawanan, bermomen dipol sekaligus gugus bersifat asam dan basa
3D surface	: gambaran 3 dimensi suatu permukaan bahan

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Azitromisin merupakan antibiotik makrolida yang terutama digunakan untuk mengatasi infeksi pada saluran pernafasan atas dan bawah seperti sinusitis, otitis media, faringitis, tonsilitis, pneumonia, dan bronkitis serta beberapa infeksi yang ditularkan secara seksual seperti *non-gonococcal urethritis* (NGU) (Bradbury, 1993; Müller, 1993; Björnelius *et al.*, 2008). Seperti antibiotik makrolida lainnya, azitromisin bekerja dengan menghambat sintesis protein bakteri dengan mengikat dan menghambat sintesis subunit ribosom 50S dan perkembangan rantai polipeptida yang baru terbentuk (Parnham *et al.*, 2014). Sediaan azitromisin peroral dalam bentuk kapsul telah banyak beredar di pasaran, namun memiliki masalah pada laju pelarutan obat dalam tubuh yang rendah. Bioavailabilitas azitromisin mulai dipertanyakan karena rendahnya laju pelarutannya di dalam tubuh. Literatur menyebutkan bahwa azitromisin memiliki bioavailabilitas oral sebesar 37 hingga 40% (Kanatani *and* Guglielmo, 1994).

Yosua (2016) telah melakukan penelitian untuk memperbaiki kelarutan azitromisin melalui sediaan nanosuspensi partikel submikro PLGA-azitromisin. Penelitian tersebut menyatakan bahwa sediaan nanosuspensi partikel submikro PLGA-azitromisin dapat memperbaiki kelarutan azitromisin dengan nilai persen *dissolution efficiency* (DE) pada menit ke-30 meningkat hingga $86,473 \pm 1,737$ % dari azitromisin murni yang hanya memiliki nilai DE_{30} sebesar $4,019 \pm 0,091$ %. Tantangan utama dalam nanosuspensi adalah stabilitas koloid dan ukuran partikel selama penyimpanan. Nanosuspensi memungkinkan untuk terjadinya agregasi

membentuk nanokristal pada penyimpanan jangka panjang (Zhao, 2015). Untuk itu, pada penelitian kali ini azitromisin dibuat dalam bentuk sediaan *self nano emulsifying drug delivery system* (SNEDDS) yang mempunyai stabilitas fisik yang baik selama penyimpanan, dan diharapkan sediaan SNEDDS juga dapat memperbaiki sifat kelarutan azitromisin yang rendah. Kelebihan lain yang dimiliki oleh SNEDDS dibandingkan nanosuspensi partikel submikro yaitu energi yang dibutuhkan dalam preparasinya lebih rendah karena hanya mengandung komponen berupa campuran minyak, surfaktan dan ko-surfaktan, sedangkan nanosuspensi partikel submikro membutuhkan energi yang besar agar zat aktif dapat terjepit di dalam polimer (Anton *and* Vandamme, 2009).

Azitromisin digolongkan ke dalam daftar obat BCS kelas II (Varma *et al.*, 2012). *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) merupakan sistem pengklasifikasian obat berdasarkan kelarutan dalam air dan permeabilitas dalam usus (Kurvila *et al.*, 2017). Azitromisin telah diketahui memiliki kelarutan air yang rendah yaitu sebesar 0,514 mg/mL, dengan nilai log P 3,03 (Drugbank, 2017). Berdasarkan pertimbangan sifat kelarutan azitromisin yang rendah, dilakukan pengembangan sediaan *self nano emulsifying drug delivery system* (SNEDDS) menggunakan bahan aktif azitromisin untuk memperbaiki sifat kelarutannya sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas oral azitromisin.

Self nano emulsifying drug delivery system (SNEDDS) merupakan salah satu pendekatan yang menjanjikan untuk mengatasi kesulitan formulasi dari berbagai obat-obatan yang bersifat hidrofobik/lipofilik dan untuk memperbaiki bioavailabilitas oral dari obat-obat yang kurang terserap (Kuruvila *et al.*, 2017). SNEDDS memiliki kemampuan unik untuk membentuk emulsi o/w secara

spontan dalam kondisi pengadukan ringan yang diikuti dengan pengenceran pada media *aqueous*, seperti cairan gastro intestinal (Khan *et al.*, 2012). Ketika SNEDDS kontak dengan cairan gastro intestinal, sistem secara spontan akan teremulsifikasi dan membentuk nanoemulsi *oil-in-water* (Krstic *et al.*, 2015).

Komponen pembentuk SNEDDS meliputi fase minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan (ElKasabgy, 2014). Fase minyak yang digunakan dalam penelitian ini berupa capryol-90, tween-80 sebagai surfaktan dan PEG-400 sebagai ko-surfaktan. Tween-80 mempunyai nilai HLB yang tinggi yaitu sebesar 15,0 sehingga dapat meningkatkan hidrofilisitas, disolusi, dan difusi azitromisin dalam lambung sehingga proses absorpsi menjadi lebih efektif (Patel *and* Shah, 2008; Rowe *et al.*, 2009). Penggunaan PEG-400 dapat mengurangi jumlah pemakaian tween-80 agar ukuran *droplet* nanoemulsi tidak terlalu besar sehingga difusi paraseluler, dan disolusi dapat meningkat (Sriamornsak *et al.*, 2015). Fitri (2016), Tandri (2016), dan Andrean (2016) telah melakukan penelitian mengenai SNEDDS dengan komponen capryol-90, tween-80 dan PEG-400. Penelitian tersebut menyatakan bahwa sediaan SNEDDS mampu memperbaiki profil disolusi obat meloksikam, asam mefenamat dan furosemid dengan nilai DE_{60} mencapai lebih dari 90% jika dibandingkan dengan sediaan tablet generik dan kapsul. Berdasarkan hal tersebut disimpulkan bahwa sediaan SNEDDS terbukti dapat memperbaiki profil disolusi obat. Peningkatan profil disolusi obat melalui sediaan SNEDDS dapat meningkatkan laju pelarutan obat di dalam tubuh, dan dengan begitu bioavailabilitas obat yang buruk dapat diperbaiki.

Penentuan formula optimum SNEDDS azitromisin ditentukan dengan menggunakan *simplex lattice design*. SLD dipilih sebagai model optimasi karena

cocok digunakan untuk variabel kombinasi yang terdiri dari 3 campuran komponen. Model ini dapat memperhitungkan nilai respon total eksperimen terhadap pengaruh perbedaan jumlah komposisi bahan pada tiap formula sehingga SLD sangat cocok untuk penentuan formula optimum SNEDDS azitromisin (Armstrong *and* James, 1996). Penelitian ini diharapkan dapat menentukan formula SNEDDS azitromisin yang tepat sehingga SNEDDS azitromisin dapat menjadi salah satu solusi untuk mengatasi permasalahan kelarutan azitromisin.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka didapatkan rumusan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi capryol-90, tween-80, dan PEG-400 terhadap karakteristik fisik SNEDDS azitromisin yang meliputi persen transmittan, viskositas, waktu emulsifikasi, pH dan *robustness to dilution*?
2. Berapakah proporsi kombinasi capryol-90, tween-80, dan PEG-400 untuk menghasilkan formula optimum SNEDDS azitromisin?
3. Bagaimana ukuran, indeks polidispersitas, zeta potensial, serta bentuk morfologi partikel dari formula optimum SNEDDS azitromisin yang dihasilkan?
4. Apakah terdapat perbedaan disolusi *in vitro* azitromisin pada sediaan SNEDDS, tablet generik, serta serbuk murni azitromisin?
5. Bagaimana interaksi antara azitromisin dengan komponen pembawa dari formula optimum SNEDDS azitromisin?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan memiliki beberapa tujuan, yakni:

1. Memahami pengaruh konsentrasi capryol-90, tween-80, dan PEG-400 terhadap karakteristik fisik SNEDDS azitromisin yang meliputi persen transmitan, viskositas, waktu emulsifikasi, pH dan *robustness to dilution*.
2. Menentukan proporsi kombinasi capryol-90, tween-80, dan PEG-400 untuk menghasilkan formula optimum SNEDDS azitromisin.
3. Memperoleh informasi mengenai ukuran, indeks polidispersitas, zeta potensial, serta bentuk morfologi partikel dari formula optimum SNEDDS azitromisin yang dihasilkan.
4. Memahami perbedaan disolusi *in vitro* azitromisin pada sediaan SNEDDS, tablet generik, serta serbuk murni azitromisin.
5. Mengetahui interaksi antara azitromisin dengan komponen pembawa dari formula optimum SNEDDS azitromisin.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat menghasilkan sediaan SNEDDS azitromisin yang selanjutnya dapat bermanfaat sebagai bahan rujukan mengenai metodologi pembuatan maupun komposisi SNEDDS azitromisin untuk pengembangan selanjutnya dalam bentuk *solid* SNEDDS.

DAFTAR PUSTAKA

- Abraham, R.T., Groothuis, A., Price, G.S. & Edelman, E.R. 2012, Stent elution rate determines drug deposition and receptor-mediated effects, *J Cont Rel*, **161(3)**: 918 – 926.
- Adebayo, S.A. & McFarlane, N. 2014, Model-based bioequivalence assessment of a commercial azithromycin capsule against pfizer zithromax tablet marketed in Jamaica, *J Appl Pharma Sci*, **4**: 62 – 68.
- Ahmad, J., Mir, S.R., Kohli, K. & Amin, S. 2014, Effect of oil and co-surfactant on the formation of Solutol HS 15 based colloidal drug carrier by Bix-Bhenken statistical design, *J colsurfa*, **453**: 68 – 77.
- Andreas, V. 2016, 'Optimasi formula dan karakterisasi in-vitro self nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) furosemid menggunakan capryol-90, polisorbat-80, dan PEG-400 dengan simplex lattice design', *Skripsi*, S.Farm., Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Anton, N. & Vandame, T.F. 2009, The universality of low energy nano emulsification, *J Pharm*, **377**: 142 – 147.
- AOAC International. 2012, *Official methods of analysis of AOAC international: Guidelines for standard method performance requirements appendix F*, p.2. AOAC International, USA.
- Aparna, C., Srinivas, P. & Patnaik, K.S.K.R. 2015, Formulation and evaluation of oral self emulsifying drug delivery system of lornoxicam, *Int J Pharm Bio Sci*, **6(2)**: 381 – 395.
- Armstrong, N.A. & James, K.C. 1996, *Pharmaceutical experimental design and interpretation*, Taylor and Francis, London, England.
- Avachat, A.M. & Patel, V.G. 2015, Self nanoemulsifying drug delivery system of stabilised ellagic acid-phospholipid complex with improved dissolution and permeability, *Saudi Pharm J*, **23(3)**: 276 – 289.
- Azeem, A., Rizwan, M., Ahmad, F.J., Iqbal, Z., Kharm, R.K., Aqil, M. & Talegaonkar, S. 2009, Nanoemulsion components screening and selection: A technical note, *AAPS PharmSciTech*, **10(1)**: 69 – 76.
- Balakumar, K., Raghavan, C.V., Selvan, N.T., Prasad, R.H. & Abdu, S. 2013, Self nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) of Rosuvastatin calcium: Design, formulation, bioavailability and pharmacokinetic evaluation, *Colsurfb*, **112**: 337 – 343.
- Basalious, E., Shawky, N. & Badre-Eldin, S.M. 2010, SNEDDS containing bioenhancers for improvement of dissolution and oral absorption of lacidipine. I: Development and optimization, *Int J Pharm*, **391**: 203 – 211.

- Bawa, I.G.A.G. 2009, Isolasi dan identifikasi golongan senyawa toksik dari daging buah pare (*Momordica charantia* L.), *J Kimia*, **3(2)**: 117 – 124.
- Belhadj, Z., Zhang, S., Zhang, W. & Wang, J. 2013, Formulation development and bioavailability evaluation of a self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) of atorvastatin calcium, *Int J Pharm*, **29(1)**: 1103 – 1113.
- Bhimani, S., Sanghvi, G., Pethani, T., Dave, G., Airao, V., Sharma, T., *et al.* Development of the UV spectrophotometric method of azithromycin in API and stress degradation studies, *ILCPA*, **68**: 48 – 53.
- Björnelius, E., Anagrius, C., Bojs, G., Carlberg, H., Johannisson, G., Moi, H., *et al.* 2008, Antibiotic treatment of symptomatic *Mycoplasma genitalium* infection in Scandinavia: a controlled clinical trial, *Sex Transm Infect*, **84**: 72 – 76.
- Bolton, S. 1997, *Pharmaceutical statistic practical & clinical application*, 3rd edition, Marcel Dekker Inc., New York, USA.
- Bradbury, F. 1993, Comparison of azithromycin versus clarithromycin in the treatment of patients with lower respiratory tract infection, *J Antimicrob Chemother*, **31**: 153 – 162.
- Brown, C.K., Friadel, H.D., Barker, A.R., Bushse, L.F., Keitel, S., Cecil, T.L., *et al.* 2011, FIP/AAPS joint workshop report: Dissolution *in vitro* release testing of novel special dosage form, *Indian J Pharm Sci*, **73(3)**: 338 – 353.
- Chemical Computing Group Inc. 2009, *Molecular operating environment*, Chemical Computing Group Inc., Montreal, Canada.
- Costa, P. & Lobo, J.S. 2001, Modeling and comparison of dissolution profiles, *Eur J of Pharm Sci*, **13**: 123 – 133.
- Costa, J., Lucas, E., Queirós, Y. & Mansur, C. 2012, Evaluation of nanoemulsions in the cleaning of polymeric resins, *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp*, **415**: 112 – 118.
- Czajkowska-Kośnik, A., Szekalska, M., Amelian, A., Szymańska, E. & Winnicka, K. 2015, Development and evaluation of liquid and solid self-emulsifying drug delivery systems for atorvastatin, *Molecules*, **20**: 21010 – 21022.
- Date, A.A. & Nagarsenker, M.S. 2007, Design and evaluation of self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) for cefpodoxime proxetil, *Int J Pharm*, **329**: 166 – 172.
- Date, A.A., Desai, N. & Nagarsenker, M. 2010, Self-nanoemulsifying drug delivery systems: formulation insights, applications and advances, *Nanomedicine*, **5(10)**: 1595 – 1616.

- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1979, *Farmakope Indonesia*, edisi ke-III, Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995, *Farmakope Indonesia*, edisi ke-IV, Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Dixit, R.P. & Nagarsenker, M.S. 2008, Self-nanoemulsifying granules of ezetemibe: Design, optimization and evaluation, *Eur J Pharm Sci*, **35**: 183 – 192.
- Drugbank. 2017, *Azithromycin*, diakses pada tanggal 21 Mei 2017, <<http://www.drugbank.ca/drugs/DB00207>>.
- ElKasabgy, N.A. 2014, Ocular supersaturated self-nanoemulsifying drug delivery systems (S-SNEDDS) to enhance econazole nitrate bioavailability, *Int J Pharm*, **460**: 33 – 44.
- Estanqueiro, M., Conceicao, J., Amaral, M.H., Santos, D., Silva, J.B. & Lobo, J.S. 2014, Characterization and stability studies of emulsion systems containing pumice, *Brazilian J Pharm Sci*, **50(2)**: 361 – 369.
- Eyecro. 2017, *Microemulsion drug ocular penetration system (MiDROPS™)*, diakses pada tanggal 11 September 2017, <<http://eyecro.com/formulation-services/eye-drop-formulations/>> .
- FDA. 2017, *Azithromycin*, diakses pada tanggal 22 Mei 2017, <<http://www.drugs.com>>.
- Fitri. 2016, 'Formulasi dan optimasi self nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) meloksikam dengan komposisi capryol-90, tween-80, dan PEG-400 menggunakan simplex lattice design', *Skripsi*, S.Farm., Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Fleisher, D., Li, C., Zhou, Y., Pao, L.H. & Karim, A. 1999, Drug, meal and formulation interactions influencing drug absorption after oral administration, *Clin Pharm*, **36(3)**: 233 – 254.
- Gandjar, I.G., Rohman, A. & Sudjadi. 2012, *Kimia Farmasi Analisis*, Pustaka Pelajar, Yogyakarta, Indonesia.
- Gattefose. 2012, *Capryol 90*, diakses pada tanggal 22 Mei 2017, <<http://www.gattefosse.com/capryol-90/>>.
- Gomez-Curet, I. 2012, *Nanoparticle fabrication and characterization for biomedical research applications*, Thermo Scientific Nanodrop Product, Wilmington, USA.

- Gupta, S., Chavhan, S. & Sawant, K.K. 2011, Self-nanoemulsifying drug delivery system for adefovir dipivoxil: Design, characterization, *in vitro* and *ex vivo* evaluation, *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*, **392**: 145 – 155.
- Hahne, R.M.A. 2002, *Fundamentals of industrial hygiene*, edisi ke-5, National Safety council, New York, USA.
- Harmita. 2004, Petunjuk pelaksanaan validasi metode dan cara perhitungannya, *J pharm*, **1(3)**: 117 – 135.
- Hassan, T.H., Metz, H. & Mäder, K. 2014, Novel semisolid SNEDDS based on PEG-30-dipolyhydroxystearate: Development and characterization, *J Pharm*, **477**: 506 – 518.
- Hendrawan, A.Y. 2006, 'Sifat optik film tipis Ba_{0.5}Sr_{0.5}TiO₃ doping Fe₂O₃', *Skripsi*, S.Si., Fisika, MIPA, Institut Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia.
- Horiba Scientific. 2014, *Dynamic-light-scattering*, diakses pada 28 Mei 2017, <<http://www.horiba.com/pl/scientific/products/particlecharacterization/technology/dynamic-light-scattering/>>.
- Hörter, D. & Dressman, J.B. 1997, Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract, *Adv Drug Del*, **46**: 75 – 87.
- ICI Americas Inc. 1980, *The HLB System a time-saving guide to emulsifier selection*, ICI Americas Inc., Wilmington, Delaware, USA.
- Isha, C., Nimrata, S., Rana, A.C. & Surhi, G. 2012, Oral sustained release drug delivery system, *Int Res J Pharm*, **3(5)**: 57 – 62.
- Jyoti, W., Anroop, N. & Rachna, K. 2012, Emulsion forming drug delivery system for lipophilic drugs, *Acta Pol Pharm Drug Res*, **69(2)**: 179 – 191.
- Kanatani, M.S. & Guglielmo, B.J. 1994, The new macrolides azithromycin and clarithromycin, *West J Med*, **160(1)**: 31 – 37.
- Kassem, A.A., Mohsen, A.M., Ahmed, R.S. & Essam, T.M. 2016, Self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) with enhanced solubilization of nystatin for treatment of oral candidiasis: Design, optimization, *in vitro* and *in vivo* evaluation, *J Mol Liq*, **218**: 219 – 232.
- Kaur, G., Chandel, P. & Harikumar, S.L. 2013, Formulation Development of self nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) of celecoxib for improvement of oral bioavailability, *J Pharmacophore Int Res*, **4(4)**: 120 – 133.
- 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, *Int J pharm*, **420**: 1 – 10.
- Khan, A.W., Kotta, S., Ansari, S.H., Sharma, R.K., & Ali, J. 2012, Potentials and challenges in self-nanoemulsifying drug delivery systems, *Expert Opin Drug Deliv*, **9**: 1305 – 1317.
- Khan, A.W., Kotta, S., Ansari, S.H., Sharma, R.K. & Ali, J. 2013, Self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) of the poorly water-soluble grapefruit flavonoid Naringenin: design, characterization, *in vitro* and *in vivo* evaluation, *Drug Deliv*, **22**: 552 – 561.
- Krstic, M., Popović, M., Dobričić, V. & Ibrić, S. 2015, Influence of Solid Drug Delivery System Formulation on Poorly Water-Soluble Drug Dissolution and Permeability, *Molecules*, **20**: 14684 – 14698.
- Kuncari, E.S., Iskandarsyah. & Praptiwi. 2014, Evaluasi, uji stabilitas fisik, dan sineresis sediaan gel yang mengandung minoksidil apigenin dan perasan herba seledri (*Apium graveolens* L.), *Bul Penelit Kesehat*, **42(4)**: 213 – 222.
- Kuruvila, F.S., Mathew, F. & Kuppaswamy, S. 2017, Solid Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Development, Applications, and Future Perspective: A Review, *Indo Am J Pharm Sci*, **4(3)**: 651 – 669.
- Lalwani, J., Thakkar, V.T. & Patel, H.V. 2013, Enhancement of solubility and oral bioavailability of ezetimibe by a novel solid self nano emulsifying drug delivery system (SNEDDS), *Int J Pharm Pharm Sci*, **5(3)**: 513 – 522.
- Lode, H., Borner, K., Koeppe, P. & Schaberg, T. 1996, Azithromycin-review of key chemical, pharmacokinetic and microbiological features, *J Antimicrob Chemother*, **37**: 1 – 8.
- Lokhandwala, H., Deshpande, A. & Deshpande, S. 2013, Kinetic modeling and dissolution profiles comparison: An overview, *Int J Pharm Bio Sci*, **4(1)**: 728 – 737.
- Ma, Q., Davidson, P.M. & Zhong, Q. 2016, Nanoemulsions of thymol and eugenol co-emulsified by lauric arginate and lechitin, *FoodChem*, **206**: 167 – 173.
- Makkar, H.P.S., Siddhuraju, P. & Becker, K. 2007, Method in molecular biology, *Plant Second Metabol*, **393**: 113 – 122.
- Mason, T.J., Cobley, A.J., Graves, J.E. & Morgan, D. 2011, New evidence for the inverse dependence of mechanical and chemical effects on the frequency of ultrasound, *Ultrasonics Sonochemistry*, **18**: 226 – 230.
- Minitab Inc. 2014, *Getting started with minitab 17*, Minitab Pty Ltd, Sydney, Australia,

- Mohanraj, V.J. & Chen, Y. 2006, Nanoparticles-A review, *Trop J Pharm Res*, **5(1)**: 561 – 573.
- Müller, O. 1993, Comparison of azithromycin versus clarithromycin in the treatment of patients with upper respiratory tract infections, *J Antimicrob Chemother*, **31**: 137 – 146.
- Nadia, L.M.H., Suptijah, P. & Ibrahim, B. 2014, Produksi dan karakterisasi nano kitosan dari cangkang udang windu dengan metode gelasi ionik, *JPHPI*, **17(2)**: 119 – 126.
- Nakagawa, S. & Schielzeth, H. 2013, A general and simple method for obtaining R^2 from generalized linear mixed-effects models, *Methods In Eco Evolution*, **4**:133 – 142.
- Nasr, A., Gardouh, A., Ghonaim, H., Abdelghany, E. & Ghorab, M. 2016, Effect of oils, surfactants and cosurfactants on phase behavior and physicochemical properties of self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) for irbesartan and olmesartan, *Int J App Pharm*, **8(1)**: 13 – 14.
- Nazzal, S., Smalyukh, I.I., Lavrentovich, O.D. & Khan, M.A. 2002, Preparation and *in vitro* characterization of a eutectic based semisolid self nanoemulsified drug delivery system (SNEDDS) of Ubiquinone: Mechanism and progress of emulsion formation, *Int J Pharm*, **235(1-2)**: 247 – 265.
- Nepal, P.R., Han, H.K. & Choi, H.K. 2010, Preparation and *in vitro in vivo* evaluation of Witepsol® H35 based self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) of coenzyme Q₁₀, *Eur J Pharm Sci*, **39**: 224 – 232.
- Nirmala, M.J., Shivashankar., Mukherjee, A. & Chandrasekaran, N. 2013^a, Development of a suitable drug delivery system for azithromycin: Formulation and characterization, *Int J Pharm Pharm Sci*, **5(2)**: 598 – 600.
- Nirmala, M.J., Viswanadha, S., Mukherjee, A. & Chandrasekaran, N. 2013^b, Improved physico-chemical aspects of azithromycin through novel microemulsion system, *Int J Pharm Pharm Sci*, **5(3)**: 700 – 702.
- Parnham, M.J., Haber, V.E., Giamarellos-Bourboulis, Evangelos, J., Perletti, G., Verleden, G.M. & Vos, R. 2014, Azithromycin: Mechanisms of action and their relevance for clinical applications, *J Pharm Thera*, **143**: 225 – 245.
- Patel, J. & Shah, A. 2008, Self-emulsifying delivery systems for poorly absorbed drugs, *Int J Pharm Sci Nanotech*, **1(2)**: 123 – 128.
- Pfizer Laboratory. 2013, *Azithromycin tablets and azithromycin for oral suspension*, diakses pada tanggal 28 Mei 2017, <<http://www.pfizer.com/products/product-detail/zithromax>>.

- PubChem. 2005, *Azithromycin*, diakses pada tanggal 21 Mei 2017, <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/447043#section=Top>>.
- Rahayu, W.S., Utami, P.I. & Fajar, S.I. 2009, Penetapan kadar tablet ranitidin menggunakan metode spektrofotometri UV-Vis dengan pelarut metanol, *Pharm*, **6(3)**: 104 – 125.
- Rao, M.R.P., Aghav, S. & Surke, G. 2014, Determination of required HLB capryol 90, *J Disp Sci and Technol*, **35(2)**: 161 – 167.
- Rao, S.V.R. & Shao, J. 2008, Self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) for oral delivery of protein drugs I. Formulation development, *Int J Pharm*, **362**: 2 – 9.
- Riwayati, I. 2007, Analisa resiko pengaruh partikel nano terhadap kesehatan manusia, *J Sains*, **3(2)**: 17 – 18.
- Rowe, R.C., Sheskey P.J. & Quinn M.E. 2009, *Handbook of pharmaceutical excipients*, 6th edition, Pharmaceutical Press, London, UK.
- Sakhti, U., Josephine, R.L.B. & Kiran, B.U. 2013, Self nanoemulsifying drug delivery system for oral delivery of hydrophobic drugs, *Biomedic & Pharmacol J*, **6(2)**: 355 – 362.
- Santos, H.M., Lodeiro, C. & Matinez, J.L.C. 2009, *Ultrasound in chemistry: Analytical application*, Willey-VCH, Weinheim, Germany.
- Shafaat, K., Kumar, B., Das, S.K., Hasan, R.U. & Prajapati, S.K. 2013, Novel nanoemulsion as vehicles for transdermal delivery of clozapine *in vitro* and *in vivo* studies, *Int J Pharm Pharm Sci*, **5(3)**: 126 – 134.
- Shafiq, S., Shakeel, F., Talegaonkar, S., Ahmad, F.J., Khar, R.K. & Ali, M. 2007, Development and bioavailability assessment of ramipril nanoemulsion formulation, *Eur J Pharm Biopharm*, **66**: 227 – 243.
- Shah, J.C. & Deshpande, A. 2014, Kinetic modeling and comparison of *in vitro* dissolution profiles, *World J Pharm Sci*, **2(4)**: 302 – 309.
- Shakeel, F., Haq, N., Alanazi, F.K. & Alsarra, I.A. 2013, Polimeric solid self-nanoemulsifying drug delivery system of glibenclamide using coffee husk as a low cost biosorbent, *Powder Technology*, **256**: 352 – 360.
- Siepman, J. & Peppas, N.A. 2001, Modeling of drug release from delivery system based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), *Adv Drug Deliv Riev*, **48**: 139 – 157.
- Sigma-aldrich. 2017, *Azithromycin*, diakses pada tanggal 21 Mei 2017, <<https://www.sigmaaldrich.com/catalog/substance/azithromycin748988390501511?lang=en®ion=ID>>.

- Sigma-aldrich. 2017, *Poly(ethylene glycol)*, diakses pada tanggal 21 Mei 2017, <<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/substance/polyethyleneglycol123452532268311?lang=en®ion=ID>>.
- Sigma-aldrich. 2017, *Tween®80*, diakses pada tanggal 21 Mei 2017, <<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/substance/tween8012345900565611?lang=en®ion=ID>>.
- Smith, W.F. 2005, *Experimental design for formulation*, ASA-SIAM, New York, USA.
- Soni, G.C., Prajapati, S.K. & Chaudhri, N. 2014, Self nanoemulsion: advance form of drug delivery system, *SJIF*, **3(10)**: 410 – 436.
- Sriamornsak, P., Limmatvapirat, S., Piriyaprasarth, S., Mansukmanee, P. & Huang, Z. 2015, A new self-nanoemulsifying formulation of mefenamic acid with enhanced drug dissolution, *Asian J Pharm Sci*, **10(2015)**: 121 – 127.
- Stat-Ease Inc. 2016, *Handbook for experimenters: A concise collection of handy tips to help you set up and analyze your designed experiments*, East Hennepin Ave, Minneapolis, USA.
- Sumardjo, D. 2009, *Penghantar kimia buku panduan kuliah mahasiswa kedokteran*, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Sutiah., Firdausi, K.S. & Budi, W.S. 2008, Studi kualitas minyak goreng dengan parameter viskositas dan indeks bias, *Berkala fisika*, **11(2)**: 53 – 58.
- Svanström, H., Pasternak, B. & Hviid, A. 2013, Use of Azithromycin and Death from Cardiovascular Causes, *New Engl J Med*, **368(18)**:1704-1712.
- Sweetman, S.C. 2009, *Martindale: The complete drug reference*, 36th edition, Pharmaceutical Press, London, UK.
- Syamsuni, H.A. 2006, *Ilmu resep*, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Tandri, M. 2016, 'Karakterisasi dan optimasi proporsi capryol-90, tween-80, dan PEG-400 dalam formulasi self nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) asam mefenamat menggunakan simplex lattice design', *Skripsi*, S.Farm., Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Umeyor, C., Attama, A., Uronnachi, E., Kenechukwu, F., Nwakile, C., Nzekwe, I., *et al.* 2016, Formulation design and *in vitro* physicochemical characterization of surface modified self-nanoemulsifying formulations (SNEFs) of gentamicin, *J Pharm*, **497**: 161 – 198.
- Usaquèn, C.X., Martínez, R.H., Aya, B/ & González, M. 2006, Ultrasound-assisted extraction of polyphenols from red-grape (*Vitis vinifera*) residues, *IUFoST*, **38**: 1315 – 1324.

- USP. 2007, *The United States pharmacopoeia*, 30th edition, Rockville, Md, USA.
- Varma, M.V., Gardner, I., Steyn S.J., Nkansah, P., Rotter, C.J., Whitney-Pickett, C., *et al.* 2012, pH-dependent solubility and permeability criteria for provisional biopharmaceutics classification (BCS and BDDCS) in early drug discovery, *Mol Pharmaceutics*, **9**: 1199 – 1212.
- Vilar, S., Cozza, G. & Moro, S. 2008, Medicinal chemistry and the molecular operating environment (MOE): Application of QSAR and molecular docking to drug discovery, *Curr Top Med Chem*, **8**: 1555 – 1572.
- Voutou, B. & Stefanaki, E.C. 2008, *Electron microscopy: the basics, physics of advanced materials winter school*, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece.
- Waghule, N.S., Jain, P.D., Patani, J.C. & Patani, C.A. 2013, Method development and validation of HPLC method for determination of azithromycin, *J Der Pharma Chemica*, **5(4)**: 166 – 172.
- 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.
- Wright, F.J. 1961. Influence of temperature on viscosity of nonassociated liquids, *J Chem Eng Data*, **6(3)**: 454 – 456.
- Yadav, P., Yadav, E., Verma, A. & Amin, S. 2014, *In vitro* characterization and pharmacodynamic evaluation of furosemide loaded self nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS), *J Pharm Inves*, **44(6)**: 443 – 453.
- Yang, S. 2010, Pharmacophore modeling and applications in drug discovery: challenges and recent advanced, *Drug discovery today*, **15(11/12)**: 444 – 450.
- Yosua, J. 2016, 'Preparasi dan karakterisasi submikro partikel poly(lactic-co-glycolic acid) pembawa azitromisin dengan stabilizer poly(vinyl alcohol)', *Skripsi*, S.Farm., Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Zhao, T. 2015, *Self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) for the oral delivery of lipophilic drugs*, University of Trento, Trento, Italy.