

**FORMULASIDAN KARAKTERISASI *SOLID LIPID NANOPARTICLES*  
ASAM STEARAT DAN KOSURFAKTAN PEG 400 DENGAN  
VARIASI JUMLAH GLIBENKLAMID**

**SKRIPSI**

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



**OLEH:**

**ANDRE AGUNG APRIYANTO**

**08061381823113**

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

**2022**

## HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH HASIL PENELITIAN

Judul Makalah : Formulasi dan Karakterisasi *Solid Lipid Nanoparticles*  
Asam Stearat dan Kosurfaktan PEG 400 dengan Variasi  
Jumlah Glibenklamid  
Nama Mahasiswa : Andre Agung Apriyanto  
NIM : 08061381823113  
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 25 April 2022 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 20 Mei 2022

Pembimbing:

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

(.....  
.....)

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

(.....  
.....)

Pembahas:

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

(.....  
.....)

2. **Vitri Agustiarini, M.Farm., Apt.**  
NIP. 199308162019032025

(.....  
.....)

Mengetahui,  
Kepala Jurusan Farmasi  
Fakultas MIPA UNSRI



Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt  
NIP. 197103103101998021002

## HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

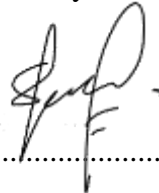
Judul Makalah : Formulasi dan Karakterisasi *Solid Lipid Nanoparticles*  
Asam Stearat dan Kosurfaktan PEG 400 dengan Variasi  
Jumlah Glibenklamid  
Nama Mahasiswa : Andre Agung Apriyanto  
NIM : 08061381823113  
Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 30 Mei 2022 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan masukan panitia sidang skripsi.

Inderalaya, 30 Mei 2022

Ketua:

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

(.....  
  
.....)


Anggota:

1. **Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.**  
NIP. 197103101998021002
2. **Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt.**  
NIP. 199204142019032031
3. **Vitri Agustiarini, M.Farm., Apt.**  
NIP. 199308162019032025

(.....  
  
.....)  
(.....  
  
.....)  
(.....  
  
.....)

Mengetahui,  
Kepala Jurusan Farmasi  
Fakultas MIPA UNSRI



  
Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt  
NIP. 197103103101998021002

## HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Andre Agung Apriyanto

NIM : 08061381823113

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, 31 Mei 2022

Penulis,



Andre Agung Apriyanto

NIM 08061381823113

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

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

Nama Mahasiswa : Andre Agung Apriyanto  
NIM : 08061381823113  
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 Nanoparticles* Asam Stearat dan Kosurfaktan PEG 400 dengan Variasi Jumlah Glibenklamid” 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, 31 Mei 2022

Penulis,



Andre Agung Apriyanto

NIM 08061381823113

## HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

### بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

يَرْفَعُ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنْكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ.

".....Allah akan mengangkat (derajat) orang-orang yang beriman di antaramu dan orang-orang yang diberi ilmu beberapa derajat....."  
(QS. Al-Mujadilah 58: Ayat 11)

ليس العلم ما حفظ، وإنما العلم ما نفع

(Ilmu bukanlah apa yang dihafal, akan tetapi yang bermanfaat)

**Skripsi ini saya persembahkan kepada Keluarga besar, Dosen, Sahabat, Teman seperjuangan di Farmasi Unsri 2018, Almamater, dan kemajuan ilmu pengetahuan di Bumi agar menjadi amal jariyah.**

#### Motto:

**Jangan pikirkan hasil, fokus saja melakukan yang terbaik**

七転び八起き (ななころびやおき)

(Tujuh kali terjatuh, delapan kali bangun)

من جد وجد، من صبر ظفر، من سار على الدرب وصل

(Siapa yang bersungguh-sungguh maka dapatlah dia, siapa yang bersabar maka beruntunglah dia, siapa yang berjalan pada jalannya maka sampailah dia)

اطلب العلم ولو باصين

(Tuntutlah ilmu walau harus sampai ke negeri Cina)

Kalau Sudah Miskin, Setidaknya Jangan Bodoh  
(Ranggie Ragatha)

S K U Y Living (Ikhlas, Kerja, Bersyukur, Enjoy)  
(QG)

No Game No Life  
(*Japanese light novel series*)

**Belajar Itu Wajib, Pinter Itu Bonus**

## 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 Nanoparticles* Asam Stearat dan Kosurfaktan PEG 400 dengan Variasi Jumlah Glibenklamid”. 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 SWT dan junjungannya Nabi Muhammad ﷺ atas berkat rahmat, izin dan kehendak-Nya (kun fayakūn) penulis dapat menyelesaikan masa studi ini.
2. Keluarga yaitu Bapak (Ariyanto), Ibu (Mardia), Adik (Reynard Dwi Habibie) yang selalu mendoakan, memberi semangat dan nasihat serta membersamai disetiap langkah kehidupan sehingga dapat menyelesaikan masa perkuliahan.
3. Keluarga besar Alm. Masalan, keluarga besar Alm. Abu Nawas, dan Keluarga besar Alm. M. Amin atas doa, bantuan, dan dukungannya selama masa perkuliahan.
4. Bapak Prof. Dr. Ir. H. Anis Saggaf, MSCE., selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Prof. Hermansyah, S.Si., M.Si., Ph.D., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Bapak Dr.rer.nat Mardiyanto, M.Si., Apt., selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini berjalan dengan lancar.

5. Bapak Drs. Sadakata Sinulingga, Apt., M.Kes., selaku dosen pembimbing pertama dan Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt., selaku dosen pembimbing kedua sekaligus dosen pembimbing akademik yang telah memberikan ilmu, meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan, semangat, nasihat, serta saran dan masukan untuk menyelesaikan skripsi ini dengan baik.
6. Ibu Viva Starlisa, M.Sc., Apt. dan Ibu Vitri Agustiarini, M.Farm., Apt., selaku dosen pembahas atas saran dan masukan yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi.
7. Ibu Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt. dan Ibu Vitri Agustiarini, M.Farm., 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. Segenap staf (Eka Ria, A.Md. dan Kak Erwin) dan analis laboratorium Jurusan Farmasi (Kak Hartawan, Kak Isti, Kak Fitri, dan Kak Fitri Fitokimia) yang telah banyak memberikan bantuan selama perkuliahan dan selama penelitian skripsi hingga selesai.
10. Rekan SLN nano-nano nougat (Dhorsan, Igel, Lia, dan Naomi) yang telah banyak membantu selama penelitian dan bersama berjuang untuk menyelesaikan studi dengan baik.
11. Seluruh civitas akademika Farmasi 2018 khususnya cowok Farmasi 2018 (Anjas, Anazir, Fito, Alif, Novan, Khalis, Dhorsan, Farhan, Ciam, Md) dan untuk seluruh teman-teman Farmasi 2018 pada umumnya yang telah bersama-sama berjuang dari awal perkuliahan hingga akhir untuk menyelesaikan studi.
12. Teman-teman dari tim layo “Jos Gandos” (Anaz, Khalis, Novan, Irma, Hani, Catrin, Venny, Kak Intan, Kamal, Mutiara) dan Dunia Partikel (Anaz,



Anjas, Fito, Novan, Sherly, Ridha, Rachel, Bellia, Lintang, Adel, Memei) yang telah menjadi tempat cerita dan ambis bersama selama perkuliahan.

13. Tim mabar Mobile Legend: Bang Bang Farmasi (Kiki Gaming House aka QY KT, EMDEY KT, Marvone KT, F R A N K aka Bigboss, Z20, Icrm, cingcing, MAMANK TAMVAN, meira, Khalis) yang menemani mabar walau *losestreak*, namun tidak mengurangi rasa kebersamaan.
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. Asatidz dan asatidzah Pondok Pesantren Al-Ittifaqiah Indralaya yang telah mengajarkan ilmu dan adab sehingga dapat menjadi insan yang *rahmatan lil 'aalamiin*, insan yang dapat menebar rahmat bagi alam semesta.
16. Teman-teman alumni MA Al-Ittifaqiah Indralaya Angkatan 51 yang sudah bersama-sama berjuang dan memberikan rasa kebersamaan.
17. Pendengar setia selama masa sekolah dan perkuliahan, Sukmawati (Neko-chan). Terimakasih telah menjadi pendengar yang baik serta memberikan dukungan kepada penulis.
18. Teman SD yang berjuang bersama-sama untuk masuk UNSRI, Tiara. Terimakasih telah bersama-sama berjuang dalam menuntut ilmu dan memberikan motivasi dalam penulisan skripsi.

Penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari pembaca untuk perbaikan selanjutnya. Penulis sangat berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan seluruh pembaca.

Inderalaya, 31 Mei 2022

Penulis,



Andre Agung Apriyanto

NIM 08061381823113

## **Formulation and Characterization Solid Lipid Nanoparticles Stearic Acid and Cosurfactant PEG 400 with Varying Amount of Glibenclamide**

**Andre Agung Apriyanto**

**08061381823113**

### **ABSTRACT**

Drug solubility is one of important parameter that will affect on drug absorption and drug bioavailability in body. Glibenclamide is belongs to BCS class II which has good permeability in human body but has a low solubility in water. Low solubility of glibenclamide means that only small amount of glibenclamide can be absorbed through the gastrointestinal. One of solutions to increase solubility of glibenclamid is to be formulated into solid lipid nanoparticles (SLN). Preparation of SLN glibenclamide used high-speed homogenization and ultasonication method. The SLN glibenclamide formula consisted of stearic acid, tween 80, PEG 400, PVA, and glibenclamide were varied amounts to 0,1 g (F1), 0,2 g (F2), and 0,3 g (F3). The best formula was determinated from the EE percentage (%EE). The results %EE against 3 formula were  $97,5064 \pm 0,0286\%$ ,  $97,4331 \pm 0,0256\%$ , and  $97,4049 \pm 0,0100\%$ . The results of the heating-cooling cycle stability test for the three formulas showed that there was an increase in pH in each cycle, the result was a slightly cloudy white, there was precipitates, and in F2 and F3 there was a phase seperation. Mechanical stability testing is obtained in the three formulas there is a precipitate. The best formula was obtained in F1 with the amount of glibenclamide 0,1 g which was then carried out with particle characterization and solubility test. The particle characterization results showed average particle diameter  $553,6 \pm 131$  nm, PDI  $0,460 \pm 0,017$ , and zeta potential  $-12,14 \pm 0,2$  mV. The results of the solubility test showed that SLN glibenclamide was soluble in aquadest, HCl 5%, SGF and SIF. While the NaOH 5% and NaHCO<sub>3</sub> 5% have slightly insoluble in the medium. The results showed that glibenclamide could be formulated into soluble SLN.

**Keywords: Glibenclamide, SLN, Stearic Acid, PEG 400, Percent Encapsulation Efficiency**

## **Formulasi dan Karakterisasi *Solid Lipid Nanoparticles* Asam Stearat dan Kosurfaktan PEG 400 dengan Variasi Jumlah Glibenklamid**

**Andre Agung Apriyanto**

**08061381823113**

### **ABSTRAK**

Kelarutan bahan obat menjadi salah satu parameter penting yang akan mempengaruhi absorpsi dan bioavailabilitas obat di dalam tubuh. Glibenklamid termasuk ke dalam BCS kelas II yang memiliki kelarutan rendah di dalam air. Kelarutan glibenklamid yang rendah menyebabkan hanya sedikit glibenklamid yang bisa diserap melalui gastrointestinal. Salah satu solusi untuk meningkatkan kelarutan glibenklamid dengan diformulasi menjadi suatu *solid lipid nanoparticles* (SLN). Pembuatan SLN glibenklamid dilakukan dengan metode pengadukan kecepatan tinggi dan ultrasonikasi. Formula SLN glibenklamid terdiri dari asam stearat, tween 80, PEG 400, PVA, dan glibenklamid yang divariasikan jumlahnya menjadi 0,1 g (F1), 0,2 g (F2), dan 0,3 g (F3). Formula terbaik akan ditentukan dari nilai persen EE (%EE). Hasil pengujian %EE terhadap 3 formula berturut turut sebesar  $97,5064 \pm 0,0286\%$ ,  $97,4331 \pm 0,0256\%$ , dan  $97,4049 \pm 0,0100\%$ . Hasil pengujian stabilitas *heating-cooling cycle* terhadap ketiga formula didapat terjadi kenaikan pH pada tiap siklus, hasil sediaan berwarna putih sedikit keruh, terdapat endapan, serta pada F2 dan F3 terjadi pemisahan fase. Pengujian stabilitas mekanik didapat pada ketiga formula terdapat endapan. Formula terbaik yang didapat pada F1 dengan jumlah glibenklamid 0,1 g yang selanjutnya dilakukan karakterisasi partikel dan uji kelarutan. Hasil karakterisasi partikel menunjukkan rata-rata diameter partikel sebesar  $553,6 \pm 131$  nm, PDI  $0,460 \pm 0,017$ , dan zeta potensial  $-12,14 \pm 0,2$  mV. Hasil uji kelarutan menunjukkan SLN glibenklamid larut dalam pelarut *aquadest*, HCl 5%, SGF, dan SIF. Sedangkan pada pelarut NaOH 5% dan NaHCO<sub>3</sub> 5% memiliki kelarutan yang sedikit tidak larut dalam medium. Hasil penelitian menunjukkan bahwa glibenklamid dapat diformulasi menjadi SLN yang larut.

**Kata kunci: Glibenklamid, SLN, Asam Stearat, PEG 400, Persen Efisiensi Enkapsulasi**

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH HASIL PENELITIAN .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH .....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMISI .....	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR .....	vii
ABSTRACT.....	x
ABSTRAK .....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR SINGKATAN .....	xiv
DAFTAR GAMBAR .....	xv
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.4 Manfaat Penelitian .....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	5
2.1 Glibenklamid.....	5
2.1.1 Sifat Fisika Kimia Glibenklamid .....	6
2.1.2 Farmakokinetika.....	6
2.1.3 Farmakodinamika .....	7
2.1.4 Sediaan dan Dosis .....	7
2.1.5 Indikasi dan Kontraindikasi .....	8
2.1.6 Mekanisme Kerja.....	8
2.1.7 Efek Samping.....	9
2.2 Nanoteknologi.....	9
2.3 <i>Solid Lipid Nanoparticles</i> (SLN).....	10
2.4 Preformulasi <i>Solid Lipid Nanoparticles</i> .....	12
2.5 Komponen Pembuatan <i>Solid Lipid Nanoparticles</i> .....	13
2.5.1 Asam Stearat .....	13
2.5.2 Tween 80.....	14
2.5.3 Polietilen Glikol (PEG 400) .....	16
2.5.4 Polivinil Alkohol (PVA).....	17
2.6 Metode Preparasi <i>Solid Lipid Nanoparticles</i> .....	18
2.7 Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE).....	20
2.8 Penelitian Terkait .....	21
2.9 Stabilitas <i>Solid Lipid Nanoparticles</i> .....	22
2.10 Karakterisasi Partikel .....	22

2.10.1	Ukuran Partikel dan <i>Polydispesity Index</i> (PDI) .....	23
2.10.2	Zeta Potensial .....	25
BAB III	METODOLOGI PENELITIAN .....	26
3.1	Waktu dan Tempat Penelitian .....	26
3.2	Alat dan Bahan .....	26
3.2.1	Alat-alat .....	26
3.2.2	Bahan .....	26
3.3	Formula .....	27
3.4	Preparasi Bahan .....	28
3.4.1	Preparasi Bahan Partikel Lipid .....	28
3.4.2	Preparasi Fase Air .....	28
3.5	Preparasi <i>Solid Lipid Nanoparticles</i> Glibenklamid .....	28
3.6	Penentuan Persen EE (%EE) .....	29
3.7	Penentuan pH .....	29
3.8	Uji Stabilitas Metode <i>Heating-Cooling Cycle</i> dan Mekanik .	29
3.9	Karakterisasi dan Pengujian <i>Solid Lipid Nanoparticles</i> .....	30
3.9.1	Ukuran Partikel, <i>Polydispersity Index</i> , dan Zeta Potensial .....	30
3.9.2	Uji Kelarutan <i>Solid Lipid Nanoparticles</i> Glibenklamid	30
3.9.2.1	Aquades .....	31
3.9.2.2	Larutan NaOH 5% .....	31
3.9.2.3	Larutan NaHCO <sub>3</sub> 5% .....	31
3.9.2.4	Larutan HCl 5% .....	31
3.9.2.5	<i>Simulated Gastric Fluid</i> (SGF) .....	31
3.9.2.6	<i>Simulated Intestinal Fluid</i> (SIF) .....	32
3.10	Cara Pengolahan dan Analisis Data .....	32
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN .....	33
4.1	Preparasi Bahan Lipid Partikel Glibenklamid .....	33
4.2	Pembuatan <i>Solid Lipid Nanoparticles</i> Glibenklamid .....	33
4.3	Analisis <i>Solid Lipid Nanoparticles</i> Glibenklamid .....	34
4.3.1	Analisis Hasil Perhitungan Persen EE Tiap Formula	35
4.3.2	Hasil Pengujian pH .....	38
4.4	Hasil Uji Stabilitas <i>Heating-Cooling Cycle</i> dan Mekanik Tiap Formula .....	39
4.5	Karakterisasi dan Uji Formula Terbaik <i>Solid Lipid Nanoparticles</i> Glibenklamid .....	41
4.5.1	Ukuran Partikel, <i>Polydispersity Index</i> , dan Zeta Potensial .....	42
4.5.2	Hasil Pengujian Kelarutan .....	46
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN .....	49
5.1	Kesimpulan .....	49
5.2	Saran .....	49
DAFTAR PUSTAKA	.....	51
LAMPIRAN	.....	59

## DAFTAR SINGKATAN

ADH	: <i>Anti Diuretic Hormone</i>
ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
API	: <i>Aqua Pro Injection</i>
ATP	: <i>Adenosin trifosfat</i>
BCS	: <i>Biopharmaceutics Classification System</i>
CoA	: <i>Coenzyme A</i>
CV	: <i>Coefficient of Variation</i>
DLS	: <i>Dynamic Light Scattering</i>
DM	: <i>Diabetes Mellitus</i>
EE	: <i>Efisiensi enkapsulasi/efisiensi penyerapan</i>
GRAS	: <i>Generally Recognized as Safe</i>
HLB	: <i>Hydrophile Lipophile Balance</i>
HSD	: <i>Honest Significance Difference</i>
kHz	: <i>Kilohertz</i>
LogP	: <i>Logarithm of Partition</i>
LSD	: <i>Least Significant Difference</i>
mV	: <i>Milivolts</i>
<i>o/w</i>	: <i>Oil in water</i>
PDI	: <i>Polydispersity Index</i>
PEG	: <i>Polietilen glikol</i>
pH	: <i>Potential Hydrogen</i>
pKa	: <i>Power of Constanta Acid</i>
PSA	: <i>Particle Size Analyzer</i>
PVA	: <i>Polivinil Alkohol</i>
r	: <i>Regresi</i>
RSD	: <i>Relative Standard Deviation</i>
SD	: <i>Standard Deviation</i>
SEM	: <i>Scanning Electron Microscopy</i>
SGF	: <i>Simulated Gastric Fluid</i>
SIF	: <i>Simulated Intestinal Fluid</i>
Sig	: <i>Signifikansi</i>
SLN	: <i>Solid Lipid Nanoparticles</i>
SUR	: <i>Sulfonilurea Receptor</i>
TEM	: <i>Transmission Electron Microscopy</i>
UV-Vis	: <i>Ultraviolet-Visible</i>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Struktur kimia glibenklamid .....	5
2. Ilustrasi <i>solid lipid nanoparticles</i> .....	11
3. Struktur kimia asam stearat .....	14
4. Struktur kimia tween 80 .....	15
5. Struktur kimia PEG 400 .....	16
6. Struktur kimia PVA .....	17
7. Ilustrasi temperatur, tekanan, dan gaya geser yang timbul ketika gelembung mengecil ( <i>Collapse</i> ) .....	19
8. Prinsip kerja alat spektrofotometer UV-Vis .....	21
9. Prinsip kerja DLS .....	24
10. Ilustrasi struktur <i>solid lipid nanoparticles</i> .....	34
11. Ilustrasi bahan obat yang tidak ikut terjerap .....	36
12. Proses pembentukan <i>coalescence</i> .....	41
13. Pengaruh nilai zeta potensial terhadap partikel.....	45
14. Ilustrasi pelepasan SLN.....	48

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Rentang nilai PDI dan tipe dispersinya.....	24
2. Rentang nilai zeta potensial .....	25
3. Formulasi <i>solid lipid nanoparticles</i> glibenklamid .....	27
4. Hasil %EE SLN glibenklamid .....	36
5. Hasil pengukuran pH tiap formula.....	39
6. Hasil pengamatan uji stabilitas <i>heating-cooling cycle</i> SLN glibenklamid .....	40
7. Hasil karakterisasi formula terbaik SLN glibenklamid.....	42
8. Hasil pengujian kelarutan formula terbaik SLN glibenklamid .....	46



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Skema Kerja Umum .....	59
2. Formulasi <i>Solid Lipid Nanoparticles</i> Glibenklamid .....	60
3. <i>Solid Lipid Nanoparticles</i> Glibenklamid .....	61
4. <i>Certificate of Analysis</i> (CoA) Glibenklamid.....	62
5. <i>Scanning</i> Panjang Gelombang Maksimum dan Penentuan Kurva Kalibrasi Glibenklamid .....	63
6. Perhitungan Persen EE dan Penentuan pH Tiap Formula.....	65
7. Analisis Statistika Hasil Persen EE.....	66
8. Pengamatan Organoleptis Stabilitas Mekanik dan <i>Heating-Cooling Cycle Solid Lipid Nanoparticles</i> Glibenklamid.....	68
9. Hasil Pengukuran PSA <i>Solid Lipid Nanoparticles</i> Glibenklamid .....	71
10. Hasil Uji Kelarutan <i>Solid Lipid Nanoparticles</i> Glibenklamid .....	75

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Kelarutan suatu bahan obat menjadi salah satu parameter yang sangat penting, karena akan mempengaruhi efek terapeutik obat terhadap tubuh (Krishnaiah, 2010). Sebanyak 50% obat oral sulit untuk diformulasikan dikarenakan lipofilitas bahan obat yang tinggi (Gursoy and Benita, 2004). Bahan obat yang memiliki kelarutan rendah terhadap air menyebabkan absorpsi obat yang lambat, sehingga berpengaruh pada bioavailabilitas obat yang buruk dan bervariasi (Amidon *et al.*, 1995; Leuner and Dressman, 2000).

Glibenklamid merupakan salah satu obat diabetes oral pada terapi DM tipe 2 yang memiliki kelarutan yang rendah terhadap air dimana glibenklamid termasuk ke dalam obat BCS kelas II (Lindenberg *et al.*, 2004). Kelarutan glibenklamid yang rendah menyebabkan hanya sekitar 45% glibenklamid yang bisa diserap melalui gastrointestinal (Patel *et al.*, 2008). Glibenklamid dimetabolisme di dalam hati dengan hasil metabolitnya memiliki aktivitas hipoglikemik yang sangat rendah (Katzung and Anthony, 2015).

*Solid lipid nanoparticles* (SLN) merupakan salah satu teknologi nanopartikel untuk meningkatkan kelarutan suatu obat. SLN berupa sistem pembawa koloid bias seperti emulsi, liposom, dan polimer yang menghasilkan partikel berukuran mikro hingga nano yang terdiri dari lipid padat (pada suhu ruang) dan kemudian distabilkan oleh surfaktan (Müller *et al.*, 2000). SLN dapat

meningkatkan kelarutan bahan obat yang tidak larut dikarenakan sifat lipofiliknya dengan cara menjebak zat aktif ke dalam inti lipid yang dikelilingi oleh surfaktan di luar SLN (Varshozas *et al.*, 2010).

SLN menggabungkan keuntungan dari sistem pembawa koloid yang ada (Müller *et al.*, 2000). Beberapa keuntungan dari SLN antara lain meningkatkan bioavailabilitas oral yang tinggi untuk molekul obat yang mempunyai kelarutan di dalam air yang buruk (Fahr and Liu, 2007), meningkatkan stabilitas obat, sistem pembawa obat yang ditargetkan dan mengendalikan pelepasan obat (Mehnert and Mäder, 2001). Penelitian terkait pembuatan SLN glibenklamid telah dilakukan oleh Sari (2018) dengan menggunakan matriks lipid berupa VCO dan PEG 6000 dengan hasil persen EE yang diperoleh sebesar 60,6194% yang menunjukkan hanya  $\geq 60\%$  glibenklamid yang mampu terjerap di dalam matriks lipid VCO dan PEG 6000.

Asam stearat pada formulasi SLN digunakan sebagai matriks lipid dikarenakan memiliki titik leleh yang lebih tinggi dari suhu tubuh manusia (Kumar and Randhawa, 2015). Asam stearat didalam tubuh akan dimetabolisme di dalam tubuh menjadi *chylomicron* dimana *chylomicron* dapat digunakan sebagai sistem penghantaran obat melalui jalur limpatik yang dapat menghindari obat dari *first pass effect* (Tuminah, 2010; Ahn, H and Park J.H. 2016). Penelitian yang dilakukan oleh Xie *et al* (2011) menunjukkan penggunaan lipid asam stearat pada preparasi SLN enrofloksasin menghasilkan efisiensi penyerapan obat yang lebih baik dibandingkan dengan penggunaan asam palmitat dan asam tetradekanoat dengan nilai persen EE sebesar 70,6%. Penelitian lain yang dilakukan oleh Amalia *et al* (2015) menunjukkan SLN glikazid yang dipreparasi dengan matriks lipid asam

stearat dapat menghasilkan nilai persen EE sebesar 84,055%. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Amalia *et al* (2015) dan Xie *et al* (2011) maka pada penelitian ini menggunakan asam stearat pada formulasi SLN glibenklamid.

PEG 400 digunakan sebagai kosurfaktan pada formulasi SLN dan merupakan *mid chain hydrocarbon* sehingga dapat ditempatkan di antara celah pada sistem melalui pembentukan rantai hidrogen (Kurnia, 2015). PEG 400 yang dikongjugasi dengan agen pengemulsi lain dapat berperan sebagai penstabil emulsi. Penggunaan PEG 400 juga dapat meningkatkan kelarutan dari bahan obat (Rowe *et al.*, 2009).

Pada penelitian ini akan dilakukan pembuatan sediaan SLN glibenklamid dengan menggunakan teknik ultrasonikasi dan pengadukan kecepatan tinggi. SLN glibenklamid diformulasi menjadi 3 formula dengan memvariasikan jumlah glibenklamid yang akan mempengaruhi efisiensi penyerapan obat di dalam matriks lipid. Formula terbaik ditentukan dari nilai persen efisiensi enkapsulasi yang menggambarkan banyaknya obat yang mampu terjerap dalam matriks lipid. Formula terbaik akan dilakukan karakterisasi partikel dan uji kelarutan.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan teori bahwa kelarutan glibenklamid yang rendah dapat ditingkatkan dengan diformulasi menjadi SLN, maka dapat dirumuskan permasalahan dalam penelitian ini, yaitu:

1. Apakah glibenklamid dapat diformulasi menjadi SLN yang larut dan stabil?
2. Bagaimana pengaruh jumlah glibenklamid terhadap persen efisiensi enkapsulasi (%EE) sediaan SLN yang dihasilkan?

3. Bagaimana stabilitas fisik dari formula SLN glibenklamid?
4. Bagaimana hasil ukuran partikel, nilai PDI, dan zeta potensial dari formula terbaik sediaan SLN glibenklamid?
5. Bagaimana kelarutan dari formula terbaik SLN glibenklamid?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

Berdasarkan latar belakang dan rumusan masalah yang telah tertera, maka tersaji tujuan dalam penelitian ini, yaitu:

1. Memformulasi SLN glibenklamid yang stabil.
2. Mengetahui pengaruh jumlah glibenklamid yang digunakan terhadap persen efisiensi enkapsulasi (%EE) SLN yang dihasilkan.
3. Mengidentifikasi stabilitas fisik dan pH SLN glibenklamid .
4. Untuk mengetahui karakterisasi ukuran partikel, nilai *poly dispersity index* (PDI) dan zeta potensial dari formula terbaik SLN glibenklamid.
5. Mengetahui kelarutan dari formula terbaik SLN glibenklamid.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi *database* bagi akademik secara umum dan khusus baik secara teoritis maupun pengembangan lebih lanjut terkait SLN glibenklamid. Hasil dari penelitian ini diharapkan digunakan untuk pengembangan sediaan SLN yang lebih baik dan dapat diaplikasikan secara umum.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ahn, H. & Park, J.H. 2016, Liposomal delivery systems for intestinal drug transport, *Biomater Res*, **20(1)**: 36.
- Almeida, I.F. & Bahia, M.F. 2006, Evaluation of the physical stability of two oleogels, *Int J Pharm*, **327(1-2)**: 73-77.
- Amalia, A., Mahdi, J. & Effionora, A. 2015, Preparasi dan Karakterisasi Sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) Glikazid, *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, **13(1)**: 108-114.
- Amidon, G.L., Lennernas, H., Shah, V.P. & 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.
- Ansel, H.C. 1989, *Pengantar bentuk sediaan farmasi*, edisi ke-4, diterjemahkan oleh Farida, I., Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Basha, S.K., Dhadayuthabani, R., Muzammil, M.S., & Kumari, V.S., 2021, Solid Lipid Nanoparticles for Oral Drug Delivery, *Mater Today : Proc*, **36**: 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.
- Brockmeier, D., Grigoleit, H. G. & Leonhardt, H. 1985, Absorption of glibenclamide from different sites of the gastro-intestinal tract, *Eur J Clin Pharmacol*. **29(2)**: 193-197.
- Cai, X., Jiang, J., Zhang, X. & Zhang, X. 2018, Effects of Tip Sonication Parameters on Liquid Phase Exfoliation of Graphite into Graphene Nanoplatelets, *Nanoscale research letters*. **13(241)**: 1-10.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995, *Farmakope Indonesia*, edisi ke-4, Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2014, *Farmakope Indonesia*, edisi ke-5, Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta, Indonesia.

- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2020, *Farmakope Indonesia*, edisi ke-6, Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta, Indonesia.
- 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 nanoparticles for oral delivery, *Drug Deliv*, **18(6)**: 441-450.
- DrugBank. 2021, *Glyburide*, Tersedia pada <https://go.drugbank.com/drugs/DB01016>, diakses pada tanggal 19 September 2021 jam 21.07 WIB.
- 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.
- Fahr, A. & Liu, X. 2007, Drug delivery strategies for poorly water-soluble drugs, *expert Opin Drug Deliv*, **4(4)**: 403-416.
- Fofonka, A. *et al.*, 2018, Impact of treatment with glibenclamide or vildagliptin on glucose variability after aerobic exercise in type 2 diabetes: A randomized controlled trial, *Diabetes Res Clin Pract*. **143**: 184-193.
- Garud, A., Singh, D. & Garud, N. 2012, Solid lipid nanoparticles (SLN): Method, characterization, and applications, *Int Curr Pharm J*, **1(11)**: 384-393.
- Gribble F.M. & Reimann F. 2003, Sulphonylurea action revisited: the post-cloning era, *Diabetologia*, **46(7)**: 875-891.
- Gursoy, R.N. & Benita, S. 2004, Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery systems of lipophilic drugs, *Biomed Pharmacother*, **58(3)**: 173-182.
- 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 Polymer Sci*, **153(2)**: 24-25.
- Holpuch, A.S., Hummel, G.J. & Tong, M. 2010, Nanoparticles for local drug delivery to the oral mucosa: proff of principle studies, *Pharm Res*, **27(7)**: 1224-1236.
- Honary, S. & Zahir, F. 2013, Effect of Zeta Potential on the Properties of Nano-Drug Delivery System -A Review (Part 1), *Trop J of Pharm Research*. **12(2)**: 255-264.
- Huda, M. 2012, Pembuatan nanopartikel lipid padat untuk meningkatkan laju disolusi kurkumin. *Skripsi*, Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.

- Idson, B. & Lazarus, J. 1986, *Semisolids*. In: Lachman, L., A.H. Lieberman and J.L. Kanig (Eds.), *Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. 2<sup>nd</sup> Ed., Lea and Febiger, Philadelphia.
- Ikatan Apoteker Indonesia. 2010, *ISO Indonesia*, PT ISFI Penerbitan, Jakarta, Indonesia.
- Isnantyo, D.E. 2022, Formulasi dan Karakterisasi *Solid Lipid Nanoparticle* Pembawa Eritromisin dengan Kosurfaktan PEG 400 dan Variasi Jumlah Asam Stearat, *Skripsi*, Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- Jenning, V. & Gohla, S. 2000, Comparison of wax xand glyceride solid lipid nanoparticles (SLN), *Int J Pharm*, **196(2)**: 219-222.
- Kamalia, F. 2022, Preparasi dan Karakterisasi *Solid Lipid Nanoparticles* Asam Usnat dengan Pembawa Kombinasi Phospholipon 90G dan Cera Flava. *Skripsi*, Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- Katzung, B. G., & Trevor, A. J. 2015, *Basic & Clinical Pharmacology 13th Edition*. McGraw-Hill, San Fransisco, USA.
- 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.
- Kreisberg, R.A. 1985, The second-generation sulfonylurea action revisited: change or progress?, *Ann Intern Med*. **102(1)**: 125.
- Krishnaiah, Y.S.R. 2010, Pharmaceutical Technologies for Enhancing Oral Bioavailability of Poorly Soluble Drugs, *J Bioequivalence Bioavailability*. **2(2)**: 28-36.
- Kumar, D.P., Subas, D., Subrata, C. & Soumen, R. 2012, Formulation and evaluation of solid lipid nanoartiles of a poorly water soluble model drug, ibuprofen, *Int Res J Pharm*, **3(12)**: 132–137.
- Kumar, S. & Randhawa, J.K. 2015, Solid lipid nanoparticles of stearic acid for the drug delivery of paliperidone, *RSC Advances*, **5(84)**: 1-10.
- Kurnia, F. A. 2015, Optimasi Formula Nanoemulsi untuk Formulasi Nanoemulgel Ketoprofen Menggunakan Sunflower Oil, Tween 80-Propilen Glikol, dan Air. *Skripsi*, Jurusan Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia.
- Kutscher, H.L, *et al.* 2010, Enhanced passive pulmonary targeting and retention of PEGylated rigid microparticles in rats, *Int J Pharm*, **402(1-2)**: 64-71.



- Lachman, L., Lieberman, H.A, & Kaning, J.L. 1986, *Teori dan praktek farmasi industri*, Edisi ke-3, Penerbit Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- 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 Control Release*, **133(3)**: 238-244.
- Lindenberg, M., Kopp, S. & Dressman, J.B. 2004, Classification of orally administered drugs on the world health organization model list of essential medicines according to the biopharmaceutics classification system, *Eur J Pharm Biopharm*, **58(2)**: 265-278.
- Mahajan, A., & Kaur, S., 2018, Design Formulation, and Characterization of Stearic Acid-Based Solid Lipid Nanoparticles of Candasetan cilexetil to Augment its Oral Bioavailability, *Asian J Pharm Clin Res*, **11(4)**: 344-350.
- Mandawgade, S.D. & Patravale, V.B. 2008, Development of SLNs from natural lipids: application to topical delivery of tretinoin, *Int J Pharm*, **363(1-2)**: 132-138.
- Mardiyanto, Fithri, N.A., Amriani, A., Herlina, & Sari, D.P. 2021, Formulation and Characterization of Glibenclamide Solid Lipid Nanoparticles Formulated by Virgin Coconut Oil and Solid Matrix Surfactant, *Sci Tech Indonesia*, **6(2)**: 58-66.
- 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.
- Mason, T.J., & John P.L. 2002, *Applied Sonochemistry: The Uses of Power Ultrasound in Chemistry and Processing*. Oxford University Press Inc, New York, Amerika Serikat.
- Menhert, W. & Mäder, K. 2001, Solid lipid nanoparticles Production, characterization and applications, *Adv Drug Deliv Rev*, **47(2-3)**: 165-196.
- Mitcham, D., Bailey, A.V. & Tripp, V.W. 1973, Identification of fatty acid polymorphic modifications by infrared spectroscopy, *J American Oil Chem Society*, **50**: 446-449.
- 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, *Indian J Pharm Sci*, **71(4)**: 349-358.
- Müller, R.H., Mader, K. & Gohla, S. 2000, Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery – a review of the state of the art, *Eur J Pharm Biopharms*, **50**:161-177.
- Musmade, K.P. *et al.* 2013, Methotrexate-loaded biodegradable nanoparticles: preparation, characterization, and evaluation of its cytotoxic potential against U-343 MGa human neuronal glioblastoma cells, *Bull Mater Sci*, **37**: 945-951.
- Myers, D. 2006, *Surfactant science and technology*, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley and Sons, Inc, New York, USA.
- Nerurkar, M.M., Burton, P.S. & Borchardt, P. S. 1996, The use of surfactants to enhance the permeability of peptides through Caco-2 cells by inhibition of an apically polarized efflux system. *Pharm Res*, **13(4)**: 528–534.
- Nikam, S. Chavan, M. & Sharma, P.H. 2014, Solid lipid nanoparticles: a lipid based drug delivery, *Innov Pharm Pharmacoth*, **2(3)**: 365-376.
- Otarola, J., Lista, A.G., Fernández Band, B. & Garrido, M. 2015. Capillary electrophoresis to determine entrapment efficiency of a nanostructured lipid carrier loaded with piroxicam, *J Pharm Anal*, **5(1)**: 70-73.
- 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.
- Pandey, S., Patel, P. & Gupta, A. 2018, Novel Solid Lipid Nanocarrier of Glibenclamide: A Factorial Design Approach with Response Surface Methodology, *Curr Pharm Des*. **24(16)**: 1811-1820.
- Panji, T. 2012, *Teknik spektroskopi untuk elusidasi struktur molekul*, Graha Ilmu, Yogyakarta, Indonesia.
- Patel, P.A., Chaulang, G.M., Akolkotkar, A., Mutha, S.S., Hardikar, S.R. & Bhosale, A.V. 2008, Self Emulsifying Drug Delivery Systems A Review, *Res J Pharm Tech*. **1(4)**: 313-323.
- Prabhakaran, E., Hasan, A.A. & Karunanidhi, P. 2012, *Solid Lipid Nanoparticles: A review*, *Sci Rev Chem Commun*, **2(1)**: 80-102.
- Priya, S., Koland, M., Sucetha Kumari N. 2015, Nanoemulsion Components Screening of Quetiapine Fumarate: Effect of Surfactant and Co Surfactant, *Asian J Pharm Clin Res*. **8(6)**: 136-140.

- Priya, M.R. & Jeevitha, N. 2016, Semi-solid dispersion of carvedilol solid lipid nanoparticles for topical delivery, *Eur J Pharm Med Res*, **3(3)**: 231-238.
- Purnamasari, S. D. 2012, Formulasi dan Uji Penetrasi Natrium Diklofenak dalam Emulsi dan Mikroemulsi Menggunakan *Virgin Coconut Oil* (VCO) Sebagai Fase Minyak, *Skripsi*, Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Rabinovich, G.L., Couvreur, P., Lambert, G., Goldstein, D., Benita, S. & Dubernet, C. 2004, Extensive surface studies help to analyse zeta potential data: the case of cationic emulsions, *Chem Phys Lipids*, **131(1)**: 1 – 13.
- Ramadan, A.A. 2011, A study of some lipid-based drug delivery systems, lieberman, *Thesis*. Pharmaceutics sciences Pharmacy Alexandria University and Angers University, Khortoum, Azarita, Alexandria, Egypt.
- 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*, Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya, Indralaya, 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.
- Rizantdy, M.H. 2021, Preparasi Dan Karakterisasi Submikro Partikel Poly *Lactic Co-Glycolic Acid* (PLGA) Pembawa Ekstrak Etanol Daun Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas* Lamarck.) dengan Stabilizer *Polyvinyl Alcohol* (PVA). *Skripsi*, Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J. & Quinn, M.E. 2009, *Handbook of pharmaceutical excipients*, 6<sup>th</sup> edition, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, London, Inggris.
- Saputra, F.I. 2020, Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel Poly(*Lactic-Co-Glycolic Acid*) Pembawa Salbutamol Sulfat dengan Stabilizer Poly(*Vinyl Alcohol*). *Skripsi*, Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- Sari, D.P. 2018, Preparasi dan Karakterisasi Nanopartikel Lipid Padat Glibenklamid dengan Variasi Konsentrasi Tween 80 Sebagai *Stabilizer*. *Skripsi*, Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.

- Sarmiento, B., Martins, S., Ferreira, D. & Souto, E.B. 2007, Oral insulin delivery by means of solid lipid nanoparticles, *Intl J Nanomedicine*, **2(4)**: 743–749.
- Saville, D. J. 1990, Multiple Comparison Procedures : The Practical Solution, *J American Statistician*, **44(2)**: 174–180.
- Severino, P., S. C. Pinho, E. B Souto & M. H. A, Santana. 2011, Polymorphism, crystallinity and hydrophilic–lipophilic balance of stearic acid and stearic acid–capric/caprylic triglyceride matrices for production of stable nanoparticles, *Colloids Surf B Biointerfaces*, **86(1)**: 125–130.
- Shah, R.S., Parikh, R.H., Chavda, J.R. & Sheth, N.R. 2014, Application of Plackett Burman Screening design for preparing glibenclamide nanoparticles for dissolution enhancement, *Powder Technology*, **235**: 405–411.
- Shylaja, P. & Mathew, M., 2016, Preparation and Characterization of Alpha Tocopherol Loaded Solid Lipid Nanoparticles By Hot Homogenization Method, *Int J Pharm Pharm Res*, **7(1)**:437–448.
- Skoog, D.A. & West, D.M. 1971, *Principles of instrumental analysis*, 5<sup>th</sup> edition, Harcourt Brace & Company, New York, United States.
- 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.
- Suslick, K.S. & Price, G.J. 1999, Applications of ultrasound to Materials Chemistry, *Annual Review Material Sci.* **29**: 295–326.
- Sweetman, S.C. 2009, *Martindale The Complete Drug Reference*, 36<sup>th</sup> edition, The Pharmaceutical Press, London, England.
- Takla, P.G. 1981. *Analytical Profiles of Drug Substances*, Volume 10, Academic Press Rapid Manuscript Reproduction. New York.
- Tjay, T.H. & Rahardja, K. 2007, *Obat-obat penting khasiat, penggunaan, dan efek-efek sampingnya*, edisi ke-6, Elex Media Komputindo, Jakarta, Indonesia.
- Torchilin, V.P. 2006, *Nanoparticulates as Drug Carriers*, Imperial College Press, London.
- Tuminah, S. Efek Perbedaan Sumber dan Struktur Kimia Asam Lemak Jenuh Terhadap Kesehatan, *Bul Penelit Kesehat*, **38(1)**: 43–51.
- Ugazio, E., Cavalli, R. & Gasco, M.R. 2002, Incorporation of cyclosporin A in solid lipid nanoparticles (SLN), *Int J Pharm*, **241(2)**: 341–344.

- Vaculikova, E., Placha, D., Pisarcik, M. & Jampilek, J. 2014, *Preparation of glibenclamide nanoparticles*, Paper presented at the 18<sup>th</sup> International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry, University of Santiago de Compostela, Spanyol.
- Vandervoort, J. & Ludwig, A. 2002, Biodegradable stabilizers in the preparation of PLGA nanoparticles: a factorial design study, *Int J Pharm*, **238**: 77-92.
- Varshozas, J., Minayian, M. & Moazen E. 2010, Enhancement of oral bioavailability of pentoxifylline by solid lipid nanoparticles, *J Liposome Res*, **20**(2): 115-123.
- Vaughn, J.M., and Williams R.O. 2007, *Nanoparticles Engineering*. In Swarbrick. James. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 3<sup>rd</sup> Edition, Volume 1, Nova Science Publisher, New York, USA.
- Xie, S. *et al.* 2011, Preparation, characterization and pharmacokinetics of enrofloxacin-loaded solid lipid nanoparticles: Influences of fatty acid, *J Colloids Surf B Biointerfaces*, **83**(2): 382-387.
- Yadav, N., Khatak, S. & Sara, U.V.S. 2013, Solid Lipid Nanoparticles- A Review, *Int J App Pharm*, **5**(2): 8-18.
- Yahya, S. 2013, *Spektrofotometri UV-Vis*. Erlangga, Jakarta, Indonesia.
- Zhang H *et al.* 2003, Commonly used surfactant, Tween 80, improves absorption of P-glycoprotein substrate, digoxin, in rats, *Arch Pharm Res*, **26**(9): 768-772.
- Zopf, L. C., & Blaug, S. M. 1974. *Semisolid Dosage Forms: Ointment, Creams and Pastes*. *American Pharmacy: An Introduction to Pharmaceutical Technology and Dosage forms*, 7<sup>th</sup> ed., Ditteret, LW (ed.), Lippincott Company, Philadelphia-Toronto.