

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI *SOLID LIPID*
NANOPARTICLES ERITROMISIN DENGAN
VARIASI JUMLAH ASAM STEARAT
SEBAGAI MATRIKS LIPID**

SKRIPSI

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



Oleh :

GUSTINA EMILIA NINGSIH

08061281823048

JURUSAN FARMASI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2022

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : Formulasi dan Karakterisasi *Solid Lipid Nanoparticles*
Eritromisin Dengan Variasi Jumlah Asam Stearat
Sebagai Matriks Lipid
Nama Mahasiswa : Gustina Emilia Ningsih
NIM : 08061281823048
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 17 Mei 2022 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Indralaya, 01 Agustus 2022

Pembimbing :

1. Dr. Nirwan Syarif, M.Si. (.....)
NIP. 197010011999031003

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

Pembahas :

1. Adik Ahmadi, M.Si., Apt (.....)
NIP. 199003232019031017

2. Drs. Sadakata Sinulingga, M.Kes., Apt (.....)
NIP.195808021986031001

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI


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

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : Formulasi Dan Karakterisasi *Solid Lipid Nanopartikel*
Eritromisin Dengan Variasi Jumlah Asam Stearat
Sebagai Matriks Lipid

Nama Mahasiswa : Gustina Emilia Ningsih

NIM : 08061281823048

Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal
21 Juni 2022 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan masukan
panitia sidang skripsi.

Indralaya, 01 Agustus 2022

Ketua :

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

(.....)

Anggota :

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

(.....)

3. Adik Ahmadi, M.Si., Apt
NIP. 199003232019031017

(.....)

4. Drs. Sadakata Sinulingga, M.Kes., Apt
NIP.195808021986031001

(.....)

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 : Gustina Emilia Ningsih
NIM : 08061181320021
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 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, 01 Agustus 2022
Penulis.



Gustina Emilia Ningsih
NIM. 08061281823048

HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

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

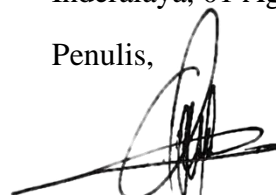
Nama Mahasiswa : Gustina Emilia Ningsih
NIM : 08061281823048
Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif” (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Formulasi dan Karakterisasi *Solid Lipid Nanopartikel* Eritromisin Dengan Variasi Jumlah Asam Stearat Sebagai Matriks Lipid” 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, 01 Agustus 2022

Penulis,



Gustina Emilia Ningsih

NIM. 08061281823048

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

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

Motto:

“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya”.

(Q.S. Al-Baqarah: 286)

“Dan Dia Mendapatimu sebagai seorang yang bingung, lalu dia memberikan petunjuk”. (Q.S. Ad-Duha: 7)

“Cukuplah Allah menjadi penolong kami dan Allah adalah sebaik-baiknya pelindung”. (Q.S. Al Imran)

“Tuhan tidak menuntut kita untuk sukses. Tuhan hanya menyuruh kita berjuang tanpa henti”. -Emha Ainun Nadjib-

Angin tidak berhembus untuk menggoyangkan pepohonan, melainkan menguji kekuatan akarnya. -Ali bin Abi Thalib-

Hatiku tenang karena mengetahui bahwa apa yang melewatkanku tidak akan pernah menjadi takdirku, dan apa yang ditakdirkan untukku tidak akan pernah melewatkanku”. -Umar bin Khattab-

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah Subhanahu wa Ta'ala karena berkat rahmat dan karunia-Nya penulis akhirnya dapat menyelesaikan penyusunan skripsi yang berjudul “Formulasi dan Karakterisasi *Solid Lipid Nanopartikel* Eritromisin Dengan Variasi Jumlah Asam Stearat Sebagai Matriks Lipid”. Shalawat teriring salam senantiasa tercurahkan kepada Nabi besar Muhammad Shallallahu'alaihi Wasallam. Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.) pada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

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

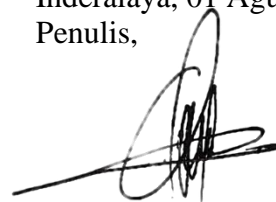
1. Allah SWT atas berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi ini dengan baik, serta baginda nabi Muhammad SAW yang telah memberikan suri tauladan terbaik untuk umatnya..
2. Kedua orang tua yang tercinta, Aba (Asraman) dan mama (Sainawati) yang penulis cintai dan sayangi, terima kasih atas semua motivasi, perjuangan dan pengorbanan kalian selama ini. Terima kasih telah memberikan nasihat, doa, semangat, dukungan, cinta, kasih sayang, dan ridho yang tidak putus-putusnya kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dan skripsi ini dengan baik. Karena semua kerja keras dan perjuangan penulis selama masa studi semata hanya untuk kedua orang tua tercinta.
3. Saudaraku tercinta Ayuk Pita Permata Sari dan Alm. Kakak Rahmad Febrianto yang sangat penulis sayangi. Terimakasih atas dukungan, motivasi, do'a, nasihat, cinta dan kasih sayang kepada penulis.
4. Keluarga besar nenek Suid dan Keluarga besar Almarhum nenek Buyung, terimakasih atas dukungan, bantuan, nasihat, serta kasih dan sayang yang telah diberikan kepada penulis.

5. Rektor Universitas Sriwijaya, Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, serta Ketua Jurusan Farmasi yang telah menyediakan sarana dan prasana selama perkuliahan sampai penelitian selesai.
6. Bapak Dr. Ady Mara, M.Si. selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan ilmu, semangat, motivasi, kepercayaan, doa, saran, dan nasihat kepada penulis sejak awal perkuliahan hingga selesai.
7. Bapak Dr. Nirwan Syarif, M.Si. dan Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt., selaku dosen pembimbing yang telah memberikan ilmu, saran, dukungan dan nasihat selama penelitian dan penyusunan skripsi.
8. Bapak Adik Ahmadi, M.Si., Apt. dan Bapak Drs. Sadakata Sinulingga, M.Kes., Apt., selaku dosen pembahas yang telah eluangkan waktu dan memberikan saran kepada penulis.
9. Kepada seluruh dosen-dosen Jurusan Farmasi, Ibu Fitriya, M.Si., Apt., Ibu Dr. Budi Untari, M.Si., Apt., Ibu Herlina, M.Kes., Apt., Ibu Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt., Ibu Rennie Puspa Novita, M.Farm Klin., Apt., Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt., Ibu Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt., dan Bapak Adik Ahmadi M.Si., Apt., yang telah memberikan pengetahuan dan wawasan baik di dalam maupun di luar kampus selama perkuliahan.
10. Segenap staf (Kak Ria dan Kak Adi) dan analis laboratorium Jurusan Farmasi (Kak Hartawan, Kak Putri, Kak Isti, Kak Fitri, dan Kak Erwin) atas segala bantuan, dukungan, semangat, dan doa yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian, hingga penulis dapat menyelesaikan studi tanpa hambatan.
11. *Mood booster* tercinta yang selalu menemani suka dan duka, selalu memberikan dukungan serta motivasi yaitu apt. Thio Gunawan Jaya, S.Farm. Terimakasih telah memberikan kekuatan, nasihat, do'a, cinta, kasih sayang, serta menjadi pendengar setia penulis. Terimakasih telah menjadi penyemangat yang selalu perhatian dan selalu mengerti keadaan penulis.
12. Ibunda Sasmini dan Ayahanda Sulyadi yang penulis sayangi yang selalu memberikan nasihat, do'a, dukungan dan motivasi sehingga penulis dapat menyelesaikan masa perkuliahan dan penyusunan skripsi.

13. Adek Marsa Naurah dan Novlika Nur Hikmah yang telah memberikan dukungan kepada penulis.
14. Sahabatku Hufflefluffs (Hani Fauziah, Ermawati, dan Putri Ledy Diana) yang telah bersama suka dan duka, membantu banyak hal, menemani, memberikan semangat, selalu menghibur, dan mendengar keluh kesah penulis.
15. Teman-teman seperjuangan Farmasi Unsri 2018 yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu. Terima kasih untuk dukungan, kekompakan, canda tawa, waktu, kebersamaan, dan kesan selama 3,5 tahun perkuliahan.
16. Kakak-kakak Farmasi 2013, 2014, 2015, 2016, dan 2017 yang telah memberikan arahan dan dukungan selama perkuliahan dan penelitian. Adik-adik Farmasi 2019, 2020 dan 2021 yang juga mendoakan dan membantu penulis.
17. Semua pihak yang telah memberikan dukungan dan semangat kepada penulis hingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dan penulisan skripsi ini dengan baik.

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

Inderalaya, 01 Agustus 2022
Penulis,



Gustina Emilia Ningsih
NIM. 08061281823048

**FORMULATION AND CHARACTERIZATION OF SOLID LIPID
NANOPARTICLES ERYTHROMYCIN WITH VARIATIONS OF
STEARIC ACID AS A LIPID MATRIX**

**Gustina Emilia Ningsih
08061281823048**

ABSTRACT

Erythromycin has low solubility in air which causes slow drug absorption and low bioavailability in the body. One of the efforts to increase the solubility of erythromycin is to formulate it into Solid Lipid Nanoparticles (SLN). The manufacture of SLN is done by using the method of high speed homogenization and ultrasonication. The SLN formula for erythromycin consisted of erythromycin, tween 80, PEG 1000, PVA, and stearic acid with varying amounts of 1 g, 1.5 g, and 2 g. The test results of the percent encapsulation efficiency of the third formula obtained $85.688 \pm 0.306413\%$ (formula 1), $81.205 \pm 0.244949\%$ (formula 2), and $71.705 \pm 0.08165\%$ (formula 3). The results of the heating cooling cycle test on the three formulas obtained that the organoleptic preparations were clear white, slightly cloudy with formula 1 having a small amount of deposit, formula 2 having deposits, formula 3 separating phases, and the pH results obtained that formula 1 was stable and formula 2 and formula 3 experienced decrease in pH in each cycle. The best formula was obtained at the amount of stearic acid as much as 1 g which was then carried out by particle characterization and solubility testing. The results of the characterization of the best formula obtained an average particle size of 398.9 ± 1.4 nm, a PDI value of 0.3895 ± 0.0015 and a zeta potential of -17.45 ± 0.15 mV. The results of the solubility test showed that SLN erythromycin was soluble in distilled water, SIF, slightly soluble in NaOH 5% and insoluble in SGF, 5% HCl and 5% NaHCO₃ solvents. The results showed that erythromycin could be formulated into solid lipid nanoparticles with increased solubility.

Keywords :Erythromycin, SLN, stearic acid, percent encapsulation efficiency

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI *SOLID LIPID NANOPARTICLES*
ERITROMISIN DENGAN VARIASI JUMLAH ASAM STEARAT
SEBAGAI MATRIKS LIPID**

**Gustina Emilia Ningsih
08061281823048**

ABSTRAK

Eritromisin memiliki kelarutan yang rendah di dalam air yang menyebabkan absorpsi obat lambat dan bioavailabilitas rendah didalam tubuh. Salah satu upaya untuk meningkatkan kelarutan eritromisin yaitu dengan diformulasikan menjadi *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN). Pembuatan SLN dilakukan dengan menggunakan metode homogenisasi kecepatan tinggi dan ultrasonikasi. Formula SLN eritromisin terdiri dari eritromisin, tween 80, PEG 1000, PVA, dan asam stearat yang divariasikan jumlahnya menjadi 1 g, 1.5 g, dan 2 g. Hasil pengujian persen efisiensi enkapsulasi dari ketiga formula diperoleh $85.688 \pm 0.306413\%$ (formula 1), $81.205 \pm 0.244949\%$ (formula 2), dan $71.705 \pm 0.08165\%$ (formula 3). Hasil pengujian stabilitas heating cooling cycle terhadap tiga formula diperoleh organoleptis sediaan berwarna putih bening sedikit keruh dengan formula 1 terdapat sedikit endapan, formula 2 terdapat endapan, formula 3 terjadi pemisahan fase, dan hasil pH diperoleh formula 1 stabil serta formula 2 dan formula 3 mengalami penurunan pH pada tiap siklusnya. Formula terbaik diperoleh pada jumlah asam stearat sebanyak 1 g yang kemudian dilakukan karakterisasi partikel dan pengujian kelarutan. Hasil karakterisasi terhadap formula terbaik diperoleh ukuran rata-rata partikel 398.9 ± 1.4 nm, nilai PDI sebesar 0.3895 ± 0.0015 dan zeta potensial -17.45 ± 0.15 mV. Hasil pengujian kelarutan menunjukkan SLN eritromisin larut dalam akuades, SIF, sedikit larut dalam NaOH 5%, serta tidak larut pada pelarut SGF, HCl 5% dan NaHCO_3 5%. Hasil penelitian menunjukkan eritromisin dapat diformulasikan menjadi *solid lipid nanoparticles* yang kelarutannya meningkat.

Kata kunci : Eritromisin, SLN, asam stearat, persen efisiensi enkapsulasi

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	i
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH	iii
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	v
KATA PENGANTAR	vi
ABSTRACT.....	ix
ABSTRAK	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan	4
1.4 Manfaat	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Eritromisin	5
2.1.1 Sifat Fisika Kimia Eritromisin	6
2.1.2 Farmakokinetika dan Farmakodinamika.....	7
2.1.3 Sediaan, Dosis, Indikasi, dan Kontraindikasi	7
2.1.4 Mekanisme Kerja	8
2.1.5 Efek Samping	9
2.2 Nanoteknologi	9
2.3 Solid Lipid Nanoparticles (SLN)	10
2.4 Metode Pembuatan Solid Lipid Nanoparticles (SLN)	11
2.5 Penelitian Terkait	13
2.6 Preformulasi Solid Lipid Nanoparticles.....	14
2.7 Komponen Pembuatan Solid Lipid Nanoparticles (SLN).....	14
2.7.1 Asam Stearat	14
2.7.2 Tween 80 (Polisorbitan 80).....	15
2.7.3 Polyethylene Glycol (PEG 1000).....	16
2.7.4 Polyvinyl Alcohol (PVA).....	18
2.8 Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE).....	19
2.9 Stabilitas Solid Lipid Particles (SLN).....	21
2.10 Karakterisasi Partikel	23
2.10.1 Distribusi dan Ukuran Partikel.....	23
2.10.2 Zeta Potensial	25
BAB III METODE PENELITIAN.....	28
3.1 Waktu dan Tempat	28
3.2 Alat dan Bahan.....	28
3.3 Preparasi Bahan.....	29

3.3.1 Preparasi Bahan Partikel Lipid	29
3.3.2 Preparasi Fase Air	29
3.4 Formula	29
3.5 Pembuatan Solid Lipid Nanoparticles Eritromisin	30
3.6 Purifikasi dan Penentuan %EE.....	31
3.7 Penentuan pH	31
3.8 Uji Stabilitas Metode Heating-Cooling Cycle dan Mekanik	32
3.9 Karakterisasi Partikel (Ukuran partikel, PDI, dan Zeta Potensial)	32
3.10 Uji Kelarutan	32
3.10.1 Aquadest.....	33
3.10.2 Larutan NaOH 5 %.....	33
3.10.3 Larutan NaHCO ₃ 5%	33
3.10.4 Larutan HCL 5%	33
3.10.5 Simulated Gastric Fluid (SGF).....	34
3.10.6 Simulated Instestinal Fluid (SIF)	34
3.11 Cara Pengolahan dan Analisis Data	34
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	36
4.1 Hasil Nanopartikel Lipid Padat Eritromisin.....	36
4.2 Analisis SLN Eritromisin Tiap Formula.....	39
4.2.1 Analisis Hasil Persen EE SLN Eritromisin	39
4.2.2 Hasil Penentuan pH Solid Lipid Nanoparticles Eritromisin	43
4.3 Hasil Pengujian Stabilitas Heating-Cooling Cycle dan Mekanik	44
4.4 Hasil Karakterisasi dan Pengujian Formula Terbaik SLN Eritromisin	49
4.4.1 Hasil Ukuran Partikel, Distribusi Partikel, dan Zeta Potensial	49
4.4.2 Hasil Pengujian Kelarutan	52
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	55
5.1 Kesimpulan	55
5.2 Saran.....	55
DAFTAR PUSTAKA	57
LAMPIRAN	64
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	83

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Struktur eritromisin	6
2. Struktur <i>Solid Lipid Nanoparticles</i> secara umum	11
3. Struktur Kimia Asam Stearat	14
4. Struktur Kimia Tween 80 (Polisorbitan 80).....	15
5. Struktur Kimia <i>Polyethylene Glycol</i> (PEG-1000).....	16
6. Struktur Kimia <i>Polyvinyl Alcohol</i> (PVA)	18
7. Prinsip kerja alat spektrofotometer UV-Vis.....	20
8. Gerak Brown	24
9. Prinsip kerja DLS	25
10. Teori electrical double layer.....	27
11. Ilustrasi struktur <i>Solid Lipid Nanoparticles</i> Eritromisin.....	37
12. Pengaruh agregat terhadap partikel.....	40
13. Proses Pembentukan Coalescence	48

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Rentang nilai PDI dan tipe dispersinya.....	24
2. Rentang nilai zeta potensial	26
3. Formula SLN Eritromisin	30
4. Hasil partikel lipid padat eritromisin.....	36
5. Hasil Persen EE SLN Eritromisin.....	39
6. Hasil pH SLN Eritromisin.....	43
7. Hasil Uji stabilitas <i>heating-cooling cycle</i>	45
8. Hasil Karakterisasi Formula Terbaik SLN Eritromisin	49
9. Hasil pengujian kelarutan formula terbaik SLN Eritromisin	53

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Skema Kerja Umum	64
2. Skema Pembuatan <i>Solid Lipid Nanoparticles</i> Eritromisin.....	65
3. <i>Solid Lipid Nanoparticles</i> (SLN) Eritromisin	66
4. <i>Certificate of Analysis</i> (CoA) Eritromisin.....	67
5. Panjang Gelombang Maksimum dan Kurva Kalibrasi Eritromisin	68
6. Persen EE	69
7. Analisis Statistika Persen EE Sediaan SLN Eritromisin.....	70
8. pH <i>Solid Lipid Nanoparticles</i> Eritromisin	72
9. Uji Stabilitas <i>Heating-cooling cycle</i> dan Uji Mekanik	73
10. Analisis Statistika pH Stabilitas Sediaan SLN.....	75
11. Uji Kelarutan.....	77
12. Hasil Pengukuran PSA dan Sertifikat Pengujian PSA.....	79

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Eritromisin merupakan antibiotik golongan makrolida yang menghambat proses sintesis protein pada bakteri. Eritromisin termasuk spektrum luas yang aktif terhadap bakteri gram negatif maupun gram positif. Antibiotik golongan makrolida ini bersifat bakterisid atau bakteriostatik tergantung jenis dan kadar antibiotik didalam darah (Rahman dkk., 2011).

Eritromisin memiliki kelarutan yang sukar dalam air serta memiliki bioavailabilitas oral yang rendah (sekitar 30%)(Sahu *et al.* 2014). Obat yang memiliki kelarutan yang rendah akan berpengaruh terhadap absorpsi obat saat didalam tubuh. Sehingga diperlukan suatu upaya dalam meningkatkan kelarutan eritromisin dengan memanfaatkan teknologi nanopartikel. Ukuran yang kecil dari nanopartikel dapat meningkatkan luas permukaan sehingga mengalami perluasan yang menyebabkan kelarutan obat atau zat aktif meningkat. Oleh karena itu, zat aktif akan lebih mudah terdistribusi ke jaringan target serta kemampuan penyerapan juga meningkat (Abdassah, 2017; Suprpto, 2019).

Solid Lipid Nanoparticles (SLN) merupakan salah satu teknologi nanopartikel yang menawarkan sistem penghantaran obat, terutama untuk obat yang sukar larut dalam air. SLN terdiri dari zat aktif yang terperangkap dalam inti lipid dan surfaktan di kulit terluar. SLN juga menawarkan alternatif terbaik untuk sistem polimer dengan toksisitas yang lebih rendah, dapat memodifikasi untuk pelepasan obat yang diinginkan, perlindungan dari degradasi obat, dan menghindari pelarut

organik. Keuntungan tersebut membuat SLN menjanjikan sistem pembawa untuk pengiriman obat yang optimal (Mumuni *et al.* 2019; Sahu *et al.* 2014)

Berdasarkan penelitian Pignatello *et al.* (2017) studi stabilitas eritromisin yang diformulasikan menjadi *solid lipid nanoparticles* dengan menggunakan lipid softisan 100 dan surfaktan tween 80 menunjukkan bahwa formulasi hampir stabil hingga satu tahun pada kondisi penyimpanan yang berbeda dengan persen EE sebesar $63.4 \pm 4.44\%$. Penelitian Amalia *et al.* (2015) yang memformulasikan antibiotik glikazid menjadi *solid lipid nanoparticles* dengan menggunakan lipid asam stearat, surfaktan tween 80 dan kosurfaktan PEG 400 menghasilkan %EE sebesar $84.055 \pm 3.876\%$. Penelitian yang dilakukan Xie *et al.* (2011) mengenai *solid lipid nanoparticles* terhadap enrofloxacin yang menggunakan lipid asam stearat dan PVA sebagai stabilizer menghasilkan %EE sebesar $70.56 \pm 1.08\%$ dan ukuran partikel 217.3 nm. Kemudian penelitian Dong *et al.* (2011) menggunakan antibiotik norfloxacin sebagai *solid lipid nanoparticles* untuk rute pemberian oral dengan menggunakan lipid asam stearat dan PVA sebagai stabilizer mampu menghasilkan %EE sebesar $93.04 \pm 0.34\%$ dan ukuran partikel 304.67 nm.

Memperhatikan dari penelitian Amalia *et al.* (2015), Xie *et al.* (2011), dan Dong *et al.* (2011) dimana asam stearat dapat digunakan sebagai matriks lipid dalam formulasi *solid lipid nanoparticles* yang menghasilkan ukuran partikel yang kecil dan %EE yang lebih baik. Sehingga peneliti juga berharap bahwa antibiotik eritromisin yang diformulasikan menjadi SLN dengan menggunakan lipid asam stearat juga dapat menghasilkan ukuran partikel yang kecil dan %EE yang lebih baik dan belum ada penelitian tentang eritromisin yang dibuat menjadi SLN dengan

variasi asam stearat. Oleh karena itu, peneliti telah melakukan penelitian formulasi dan karakterisasi *solid lipid nanoparticles* eritromisin dengan variasi asam stearat sebagai matriks lipid.

Pembuatan SLN eritromisin dilakukan dengan menggunakan metode pengadukan kecepatan tinggi dan teknik ultrasonikasi. SLN eritromisin diformulasi menjadi 3 formula dengan memvariasikan jumlah asam stearat yang akan mempengaruhi efisiensi penyerapan obat di dalam matriks lipid. Ketiga formula SLN eritromisin akan dilakukan uji pH dan uji stabilitas fisik berdasarkan metode heating-cooling dan uji mekanik. Formula terbaik akan ditentukan dari nilai persen efisiensi enkapsulasi yang menggambarkan banyaknya obat yang dapat terjerap dalam sistem pembawa. Karakterisasi yang dilakukan terhadap partikel pada formula terbaik antara lain ukuran partikel, nilai PDI, zeta potensial, serta dilakukan uji kelarutan terhadap formula terbaik yang diperoleh.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan teori bahwa kelarutan eritromisin meningkat dengan diformulasi menjadi SLN, maka dapat dirumuskan permasalahan dalam penelitian ini, yaitu sebagai berikut:

1. Bagaimana kelarutan formula terbaik eritromisin yang diformulasikan menjadi *solid lipid nanoparticles*?
2. Bagaimana pengaruh asam stearat terhadap persen efisiensi enkapsulasi (%EE) sediaan *solid lipid nanoparticles* yang dihasilkan?
3. Berapa nilai *poly dispersity index* (PDI) dan zeta potensial dari formula terbaik sediaan *solid lipid nanoparticles* yang dihasilkan?

4. Bagaimana stabilitas fisik sediaan *solid lipid nanoparticles* yang dihasilkan?

1.3 Tujuan

Tujuan penelitian ini antara lain, yaitu :

1. Membuat formulasi *solid lipid nanoparticles* eritromisin dengan berbagai jumlah asam stearat yang kelarutannya meningkat.
2. Mengetahui pengaruh asam stearat terhadap persen efisiensi enkapsulasi (%EE) sediaan *solid lipid nanoparticles* yang dihasilkan.
3. Mendapatkan nilai *poly dispersity index* (PDI) dan zeta potensial dari formula terbaik sediaan *solid lipid nanoparticles* yang dihasilkan.
4. Mengetahui stabilitas fisik sediaan *solid lipid nanoparticles* yang dihasilkan.

1.4 Manfaat

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi dalam pembuatan *solid lipid nanoparticles eritromisin* ataupun pengembangan lebih lanjut mengenai *solid lipid nanoparticles*, dapat memberi informasi mengenai adanya pengaruh asam stearat pada sediaan *solid lipid nanoparticles* pembawa eritromisin, serta dapat digunakan untuk penelitian lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdassah, M. 2017, Nanopartikel Dengan Gelasi Ionik, *Jurnal Farmaka*, **15(1)**:45–52.
- Almeida, I.F., & Bahia, M.F. 2006, Evaluation Of The Physical Stability Of Two Oleogels, *Int J Pharm*, **327**:73-77.
- Aloys, H., *et al.* 2016, Microencapsulation By Complex Coacervation: Methods, Techniques, Benefits, And Applications, *Americ J Food Sci Nutri Res*, **3(6)**: 188-192.
- Amalia, A., Mahdi, J., & Effionora, A. 2015, Preparasi Dan Karakterisasi Solid Lipid Nanoparticle (Sln) Gliklazid, *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, **13(1)**:108 - 114.
- Angelia, F., Purwastyastuti., Louisa, M., & Menaldi, S.L. 2019, Teknologi Nano Di Bidang Dermatologi Kosmetik, *Media Dermato Venereologica Indonesian*, **46(2)**.
- Annisa, R., Hendradi, E., & Melani, D. 2016, Pengembangan Sistem Nanostructured Lipid Carriers (Nlc) Meloxicam Dengan Lipid Monostearin Dan Miglyol 808 Menggunakan Metode Emulsifikasi, *J Tropical Pharm Chemistry*, **3(3)**: 2407-6090.
- Ansel, H.C. 1989, *Pengantar bentuk sediaan farmasi*, edisi ke-4, Terjemahan Farida, I., Universitas Indonesia Press, Jakarta, Indonesia.
- Aspadih, V., Wahyuningrum, S.N., Fristiohady, A. 2020, Review Artikel: Penggunaan Lipid Asam Stearat Dalam Sistem Penghantaran Obat Berbasis Nanopartikel, *Med Farm*, **16(2)**.
- Astuti, B.D. 2013, Pengaruh Sonikasi Terhadap Struktur dan Morfologi Nanopartikel Magnetik Yang Disintesis Dengan Metode Kopresipitasi, *Jurnal Fisika Unand*, **2(3)**:186-189.
- Bailey, D.G., Bend, J.R., & Arnold, J.M. 1996, Erythromycin–Felodipine Interaction: Magnitude, Mechanism, and Comparison With Grapefruit Juice, *Clin Pharmacol Ther*, **60(1)**:25.
- Basha, S.K., Dhandayuthabani, R., Muzammil, M.S., & Kumari, V.S. 2020, Solid Lipid Nanoparticles For Oral Drug Delivery, *Materials Today: Proceedings*, **36(2)**:313-324.
- Bouchemal, K., Briancon, S., Perrier, E., & Fessi, H. 2004, Nano-Emulsion Formulation Using Spontaneous Emulsification: Solvent, Oil And Surfactant Optimisation, *Int.J.Pharm*, **280 (1-2)**:241-251.

- Budiman, M.H. 2008, Uji Stabilitas Fisik dan Aktivitas Antioksidan Sediaan Krim Yang Mengandung Ekstrak Kering Tomat (*Solanum Lycopersicum L.*), *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Chithrani, D.B. 2011, Optimization Of Bio-Nano Interface Using Gold Nanostructures As Amodel Nanoparticle System, *Int Scij*, **1(3)**:115-135.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995, *Farmakope Indonesia*, Edisi Ke 4, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2014, *Farmakope Indonesia*, Edisi Ke-5, Direktorat Jendral Pengawasan Obat Dan Makanan, Jakarta, Indonesia.
- Dhakar, R.C., Maurya,S.D., & Saluja, V. 2012, From Formulation Variables To Drug Entrapment Efficiency Of Microspheres: A Technical Review, *Journal Of Drug Delivery & Therapeutics*, **2(6)**:128-133.
- Dong, Z., Xie, S., Zhu, L., Wang, Y., Wang, X. & Zhou, W. 2011, Preparation and in vitro, in vivo evaluations of norfloxacin-loaded solid lipid nanopartices for oral delivery, *Drug Deliv*, **18(6)**: 441-450.
- Drugbank. 2021, *Erythromicyn*, Diakses Pada 24 September 2021, <[Http://Www.Drugbank.Ca/Drugs/Db00199](http://www.drugbank.ca/drugs/db00199)>.
- Ekambaram, P., Abdul, A., & Priyanka, K. 2012, Solid Lipid Nanoparticles: A Review, *Sci Revs Chem Commun*, **2(1)**:80-102.
- Eldem, T., Peiser, P. & Hincal, A. 1991, Optimization of spray dried and congealed lipid microparticles and characterization of their surface morphology by SEM, *Pharm Res*, **8(1)**: 47-54
- Ernawati. 2012, Identifikasi Pengaruh Variabel Proses dan Penentuan Kondisi Optimum Dekomposisi Katalitik Metana Dengan Metode Respon Permukaan,*Skripsi*, S.T., Jurusan Ekstensi Teknik Kimia, Fakultas Teknik, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Fatimah, S.L. 2017, Preparasi Dan Karakterisasi Submikro Partikel Poly(Lactic-Co-Glycolic Acid) Pembawa Eritromisin Menggunakan Stabilizer PVA Dengan Variasi Jumlah Eritromisin, *Skripsi*, Sarjana Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Bhakti Pertiwi, Palembang, Indonesia.
- Ferdiansyah, R., Putri, Y.D., Hamdani, S., & Julianto, A., 2017, Peningkatan kelarutan dan Disolusi Ibuprofen melalui Pembentukan Mikropartikel Metode *Emulsification-Ionic-Gelation* Menggunakan Polivinil Alkohol (PVA) sebagai Polimer dan Tripolifosfat (TPP) sebagai Agen *Crosslink*, *IJPST*, **4(3)** : 118-130.

- Ferdiansyah, R., Ardiansyah, S.A., Rachmaniar, R., & Yuniar, I. 2021, Pengaruh Pembentukan Kokristal Menggunakan Koformer Asam Karboksilat Dengan Metode Solvent Evaporation dan Solvent Drop Grinding Terhadap Bioavailabilitas Zat Aktif, *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, **12(1)**:28-38.
- Florence, A.T., And Attwood, D., 1988, *Physicochemical Principles Of Pharmacy*, 2nd Edition, The Macmillan Press Ltd, London, 163.
- Garud, A., Singh, D. & Garud, N. 2012, Solid Lipid Nanoparticles (SLN): Method, Characterization, And Applications, *Int Curr Pharm J*, **1(11)**: 384 – 393.
- Gaynor, M. & Mankin, A.S. 2003, Macrolide Antibiotics: Binding Site, Mechanism Of Action, Resistance, *Current Topics In Medicinal Chemistry*, **1(3)**:949-961.
- Gomez-Curet, I. 2012, *Nanoparticle Fabrication and Characterization For Biomedical Research Applications*, Thermo Scientific Nanodrop Product, USA.
- Handayani, F.S., Nugroho, B.H., Munawiroh, S.Z. 2018, Optimization of low energy nanoemulsion of Grape seed oil formulation using D-Optimal Mixture Design (DMD), *J Ilm Farm*, **14(1)**:17-34.
- Harmita. 2006, *Analisis Fisikokimia*, Departemen Farmasi Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Hassan, C.M. And Peppas, N.A. 2000, Structure and Morphology Of Freeze/Thawed Pa Hydrogels, *Macromolecules*, **33(7)**:2472-2479.
- Huda, M. 2012, Pembuatan Nanopartikel Lipid Padat Untuk Meningkatkan Laju Disolusi Kurkumin, *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Ikatan Apoteker Indonesia. 2011, *ISO Indonesia*, Edisi Ke-46, Isfi, Jakarta, Indonesia.
- Jafar, G., Darijanto, S.T., & Mauludin, R. 2015, Formulasi Solid Lipid Nanoparticle Ceramide, *J Pharm Sci*, **2(2)**: 2460- 9560.
- Jaya, T.G., 2018, Test Of Submicro Activity Of Sodium Alginate Particle And Chitosan Carrier Of Leaf Ethanol Extract Ketepeng China (*Senna Alata. L*) Against Mushroom Growth *Trichophyton*, *Skripsi*, Jurusan Farmasi Fakultas MIPA Universitas Sriwijaya. Indralaya.
- Khan, S., Tiwari, T., Tyagi, S., Bhowmik, M., Joshi, A., & Dubey, B. 2012, Preformulation Studies And Preparation Of Dithranol Loaded Solid Lipid Nanoparticles, *Int J Res Dev Pharm L Sci*, **1(4)**:183-188.

- Khoerunisa, I., Najihudin, A. Dan Hindung,S. 2020, Review Artikel: Solid Lipid Nanoparticles (Sln) Metode Dan Karakteristik, *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*, **3(2)**:307-316.
- Lachman, L., Lieberman, H.A. & Kanig, J.L. 1986, *Teori dan praktek farmasi industri edisi kedua*, Philadelphia, Lea & Febiger, 1 – 31.
- Li, H., Zhao, X., Ma, Y., Zhai, G., Li, L. & Lou, H. 2009, Enhancement Of Gastrointestinal Absorption Of Quercetin By Solid Lipid Nanoparticles, *J Controlled Release*, **133**:238-244.
- Mappamasing, F., Anwar, E., & Mun'im, A. 2015, Formulation, Characterization And In Vitro Penetration Study Of Resveratrol Solid Lipid Nanoparticles In Topical Cream, *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, **13**:137-144.
- Mardiyanto. 2013, Investigation Of Nanoparticulate Formulation Intended For Caffein Delivery Into Hair Follicle, *Dissertation*, Dr.rer.nat.Mardiyanto,M.Si.,Apt, Departemen Of Pharmacy, Faculty Of Science, Saarland University, Saabruecken, Germany.
- Mardiyanto., Untari, B., Fithri, N.A., Mara, A., Aprianto, A.A., Ningsih, G.E., 2022, The Enhancement Solubility and Stability of Erythromycin Formatted in Solid Lipid Nanoparticles by Utilizing PVA as Stabilizer, *Sci and Tec Ind*, **7(2)**:195-201.
- Martin, A., Swarbrick, J., & Comarata, A. 1993, *Farmasi Fisik: Dasar-Dasar Kimia Fisik Dalam Ilmu Farmasetik* (Terjemahan Yoshita), Edisi Iii. Universitas Indonesia Press, Jakarta, Hal.845-847.
- Martindale. 1982, *The Extra Pharmacopoeia 28th Ed.*, The Pharmaceutical Press, London, P. 1066.
- Maryam, T. & Balaji. 2015, Formulation and in vitro evaluation of Vincristine microemulsion by using nigella sativa oil, *Int J of Farmacia*, **1(2)**: 79- 90.
- Mims. 2021, *Macrolides Eye Anti-Infectives & Antiseptics Acne Treatment Preparations*, Diakses Pada 18 September 2021, <<https://www.mims.com/indonesia/drug/info/erythromycin?Mtype=Generic>>
- Mohanraj, V.J. & Chen, Y. 2006, Nanoparticle-a review, *Trop J Pharm Res*, **5(1)**: 561 – 573.
- Mukherjee, S., Ray, S., & Thakur, R. S. 2009, Solid Lipid Nanoparticles: A Modern Formulation Approach In Drug Delivery System, *Indi J Pharm Sci*, **71(4)**: 349.

- Mumuni *et al.* 2019, A new lipid-based oral delivery system of erythromycin for prolong sustain release activity, *Materials Science & Engineering C*, **97**: 245–253
- Muslim, M., Kustiningsih, Y. & Yanuarti, E. 2015, Pemanfaatan Poll Serum Sebagai Bahan Kontrol Ketelitian Pemeriksaan Glukosa Darah, *Mltj*, **1(2)**:54 – 60.
- Osol, A. 1980, *Remington's pharmaceutical sciences*, 16th edition, MackPublishing Company, Easton Pensilvania, USA.
- Pal, S.L., Utpal, J.P.K., Manna, G.P., Mohanta & Manavalan, R. 2011, Nanoparticle An Overview Of Preparation and Characterization, *J Appl Pharm Sci*, **1(6)**:228 – 234.
- Pambudi, K. 2013, Formulasi dan uji stabilitas fisik sediaan emulsi minyak biji jinten hitam (*Nigella sativa* Linn.), *Skripsi*, Jurusan Farmasi FF Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Panji, T. 2012, *Teknik Spektroskopi Untuk Elusidasi Struktur Molekul*, Graha Ilmu, Yogyakarta, Indonesia.
- Pignatello, R., Fouchi, V, Petronio, G.P., Greco,A.S., Furnert,P.M. 2017, Formulation and Characterization of Erythromycin-loaded Solid Lipid Nanoparticles, *Bio Resc in App Chem*, **7**.
- Priya, M.R. & Jeevitha, N. 2016, Semi-Solid Dispersion Of Carvedidol Solid Lipid Nanoparticles For Topical Delivery, *Euro J Pharm Med Res*, **3(3)**:231-238.
- Rahman, I.R., Kusumowati, I.T.D., Indrayudha P. & Sukmawati, A. 2011, Uji Stabilitas Fisik Dan Daya Antibakteri Suspensi Eritromisin Dengan Suspending Agent Pulvis Gummi Rabici, *Pharm J Indones*, **12(2)**:44 – 49.
- Ramadan, A.A. 2011, A Study Of Some Lipid-Based Drug Delivery Systems, A *Thesis* Presented, Ph.D., Pharmaceutics Sciences, Pharmacy, Alexandria University And Angers University, Khortoum, Azarita, Alexandria, Egypt.
- Ramadhan, A.G. 2021, Uji Aktivitas Antibakteri Gel Hpmc 60-Sh Pembawa Submikro Partikel Eritromisin Terhadap Kulit Tikus Terinfeksi *Staphylococcus*, *Skripsi* Sarjana Farmasi, Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya,Indonesia.
- Refti, W. 2017, Optimasi Dan Karakterisasi Formula Submikro Partikel Poly(Lactic-Co-Glycolic Acid) Pembawa Betametason Valerat Dengan Variasi Konsentrasi Poly(Vinyl Alcohol) Dan Waktu Sonikasi, *Skripsi* Sarjana Farmasi, Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.

- Remya, P.N., And Damodharan, N. 2020, Formulation, Development And Characterization Of Nimesipine Loaded Solid Lipid Nanoparticles, *Int J Appl Pharm*, **12(5)**: 265-271.
- Revathi, S. & Dhanaraju, M.D. 2019, Optimization and Characterization Ezogabine-Loaded Nanosuspension for Enhancement of Bioavailability by “Bottom-Up” Technology Using 32 Factorial Design, *J Drug Deliv Therapeutics*, **9(3)**: 227-237.
- Ristia, I.R. 2010, Formulasi Suspense Eritromisin Menggunakan Suspending Agent Pulvis Gummi Arabici (Pga): Uji Stabilitas Fisik Dan Daya Antibakteri. *Skripsi Sarjana Farmasi, Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta, Indonesia.*
- Rowe, R.C., P.J Sheskey, Quinn, & Marian, E. 2009, *Handbook Of Pharmaceutical Excipient*, 6th Ed, The Parmaceutical Press, London.
- Sahu, A.K., Kumar, T., Jain, V. 2014, Formulation Optimization of Erythromycin Solid Lipid Nanocarrier Using Response Surface Methodology, *BioMed Res Int*,
- Samimi, S., Maghsoudnia, N., Eftekhari, R. B., & Dorkoosh, F. 2019, *Lipid-Based Nanoparticles For Drug Delivery Systems. Characterization And Biology Of Nanomaterials For Drug Delivery*, 47–76. Doi:10.1016/B978-0-12-814031-4. Tehran University Of Medical Sciences, Tehran, Iran.
- Sari, D.P., 2018, Preparasi dan Karakterisasi Nanopartikel Lipid Padat Glibenklamid dengan Variasi Konsentrasi Tween 80 sebagai *Stabilizer*. *Skripsi, Jurusan Farmasi Fakultas MIPA Universitas Sriwijaya. Indralaya.*
- Sastri, K.T., Radha, G.V., Pidikiti, S., & Vajjhala, P. 2020, Solid Lipid Nanoparticles: Preparation Techniques, Their Characterization, And Update On Recent Studies, *J Appl Pharm Sci*, **10(06)**:126-141.
- Septiyanti, M., Fatmiati, S. & Meliana, Y. 2016, Pengaruh Konsentrasi Sampel Terhadap Akurasi Pengukuran Partikel Nanoemulsi, *Publikasi Ilmiah Lipi*, **121 – 128**.
- Setiabudy, R., *et al.* 2007, *Farmakologi Dan Terapi*, Edisi Ke-5, Balai Penerbit Faultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Shegokar, R. & Singh, K.K. 2012, Preparation, Characterization And Cell Based Delivery Of Stavudine Surface Modified Lipid Nanoparticles, *Open Access Scientific Reports*, **1**:192.
- Skoog, D.A. & West, D.M. 1971, *Principles Of Instrumental Analysis*, Edisi Ke-5, Harcourt Brace & Company, New York, Amerika Serikat.

- Suherman, S.K. & Gunawan, S.G. 2007, *Farmakolgi Dan Terapi, Edisi Ke-5*, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Suprpto, S. 2019, Formulasi Napolion (Nanopartikel Lotion) Antiinflamasi Kombinasi Ekstrak Daun Gelenggang Dan Sirih Merah, *J Pharm*, **1(1)**: 2656-890
- Suslick, K.S. & Price, G.J. 1999, Applications Of Ultrasound To Materials Chemistry . *Annual Review Of Material Science*. **29**:295-326.
- Tipler, P. 1998, *Fisika Untuk Sains Dan Teknik Jilid 1*, Erlangga, Jakarta, Indonesia.
- Trisnawati, A.R. & Cahyaningrum, S.E. 2014, Enkapsulasi Pirazinamid Menggunakan Alginat-Kitosan Dengan Variasi Konsentrasi Penambahan Surfaktan Tween 80, *Unesa J Chemistry*, **3(3)**:27-33.
- Triyati, E. 1985, Spektrofotometer Ultra-Violet Dan Sinar Tampak Serta Aplikasinya Dalam Oseanologi, *Oseana*, **10(1)**:39-47.
- Tutorvista. 2017, *Brownian Motion* Dalam [Http://Www.Tutorvista.Com/ Content/ Physics/ Physics/ M](http://www.tutorvista.com/content/physics/physics/m)
- Waghule, N.S., Jain, P.D., Petani, J.C., & Petani, C.A. 2013, Method Development And Validation Of Hplc Method For Determination Of Azithromycin, *J Der Pharma Chemica*, **5(4)**:166-172.
- Xie, S., *et al.* 2011, Preparation, Characterization And Pharmacokinetics Of Enrofloxacin-Loaded Solid Lipid Nanoparticles: Influences Of Fatty Acid, *J Colsurfbj Col. Surf. B: Biointerfaces*, **83(2)**:382-387
- Yadav, N., Khatak, S., & Sara, U.S. 2013, *Solid Lipid Nanoparticles -A Review*, *Int J Appl Pharm*, **5(2)**:0975-7058.
- Zhang, M., Gong, Y.D., Li, X.H., Zhao, N.M., & Zhang, X. F. 2001, Properties and Biocompatibility Of Chitosan Films Modified By Blending With Peg, *Biomaterials*, **23** : 2641.