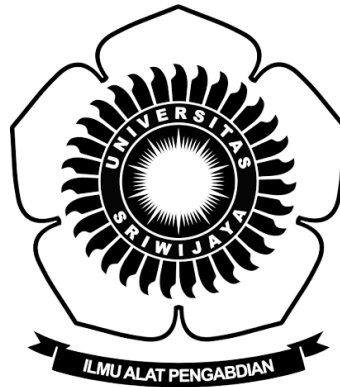


**FORMULASI DAN KARAKTERISASI *SOLID LIPID*
NANOPARTICLE PEMBAWA ERITROMISIN
DENGAN KOSURFAKTAN PEG 400 DAN
VARIASI JUMLAH ASAM STEARAT**

SKRIPSI

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



OLEH:

DHORSAN EGI ISNANTYO

08061381823064

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

2022

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah : Formulasi dan Karakterisasi *Solid Lipid Nanoparticle*
Pembawa Eritromisin dengan Kosurfaktan PEG 400
dan Variasi Jumlah Asam Stearat

Nama Mahasiswa : Dhorsan Egi Isnantyo

NIM : 08061381823064

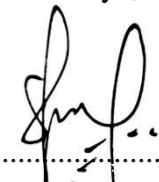
Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 10 Mei 2022 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

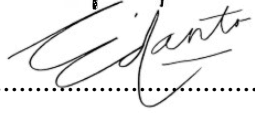
Inderalaya, 6 Juni 2022

Pembimbing

1. **Drs. Sadakata Sinulingga, Apt., M.Kes.**
NIP. 195808021986031001


(.....

.....)

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

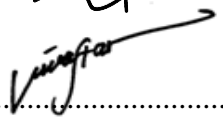
(.....

.....)

Pembahas

1. **Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt.**
NIP. 198711272022032003


(.....

.....)

2. **Viva Starlista, M.Sc., Apt.**
NIP. 199504272022032013

(.....

.....)

Mengetahui,
Kepala Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI




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

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Makalah : Formulasi dan Karakterisasi *Solid Lipid Nanoparticle*
Pembawa Eritromisin dengan Kosurfaktan PEG 400
dan Variasi Jumlah Asam Stearat

Nama Mahasiswa : Dhorsan Egi Isnantyo

NIM : 08061381823064

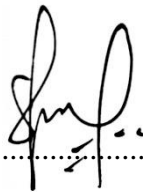
Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 23 Juni 2022 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan masukan panitia sidang skripsi.

Inderalaya, 23 Juni 2022

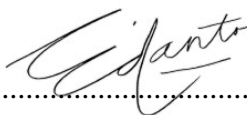
Ketua:

1. **Drs. Sadakata Sinulingga, Apt., M.Kes.**
NIP. 195808021986031001

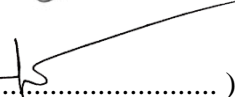
(.....

.....)

Anggota:

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

(.....

.....)

2. **Dr. Shaum Shiyan, M.Sc., Apt.**
NIP. 198605282012121005

(.....

.....)


3. **Indah Solihah, M.Sc., Apt.**
NIP. 198803082019032015

(.....

.....)

Mengetahui,
Kepala 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 : Dhorsan Egi Isnantyo

NIM : 08061381823064

Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi

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

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 23 Juni 2022

Penulis,



Dhorsan Egi Isnantyo

NIM 08061381823064

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

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

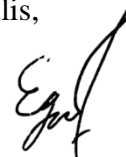
Nama Mahasiswa : Dhorsan Egi Isnantyo
NIM : 08061381823064
Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

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 Nanoparticle* Pembawa Eritromisin dengan Kosurfaktan PEG 400 dan Variasi Jumlah Asam Stearat” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/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.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 23 Juni 2022

Penulis,



Dhorsan Egi Isnantyo

NIM 08061381823064

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

يَرْفَعُ اللَّهُ الَّذِينَ ءَامَنُوا مِنْكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ

“Allah akan meninggikan orang-orang yang beriman di antaramu dan orang-orang yang diberi ilmu pengetahuan beberapa derajat”

(QS. Al-Mujadilah 58: Ayat 11).

Barang siapa yang hendak menginginkan dunia, maka hendaklah ia menguasai ilmu. Barang siapa menginginkan akhirat, hendaklah ia menguasai ilmu. Dan barang siapa yang menginginkan keduanya (dunia dan akhirat), hendaklah ia menguasai ilmu. (HR Ahmad)

Barang siapa yang menempuh suatu jalan untuk menuntut ilmu, maka Allah SWT akan memudahkan baginya jalan menuju surga. (HR Muslim)

Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah *Subhanahu wa Ta'ala*, Nabi Muhammad *Shallallahu 'Alaihi wa Sallam*, Keluarga, Dosen, Sahabat, Almamater, dan Orang yang berada di sekitar saya.

Motto:

Jadilah diri sendiri, lakukan dan berjuanglah

Trust yourself. You know more than you think you know
(Benjamin Spack)

Take the first step in faith. You don't have to see the whole staircase,
just take the first step
(Dr. Martin Luther King Jr.)

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kehadirat Allah SWT karena atas limpahan nikmat dan rahmat-Nya yang tak terhingga sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Formulasi dan Karakterisasi *Solid Lipid Nanoparticle* Pembawa Eritromisin dengan Kosurfaktan PEG 400 dan Variasi Jumlah Asam Sterat”. Penyusunan skripsi ini dilakukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.) pada Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya.

Peneliti menyadari dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini tentu tidak lepas dari bantuan, bimbingan, serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh sebab itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Allah *Subhanahu wa Ta'ala* yang maha pengasih lagi maha penyayang atas berkat rahmat, izin dan karunia-Nya lah penulis dapat menyelesaikan masa studi ini.
2. Nabi Muhammad *Shallallahu'Alaihi wa Sallam* penulis memberikan shalawat dan salam atas jasa beliau sehingga dapat merasakan nikmat agama islam yang lurus dan diberkahi oleh Allah *Subhanahu wa Ta'ala*.
3. Keluarga yaitu Papa (Arum), Mama (Dewi), Kakak (Edo), dan Adik (Marsya) yang selalu mendoakan, memberi semangat dan nasihat serta kebersamaan disetiap langkah kehidupan sehingga dapat menyelesaikan masa perkuliahan.
4. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt., selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini berjalan dengan lancar.
5. Bapak Drs. Sadakata Sinulingga, Apt., M.Kes. dan Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. selaku dosen pembimbing yang telah memberikan ilmu, meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan, memberikan

semangat, nasihat serta berbagai saran dan masukan untuk menyelesaikan skripsi ini dengan baik.

6. Ibu Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt. dan Ibu Viva Starlista, M.Sc., Apt. selaku dosen pembahas atas saran dan masukan yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi.
7. Bapak Dr. Shaum Shiyon, M.Sc., Apt. dan Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt. selaku dosen penguji atas saran dan masukan yang telah diberikan kepada penulis selama sidang komprehensif untuk menambah wawasan penulis terkait bidang kefarmasian.
8. Seluruh jajaran dosen Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya yang telah memberikan wawasan, ilmu, saran, dan nasihat selama masa perkuliahan.
9. Seluruh staf dan analis laboratorium Jurusan Farmasi yang telah banyak memberikan bantuan selama masa perkuliahan dan penelitian skripsi sehingga penulis bisa menyelesaikan studi dengan baik.
10. Partner (Firyaliza) yang telah menemani diperkuliahan, penyemangat, berjuang bersama-sama dalam menyelesaikan studi dengan baik.
11. Rekan grup walking (Md, Farhan, Ciam) yang telah bersama-sama dalam menyelesaikan masa studi di perkuliahan.
12. Rekan tugas akhir (Andre, Igel, Lia, Naomi) yang telah banyak membantu selama penelitian dan bersama berjuang untuk menyelesaikan studi dengan baik.
13. Seluruh mahasiswa Farmasi UNSRI 2018 atas kebersamaan dan pengalaman selama dalam perkuliahan.
14. Seluruh mahasiswa Farmasi Angkatan 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, dan 2021 atas kebersamaan dan bantuan kepada penulis selama masa perkuliahan, penelitian, dan penyusunan skripsi.
15. Seluruh pihak yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai.

Demikian kata pengantar ini dibuat. Semoga semua pihak yang telah membantu diberikan balasan yang baik oleh Allah *Subhanahu wa Ta'ala*. Penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari pembaca agar skripsi dapat menjadi lebih baik lagi. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan seluruh pembaca. Terima kasih.

Inderalaya, 23 Juni 2022

Penulis,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Egi Isnantyo', written in a cursive style.

Dhorsan Egi Isnantyo

NIM 08061381823064

**Formulation and Characterization of Solid Lipid Nanoparticle Carrier
Erythromycin with Cosurfactant PEG 400 and Variation in Amount
of Stearic Acid**

**Dhorsan Egi Isnantyo
08061381823064**

ABSTRACT

Erythromycin is a drug that has low solubility in water. The low solubility of the drug causes slow absorption of the drug in the body and results in inadequate bioavailability, so a solid lipid nanoparticle of erythromycin was carried out to increase its solubility. Formula solid lipid nanoparticle consisted of stearic acid with various concentrations as a lipid matrix, tween 80 as a surfactant, PEG 400 as a cosurfactant, and PVA as a stabilizer. The study used 3 formulas to take the best formula based on %EE and then carried out particle characterization, physical stability testing, and solubility testing. The percentage of EE produced by formula 1, formula 2, and formula 3 is 77.9216 ± 0.2094 ; 82.755 ± 0.0408 ; and 81.255 ± 0.1870 . The results of the best formula characterization, namely formula 2, obtained a particle size of 342.8 ± 0.3 nm, PDI 0.215 ± 0.0015 ; and zeta potential -18.45 ± 0.15 mV. The results of the physical stability test using the Heating Cooling for 12 days showed the results in the form of a white, slightly cloudy preparation, the pH decreased and indicated the occurrence of phase separation, as well as phase separation in the mechanical stability test. The results of the solubility test showed that the solid lipid nanoparticle erythromycin was completely soluble in aquadest, 5% HCl, SGF and SIF. Based on the results of the study showed that the solubility of erythromycin can be increased by being formulated into solid lipid nanoparticles.

**Keywords : Erythromycin, Solid Lipid Nanoparticle, Stearic Acid, PEG 400,
Percent Encapsulation Efficiency**

Formulasi dan Karakterisasi Solid Lipid Nanoparticle Pembawa Eritromisin dengan Kosurfaktan PEG 400 dan Variasi Jumlah Asam Stearat

Dhorsan Egi Isnantyo
08061381823064

ABSTRAK

Eritromisin merupakan salah satu obat yang memiliki kelarutan yang rendah didalam air. Kelarutan obat yang rendah menyebabkan absorpsi obat yang lambat di dalam tubuh dan mengakibatkan bioavailabilitas yang tidak memadai sehingga dilakukan formulasi *solid lipid nanoparticle* terhadap eritromisin untuk meningkatkan kelarutannya. Formula *Solid lipid nanoparticle* eritromisin terdiri atas asam stearat dengan variasi konsentrasi sebagai matriks lipid, tween 80 sebagai surfaktan, PEG 400 sebagai kosurfaktan, dan PVA sebagai stabilizer. Penelitian menggunakan 3 formula yang akan diambil formula terbaik berdasarkan %EE dan kemudian dilakukan karakterisasi partikel, pengujian stabilitas fisik, dan pengujian kelarutan. Persen EE yang dihasilkan formula 1, formula 2, dan formula 3 berturut-turut sebesar $77,9216 \pm 0,2094$; $82,755 \pm 0,0408$; dan $81,255 \pm 0,1870$. Hasil karakterisasi formula terbaik yaitu formula 2 didapatkan ukuran partikel sebesar $342,8 \pm 0,3$ nm, PDI $0,215 \pm 0,0015$; dan zeta potensial $-18,45 \pm 0,15$ mV. Hasil uji stabilitas fisik dengan metode *Heating Cooling* selama 12 hari menunjukkan hasil berupa sediaan berwarna putih, sedikit keruh, pH mengalami penurunan dan menunjukkan terjadinya pemisahan fase, serta terjadi pemisahan fase pada uji stabilitas mekanik. Hasil uji kelarutan menunjukkan *solid lipid nanoparticle* eritromisin larut sempurna di dalam aquadest, HCl 5%, SGF dan SIF. Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa eritromisin dapat ditingkatkan kelarutannya dengan diformulasikan menjadi *solid lipid nanoparticle*.

Kata kunci : Eritromisin, Solid Lipid Nanoparticle, Asam Stearat, PEG 400, Persen Efisiensi Enkapsulasi

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRACT.....	x
ABSTRAK	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Eritromisin.....	6
2.1.1 Sifat Fisika Kimia	7
2.1.2 Farmakokinetika dan Farmakodinamika.....	8
2.1.3 Sediaan, Dosis, Indikasi, dan Kontraindikasi	8
2.1.4 Mekanisme	9
2.1.5 Efek Samping.....	10
2.2 Nanoteknologi	10
2.3 <i>Solid Lipid Nanoparticle</i>	11
2.4 Penelitian Terkait	12
2.5 Formula Standar <i>Solid Lipid Nanoparticle</i>	13
2.6 Preformulasi	14
2.6.1 Asam Stearat	14
2.6.2 Tween 80.....	15
2.6.3 PEG 400	16
2.6.4 Polyvinyl Alcohol (PVA).....	17
2.7 Metode Preparasi Solid Lipid Nanoparticle	18
2.8 Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE)	19
2.9 Stabilitas <i>Solid Lipid Nanoparticle</i>	21
2.10 Karakterisasi Partikel	22
2.10.1 Ukuran Partikel dan Index Polidispersitas	23
2.10.2 Zeta Potensial	25

BAB III	METODOLOGI PENELITIAN	27
3.1	Waktu dan Tempat Penelitian	27
3.2	Alat dan Bahan	27
3.2.1	Alat.....	27
3.2.2	Bahan.....	27
3.3	Formula	28
3.4	Preparasi Bahan	29
3.4.1	Preparasi Bahan Partikel Lipid	29
3.4.2	Preparasi Fase Air	29
3.5	Preparasi <i>Solid Lipid Nanoparticle</i>	29
3.6	Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi	30
3.7	Penentuan pH	30
3.8	Uji Stabilitas Fisik.....	31
3.8.1	Uji Mekanik (Sentrifugasi)	31
3.8.2	Metode <i>Heating-Cooling</i>	31
3.9	Karakterisasi dan Uji Solid Lipid Nanoparticle	31
3.9.1	Pengukuran Ukuran Partikel, PDI, dan Zeta Potensial	31
3.10	Uji Kelarutan Sediaan Solid Lipid Nanoparticle	
	Eritromisin.....	32
3.10.1	Aquades	32
3.10.2	Larutan NaOH 5%	32
3.10.3	Larutan NaHCO ₃ 5%	32
3.10.4	Larutan HCl 5%	32
3.10.5	Simulated Gastric Fluid (SGF).....	33
3.10.6	Simulated Intestinal Fluid (SIF).....	33
3.11	Pengolahan dan Analisa Data.....	33
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	35
4.1	Preparasi Solid Lipid Nanoparticle Eritromisin	35
4.2	Analisa <i>Solid Lipid Nanoparticle Eritromisin</i>	37
4.2.1	Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE) ...	37
4.2.2	Hasil Uji pH	41
4.3	Hasil Uji Stabilitas Fisik.....	41
4.4	Karakterisasi Solid Lipid Nanoparticle Eritromisin	44
4.4.1	Penentuan Ukuran Partikel, PDI, dan Zeta Potensial	44
4.5	Hasil Uji Kelarutan.....	46
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN.....	49
5.1	Kesimpulan.....	49
5.2	Saran	49
	DAFTAR PUSTAKA	51
	LAMPIRAN.....	60
	DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	79

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Struktur Eritromisin	7
2. Struktur <i>Solid Lipid Nanoparticle</i> (SLN).....	11
3. Struktur Asam Stearat	14
4. Struktur Tween 80.....	15
5. Struktur PEG 400	16
6. Struktur PVA.....	17
7. Prinsip kerja alat spektrofotometer UV-VIS.....	21
8. Prinsip Kerja DLS	24
9. Mekanisme kerja <i>bath sonicator</i>	36
10. Proses pembentukan <i>coalescence</i>	43

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Rentang nilai PDI dan tipe dispersinya.....	23
2. Rentang nilai zeta potensial	26
3. Formula <i>Solid lipid nanoparticle</i> eritromisin.....	28
4. Hasil Persen EE SLN Eritromisin	38
5. Hasil pengukuran pH SLN Eritromisin.....	41
6. Hasil Pengamatan Uji stabilitas <i>Heating-Cooling</i> pada SLN Eritromisin	42
7. Hasil Karakterisasi Formula Terbaik SLN Eritromisin	44
8. Hasil pengujian kelarutan formula terbaik SLN eritromisin.....	47

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Skema Kerja Umum.....	60
2. Formulasi <i>Solid Lipid Nanoparticle</i> Eritromisin	61
3. <i>Solid Lipid Nanoparticle</i> Eritromisin.....	62
4. <i>Certificate of Analysis</i> (CoA) Eritromisin	63
5. Scanning Panjang Gelombang Maksimum dan Penentuan Kurva Kalibrasi Eritromisin.....	64
6. Perhitungan Persen EE dan Perhitungan pH Tiap Formula	66
7. Analisa Statistika Persen EE Sediaan SLN Eritromisin.....	68
8. Pengamatan Organoleptis Stabilitas <i>Heating Cooling</i> dan Uji Mekanik <i>Solid Lipid Nanoparticle</i> Eritromisin	70
9. Hasil Pengukuran PSA <i>Solid Lipid Nanoparticles</i> Eritromisin	73
10. Uji Kelarutan <i>Solid Lipid Nanoparticles</i> Eritromisin	77

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Eritromisin merupakan antibiotik makrolida yang memiliki efek bakteriostatik yang luas terutama terhadap banyak bakteri gram positif dan juga beberapa bakteri gram negatif. Eritromisin memiliki spektrum antibakteri yang mirip dengan penisilin, tetapi tidak identik dengan penisilin. Oleh karena itu, eritromisin umumnya digunakan sebagai alternatif pada pasien yang alergi terhadap penisilin. Antibiotik eritromisin memiliki 14 anggota cincin lakton dengan 10 pusat asimetris dan dua gula (L-cladinose dan D-desosamine) (Gaynor *and* Mankin, 2003; Joint Formulary Committee, 2013). Eritromisin dihasilkan dari strain *Streptomyces erytherus* dan sangat sulit diproduksi melalui metode sintesis (Sweetman, 2006).

Eritromisin memiliki kelarutan yang buruk didalam air, ketidakstabilan pH lambung, rasa tidak enak, waktu paruh yang rendah (1-1,5 jam), dan bioavailabilitas oral yang rendah (sekitar 35%). Kelarutan obat yang buruk dikaitkan dengan penyerapan obat yang lambat sehingga menyebabkan bioavailabilitas yang tidak memadai dan bervariasi (Amidon *et al.*, 1995; Leuner *and* Dressman, 2000). Bioavailabilitas dapat ditingkatkan dengan cara mikronisasi obat. Pengurangan ukuran partikel menjadi ukuran mikron atau nano dapat dicapai dengan pengendapan dari larutan (penumpukan) atau penggilingan (ukuran ke bawah) (Wong *et al.*, 2006).

Nanopartikel adalah partikel koloid dengan diameter antara 10 dan 1000 nm. Partikel-partikel ini dapat berupa polimer sintetik atau alami, yang sangat baik untuk meningkatkan penghantaran obat dan menurunkan toksisitas. Seiring waktu, nanopartikel telah menjadi alternatif yang disukai untuk pengganti liposom sebagai pembawa obat. Kemampuan nanopartikel untuk melewati membran, dan pelepasan kandungan zat aktif serta kestabilannya dalam ukuran nanometer merupakan peran penting dalam keberhasilan nanopartikel untuk penghantaran obat. Ketersediaan polimer yang langka membuat nanopartikel tidak banyak digunakan, sehingga lipid diajukan sebagai pembawa alternatif dalam mengatasi keterbatasan nanopartikel polimer. Nanopartikel lipid ini dikenal sebagai nanopartikel lipid padat (*solid lipid nanoparticle*) (Mukherjee, 2009).

Solid Lipid Nanoparticle adalah bidang yang berkembang pesat dalam nanoteknologi dengan beberapa aplikasi potensial dalam penghantaran obat, kedokteran klinis, dan penelitian untuk mengatasi kesulitan pada bahan aktif farmasi (Muller *et al.*, 2002). *Solid Lipid Nanoparticle* menawarkan potensi besar untuk pemberian molekul aktif melalui rute pemberian apa pun dan secara bersamaan memiliki keuntungan lain seperti peningkatan penghindaran biotoksitas pelarut organik, stabilitas obat, muatan obat yang tinggi, serta penggabungan obat lipofilik dan hidrofilik. *Solid Lipid Nanoparticle* juga dapat digunakan untuk meningkatkan bioavailabilitas dan untuk memperoleh pelepasan obat yang berkelanjutan (Kotikalapudi *et al.*, 2012).

Glyceryl behenate, Tripalmitin dan Asam stearat adalah lipid padat yang sering digunakan dalam pembuatan nanopartikel, terutama dalam pembuatan

Solid Lipid Nanoparticle (SLN) (Öztürk *et al.*, 2019). PEG 400 adalah kosurfaktan yang digunakan. PEG 400 adalah hidrokarbon rantai menengah yang dapat dimasukkan ke dalam ruang dalam sistem nanoemulsi dengan membentuk rantai hidrogen. Untuk pengembangan sediaan nanoemulsi, proses ini akan memaksimalkan proses emulsifikasi (Kurnia, 2015).

Penelitian yang dilakukan oleh Rosario *et al.* (2017), mengenai nanopartikel lipid padat yang mengandung eritromisin terdapat potensi untuk meningkatkan aktivitas penghambatan pertumbuhan eritromisin pada mikroorganisme yang berbeda, dan khususnya terhadap bakteri gram negatif. Studi stabilitas menunjukkan bahwa sediaan nanopartikel lipid padat yang dibuat cukup stabil dari waktu ke waktu dan pada kondisi penyimpanan yang berbeda, meskipun sampel yang mempertahankan homogenitas ukuran yang lebih besar adalah sampel yang disimpan pada suhu kamar.

Penelitian yang akan dilakukan kali ini yaitu pembuatan sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* eritromisin dengan menggunakan variasi konsentrasi lipid asam stearat dan kosurfaktan PEG 400. Serta diharapkan sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* yang dihasilkan dapat menjadi sediaan yang stabil dan memenuhi syarat. Formula terbaik ditentukan berdasarkan hasil perhitungan persen EE. Kemudian dilakukan karakterisasi terhadap partikel yang dihasilkan, antara lain ukuran partikel, *Poly Dispersity Index* (PDI), dan zeta potensial, selanjutnya akan dilakukan uji stabilitas fisik berdasarkan metode *heating cooling* dan uji mekanik sentrifugasi serta uji kelarutan.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan teori bahwa kelarutan eritromisin yang rendah dapat ditingkatkan dengan diformulasikan menjadi *solid lipid nanoparticle*, maka dapat dirumuskan permasalahan dalam penelitian sebagai berikut:

1. Apakah eritromisin dapat diformulasikan menjadi *solid lipid nanoparticle* yang larut dan stabil ?
2. Bagaimana pengaruh dari variasi jumlah asam stearat terhadap persen efisiensi enkapsulasi (%EE) sediaan *solid lipid nanoparticle* eritromisin yang dihasilkan ?
3. Berapa ukuran partikel, nilai *poly dispersity index* (PDI), dan zeta potensial dari formula terbaik sediaan *solid lipid nanoparticle* eritromisin ?
4. Bagaimana stabilitas fisik dan pH *solid lipid nanoparticle* eritromisin ?
5. Bagaimana kelarutan dari formula terbaik *solid lipid nanoparticle* eritromisin ?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang dan rumusan masalah yang telah disajikan, maka tersaji tujuan dalam penelitian sebagai berikut:

1. Memformulasi *solid lipid nanoparticle* eritromisin yang stabil.
2. Mengetahui pengaruh dari variasi jumlah asam stearat terhadap persen efisiensi enkapsulasi (%EE) sediaan *solid lipid nanoparticle* eritromisin yang dihasilkan.

3. Mengukur ukuran partikel, nilai *poly dispersity index* (PDI), dan zeta potensial dari formula terbaik sediaan *solid lipid nanoparticle* eritromisin.
4. Mengidentifikasi stabilitas fisik dan pH *solid lipid nanoparticle* eritromisin.
5. Mengetahui kelarutan dari formula terbaik *solid lipid nanoparticle* eritromisin.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi database bagi akademik secara umum dan khusus dalam pembuatan *solid lipid nanoparticle* eritromisin ataupun pengembangan lebih lanjut terkait *solid lipid nanoparticle eritromisin*. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi sediaan yang dapat digunakan untuk penelitian lebih lanjut dan dapat diaplikasikan secara umum.

DAFTAR PUSTAKA

- Almeida, I.F. & Bahia, M.F. 2006, Evaluation of the physical stability of two oleogels, *Int J Pharm*, **327**: 73 – 77.
- Aloys, Hitabatuma & Korma, Sameh & Tuyishime, Marie & Chantal, Nyinawumuntu & Ali, Abdelmoneim & Abed, Sherif & Habinshuti, Ildephonse & Alice, Marie. 2016, Microencapsulation By Complex Coacervation: Methods, Techniques, Benefits, And Applications, *American J Food Sci And Nutrit Res*, **3(6)**: 188-192.
- Amalia, A., Jufri, M., & Anwar, E. 2015, Preparasi dan Karakterisasi Sediaan Solid Lipid Nanoparticle (SLN) Gliklazid, *Ind Pharm J*, **13(1)**: 108–114.
- Amidon GL., Lennernas H., Shah VP., Crison JR. 1995, A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability, *Pharm Res*. **12(3)**: 413-420.
- Ansari, et al. 2012, Influence Of Nanotechnology On Herbal Drugs: A Review, *J Adv Pharm Tech Res*, **8(3)**: 142- 146
- Astuti, B.D. 2013, Pengaruh sonikasi terhadap struktur dan morfologi nanopartikel magnetik yang disintesis dengan metode kopresipitasi, *Phy J 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.
- Budiman, M.H. 2008, Uji stabilitas fisik dan aktivitas antioksidan sediaan krim yang mengandung ekstrak kering tomat (*Solanum lycopersicum* L.), *Skripsi*, Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Buzea, C., Blandino, I.I.P., dan Robbie, K., 2007, Nanomaterial and nanoparticles: sources and toxicity, *Biointerphases*, **2**: MR170– MR172
- Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L. 2013, Clinical guideline: management of gastroparesis, *Amr J Gastroent*, **108(1)**: 18–37.

- Carstensen JT. 2000, *Drug Stability*, Principles and Practices, Marcel Dekker, New York.
- DeAssis DN., Mosqueira VC., Vilela JM., Andrade M.S., Cardoso VN. 2008, Release profiles and morphological characterization by atomic force microscopy and photon correlation spectroscopy of 99m Technetium-fluconazole nanocapsules, *Int J Pharm*, **349**: 152-160.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2020, *Farmakope Indonesia*, edisi ke-6, Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995, *Farmakope Indonesia*, edisi ke-4, 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, *J Drug Del & Ther*, **2(6)**: 128-133.
- DrugBank. 2021, *Erythromycin*, Tersedia pada <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00199>, diakses pada 24 September 2021.
- Ekambaram P, Abdul AHS, Priyanka K. 2012, Solid lipid nanoparticles: A review, *SCI Revs Chem Commun*, **2(1)**: 80-102.
- Ernawati. 2012, Identifikasi pengaruh variabel proses dan penentuan kondisi optimum dekomposisi katalitik metana dengan metode respon permukaan, *Skripsi*, Jurusan Ekstensi Teknik Kimia FT 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*, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Bhakti Pertiwi, Palembang, Indonesia.
- 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, *Pharmaco Sci J Bahari*, **12(1)**: 28-38.
- Garud, A., Singh, D., & Garud, N. 2012, Solid Lipid Nanoparticles (SLN): Method, Characterization and Applications, *Int Current Pharm J*.

- Gaynor M, Mankin A. 2003, Macrolide antibiotics: binding site, mechanism of action, resistance, *Curr Topics Med Chem*, **3**: 949–61.
- Ginsburg, C. M. 1980, Macrolides: Erythromycin, trolealldomycin, and josamycin. In Kagan, B. M. (ed.): *Antimicrobial Therapy*. Edisi ke-3. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 84.
- Gomez-Curet, I. 2012, *Nanoparticle fabrication and characterization for biomedical research applications*, Thermo Scientific Nanodrop Product, New York, Amerika Serikat.
- H. Yuan, J. Chen, Y. Z. Du, F. Q. Hu, S. Zeng, and H. L. Zhao. 2007, Studies on oral absorption of stearic acid SLN by a novel fluorometric method, *Colloids and Surfaces B*, **58(2)**: 157-164.
- Harmita. 2006, *Analisis Fisikokimia*, Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Hassan, C.M. & Peppas, N.A. 2000, Structure and applications of poly (vinyl alcohol) hydrogels produced by conventional crosslinking or by freezing/thawing methods, *Adv in Polymer Sci*, **153(2)**: 24-25.
- Honor S, Jahanshahi M, Golbayani P, Ebrahimi P, Ghajar K. 2010, Doxorubicin-load albumin nanopartikel: formulasi dan Karakterisasi, *J Nanosci Nanotech*, **10**: 7752-7757.
- Huda, M. 2012, Pembuatan Nanopartikel Lipid Padat Untuk Meningkatkan Laju Disolusi Kurkumin, *Skripsi*, Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Ikatan Apoteker Indonesia. 2011, *ISO Indonesia*, PT ISFI Penerbitan, Jakarta, Indonesia.
- Jafar, G., Agustin, E., & Puryani, D. 2019, Pengembangan Formula Solid Lipid Nanoparticles (SLN) Hidrokortison Asetat, *J Pharmsci*, **6(1)**: 83.
- Jafar, G., Darijanto, S.T., dan Mauludin, R. 2015, Formulasi Solid Lipid Nanoparticle Ceramide, *J Pharmsci*, **2(2)**.
- Joint Formulary Committee. 2013, *British National Formulary* 65. Pharmaceutical Press, London.
- Kadajji V, Betagari G. 2011, Water soluble polymers for pharmaceutical applications, *Polymer*, **3**: 1972-2009.

- Kawashima, Y., Yamamoto, H., Takeuchi, H., and Kuno, Y. 2000, Mucoadhesive DLlactide/glycolide copolymer nanospheres coated with chitosan to improve oral delivery of elcatonin, *Pharmaceutical Development and Technology*, **5(1)**: 77-85
- 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.
- Kommanaboyina B., Rhodes CT. 1999, Trends in stability Testing with Emphasis on Stability During Distribution and Storage. *Drug Dev Ind Pharm.* **25**: 857-867.
- L. S. Kotikalapudi, L. Adepu, J. V. Ratna, and P. V. Diwan. 2012, Formulation and in-vitro characterization of domperidone loaded solid lipid nanoparticles, *Int J Pharm Biopharm Res*, **3**: 22-29.
- Leuner C, Dressman J. 2000, Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions, *Eur J Pharm Biopharm*, **50(1)**: 47-60.
- 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 Rel*, **133**: 238-244.
- Lippacher A, Muller RH, Mader K. 2001, Preparation of semisolid drug carriers for topical application based on solid lipid nanoparticles, *Int J Pharm*, **214(1-2)**: 9-12.
- Loxley A. 2009, Solid Lipid Nanoparticles for the Delivery of Pharmaceutical Actives. *Drug Del Techn.* **8**: 32.
- Mandawgade SD, Patravale VB. 2008, Development of SLNs from natural lipids: Application to topical delivery of tretinoin. *Int J Pharm*, **363**:132-138.
- Mappamasing, F., Anwar, E. and Mun'im, A. 2015, Formulasi, karakterisasi dan Uji Penetrasi In Vitro resveratrol Solid Lipid Nanopartikel dalam krim Topikal. Universitas Indonesia. *Ind Pharm J*, 137-144.
- Matthews RB. 1999, Regulatory Aspects of Stability Testing in Europe, *Drug Dev Ind Pharm*, **25**: 831-856.
- MIMS. 2021, *Macrolides eye anti-infectives & antiseptics acne treatment preparations*, Tersedia pada

<https://www.mims.com/indonesia/drug/info/erythromycin?mtype=generic>, diakses pada 18 September 2021.

- Mohanraj, V.J. & Chen, Y. 2006, Nanoparticle-a review, *Trop J Pharm Res*, **5(1)**: 561-573.
- Mukherjee S, Ray S, Thakur RS. 2009, Solid lipid nanoparticles: a modern formulation approach in drug delivery system. *Indian J Pharm Sci*. **71(4)**: 349-58.
- Muller RH, Mader K, Gohla S. 2000, Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery a review of the state of the art. *Eur J Pharm Biopharm*, **50**: 161-177.
- Murdock, R.C., Braydich-Stolle, L., Schrand, A.M., Schlager, J.J. & Hussain, S.M. 2008, Characterization of Nanoparticle Dispersion in Solution Prior to In Vitro Exposure using Dynamic Light Scattering Technique. *Toxicol Sci*, **101**: 239-253.
- Muslim, M., Kustiningsih, Y. & Yanuarti, E. 2015, Pemanfaatan poll serum sebagai bahan kontrol ketelitian pemeriksaan glukosa darah, *MLTJ*, **1(2)**: 54-60.
- Nisa, M., Umar, A.H. & Fatmawati, A. 2016. Formulasi glibenklamid dengan metode self emulsifying drug delivery system (SEDDS) dan uji in vitro disolusi, *Pharm Sci J*, **5(1)**: 142-149.
- Nzekwe, I. T., Okere, A. C., Okoye, I. E., Ekere, K. E., Ezenwa, A. A., & Agubata, C. O. 2020, Bioassay-guided optimization of lipid-based erythromycin microparticles. *Trop J Pharm Res*, **19(7)**: 1351-1358.
- Öztürk, A.A., Aygül, A., dan Şenel, B., 2019, Influence of Glyceryl Behenate, Tripalmitin and Stearic Acid on the Properties of Clarithromycin Incorporated Solid Lipid Nanoparticles (SLNs): Formulation, Characterization, Antibacterial Activity and Cytotoxicity, *J Drug Del Sci and Tech*, **54**.
- 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.
- Palei, N. N., & Das, M. K. 2013, Preparation and characterization of lornoxicam loaded solid lipid nanoparticles made from different lipids. *Int J Pharm and Pharm Sci*.

- 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, Rosario & Fuochi, Virginia & Petronio Petronio, Giulio & Greco, Antonio & Furneri, Pio Maria. 2017, Formulation and Characterization of Erythromycin-loaded Solid Lipid Nanoparticles, *Bioint Res in Appl Chem*, **7**.
- Priya, M.R. & Jeevitha, N. 2016, Semi-solid dispersion of carvedilol solid lipid nanoparticles for topical delivery, *Eur J Pharm and Med Res*, **3(3)**: 231-238.
- Qushawy, M., & Nasr, A. 2020, Solid lipid nanoparticles (SLNs) as nano drug delivery carriers: Preparation, characterization and application. *Int J App Pharm*, **12(1)**: 1-9.
- R. H. Muller, M. Radtke, and S. A. Wissing. 2002, Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations, *Adv Drug Del Rev*, **54**: S131-S155.
- Rabinovich, G.L., Couvreur, P., Lambert, G., Goldstein, D., Benita, S. & Dubernet, C. 2004, Extensive surface studies help to analyse zeta potensial data: the case of cationic emulsions, *Chem Phys Lipid*, **131**: 1-13.
- Rahmi, D. 2010, Lemak Padat Nanopartikel; Sintesis dan Aplikasi. *Jurnal Kimia Dan Kemasan*.
- Ramadan, A.A. 2011, A study of some lipid-based drug delivery systems, lieberman, *A Thesis Presented*, Pharmaceuitics 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*, Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Refti, W. 2017, Optimasi dan karakterisasi formula submikro partikel *poly(lactico-glycolic acid)* pembawa betametason valerat dengan variasi konsentrasi poly(vinyl alcohol) dan waktu sonikasi, *Skripsi*, Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.

- 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 suspensi eritromisin menggunakan suspending agent pulvis gummi arabici (PGA): Uji stabilitas fisik dan daya antibakteri. *Skripsi*, Program Studi Farmasi FF Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta, Indonesia.
- Rogošič, M., Mencer, H.J. and Gomzi, Z. 1996, Polydispersity index and molecular weight distributions of polymers. *Euro. Polym. J.*, **32**: 1337-1344.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J. & Owen, S. C. 2012. *Handbook of Pharmaceutical Excipient*, Edisi ke-7. Pharmaceutical Press and American Pharmacist Association, London, Inggris.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J. & Quinn, M.E. 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, edisi ke-6, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, London, Inggris.
- Safitra, D., & Sari, D. I. 2015, Pengaruh Konsentrasi Asam Stearat Terhadap Karakteristik, *J Pharm sci*, **1**.
- Saputra, T. 2016, Preparasi dan karakterisasi submikro poly(lactic co-glycolic acid) pembawa eritromisin stearat dengan stabilizer poly(vinyl alcohol). *Skripsi*, Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Saxena S. 2004, *Polyvinyl Alcohol (PVA)*. Food and Agriculture Organization of the United Nations, Chemical and Technical Assessment (CTA). **61**: 1-5.
- Septiyanti, M., Fatmiati, S. & Meliana, Y. 2016, Pengaruh konsentrasi sampel terhadap akurasi pengukuran partikel nanoemulsi, *Publikasi Ilmiah LIPI*, 121-128.
- Setiabudy, R., Syarif, A., Ascrobat, P., Stuningtyas, A., Setiawati, A., Muchtar, H. 2007, *Farmakologi dan terapi*, edisi ke-5, Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Severino, P., Pinho, S.C., Souto, E.B., dan Santana, M.H. 2011, Polymorphism, Crystallinity and Hydrophilic– Lipophilic Balance of Stearic Acid and Stearic

- Acid–Capric/Caprylic Triglyceride Matrices for Production of Stable Nanoparticles, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **86(1)**.
- Shafie, M.A.A. & Hadeel, H.M.F. 2013, Formulation and evaluation of betamethasone sodium phosphate loaded nanoparticles of ophthalmic delivery, *J Clin Exp Ophthalmol*, **4(2)**: 273.
- Shah R, Eldridge D, Palombo E, Harding I. 2015, *Lipid nanoparticles: Production, characterization and stability*. New York: Springer International Publishing pharmaceutical science and drug development, 11-22.
- Sharma, H., Nikam, S. & Chavan, M. 2014, Solid lipid nanoparticles: a lipid based drug delivery, *IPP*, **2(3)**: 365-376.
- Shylaja, P., dan Mathew, M. 2016, Preparation and Characterization of Alpha Tocopherol Loaded Solid Lipid Nanoparticles By Hot Homogenization Method, *Int J Pharm & Pharm Res. Hum J*, **7(1)**.
- Singh S., Bakshi M. 2000, Guidance on conduct of stress test to determine inherent stability of drugs. *Pharm Technol Asia*, 24-36.
- Skoog, D.A. & West, D.M. 1971, *Principles of instrumental analysis*, edisi ke-5, Harcourt Brace & Company, New York, Amerika Serikat.
- Sugihartini, N., Fudholi, A., Pramono, S. & Sismindari. 2014, Validasi metode analisa penetapan kadar epigalokatekin galat dengan kromatografi cair kinerja tinggi, *Pharmaciana*, **4(2)**: 111-115.
- Suprpto, S. 2019, Formulasi Napolion (Nanopartikel Lotion) Antiinflamasi Kombinasi Ekstrak Daun Gelenggang Dan Sirih Merah, *J Pharm*, **1(1)**.
- Sweetman SC. 2006, *Martindale: The Complete Drug Reference*. Edisi ke-35. Pharmaceutical Press, London.
- Triyati, E. 1985, Spektrofotometer ultra-violet dan sinar tampak serta aplikasinya dalam oseanologi, *Oseana*, **10(1)**: 39-47.
- Tsujiyama S, Nitta T, Maoka T. 2011, Biodegradation of polyvinyl alcohol by flammulina velutipes in an unsubmerged culture, *J Biosci Bioeng*, **112**: 58-62.
- Ugazio, Elena & Cavalli, Roberta & Gasco, Maria. 2002, Incorporation of cyclosporin A in solid lipid nanoparticles (SLN), *Int J Pharm*, **241**: 341-4.

- Vitorino, C., Carvalho, F. A., Almeida, A. J., Sousa, J. J., & Pais, A. A. C. C. 2011, The size of solid lipid nanoparticles: An interpretation from experimental design. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*.
- Wardiyati, S. 2004, *Pemanfaatan ultrasonik dalam bidang kimia*, Prosiding Pertemuan Ilmiah Ilmu Pengetahuan dan Teknologi Bahan, Puslitbang Iptek Bahan-Batan, Tangerang, Indonesia.
- Wong SM, Kellaway IW, Murdan S. 2006, Enhancement of the dissolution rate and oral absorption of a poorly water soluble drug by formation of surfactant containing microparticles, *Int J Pharm*, **317(1)**: 61-68.
- Xie, S., Zhu, L., Dong, Z., Wang, X., Wang, Y., Li, X., & Zhou, W. Z. 2011, Preparation, characterization and pharmacokinetics of enrofloxacin-loaded solid lipid nanoparticles: Influences of fatty acids, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **83(2)**: 382-387.
- Yadav, N., Khatak, S., dan Sara, U.S., 2013, Solid Lipid Nanoparticles-a Review, *Int J App Pharm*, **5(2)**.
- Yahya, S. 2013, *Spektrofotometri UV-Vis*. Erlangga, Jakarta, Indonesia.