

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

**SKRIPSI**

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



**OLEH:**

**NAOMI TERESYA**

**08061281823037**

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

**2022**

## HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

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

Nama : Naomi Teresya  
NIM : 08061281823037  
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.

Inderalaya, 24 Juni 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,  
Kepala Jurusan Farmasi  
Fakultas MIPA UNSRI



Dr.rer.nat. Mardiyanto., M.Si., Apt.  
NIP. 1971031019980211002

## HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

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


Nama : Naomi Teresya  
NIM : 08061281823037  
Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 18 Juli 2022 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan masukan panitia sidang skripsi.

Inderalaya, 19 Juli 2022

Ketua :

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


()

Anggota :


1. **Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.**  
NIP. 197103102998021002

()

2. **Adik Ahmadi, M.Si., Apt.**  
NIP. 199003232019031017


()

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

()

Mengetahui,  
Kepala Jurusan Farmasi  
Fakultas MIPA UNSRI



()  
Dr.rer.nat. Mardiyanto., M.Si., Apt.  
NIP. 1971031019980211002

## HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama Mahasiswa : Naomi Teresya  
NIM : 08061281823037  
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, 19 Juli 2022

Penulis,



Naomi Teresya

NIM. 08061281823037

## HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

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

Nama Mahasiswa : Naomi Teresya  
NIM : 08061281823037  
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 Glibenklamid dengan Menggunakan Asam Stearat dan Variasi Jumlah Kosurfaktan PEG 400” 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, 19 Juli 2022

Penulis,



Naomi Teresya

NIM. 08061281823037

## **HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO**

### **PERSEMBAHAN:**

Terimakasih Tuhan Yesus Kristus buat penyertaanMu sepanjang hidupku, oleh karena kemurahan Tuhan skripsi ini boleh ada dan dapat saya selesaikan,  
Terimakasih buat penghiburan dan juga kekuatan daripada Tuhan.  
Saya juga berterimakasih kepada Bapak dan Mamaku yang senantiasa mendukung dan mendoakanku sampai saat ini, serta seluruh orang yang membantu dan menolong saya dalam menyelesaikan skripsi ini.

### **MOTTO:**

#### **AYUB 42:2**

“Aku tahu, bahwa Engkau sanggup melakukan segala sesuatu, dan tidak ada rencana-Mu yang gagal.

#### **FILIPPI 4:13**

Segala perkara dapat kutanggung di dalam Dia yang memberi kekuatan kepadaku.

#### **YESAYA 41:13**

Sebab Aku ini, Tuhan, Allahmu, memegang tangan kananmu dan berkata kepadamu: “Janganlah takut, Akulah yang menolong engkau.”

#### **YEREMIA 29:11**

Sebab Aku ini mengetahui rancangan-rancangan apa yang ada pada-Ku mengenai kamu, demikianlah firman TUHAN, yaitu rancangan damai sejahtera dan bukan rancangan kecelakaan, untuk memberikan kepadamu hari depan yang penuh harapan.

#### **YESAYA 35:3**

Kuatkanlah tangan yang lemah lesu dan teguhkanlah lutut yang goyah.

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yesus Kristus atas berkat, rahmat, bimbingan, penyertaan, serta kasih karuniaNya selama ini sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Formulasi dan Karakterisasi *Solid Lipid Nanoparticle* Pembawa Glibenklamid dengan Menggunakan Asam Stearat dan Variasi Jumlah Kosurfaktan PEG 400”. 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. Tuhan Yesus Kristus yang memberikan penyertaan-Nya setiap waktu serta atas izin dan kehendak-Nya penulis dapat menyelesaikan masa studi ini.
2. Orang tua saya Bapak Edy dan Ibu Sedima Guwati H, terima kasih atas segala sesuatu yang diberikan kepada ku atas doa, dukungan serta motivasi selama ini. Terima kasih atas susah payah Bapak dan Mama dalam mengantarkan ku sampai kejenjang saat ini, karya kecil ini kupersembahkan kepada kalian.
3. Saudara saya Daud Jon Filler, Samuel Yap, Yemima Yap dan Amos Yehuda Yap yang telah menghibur saya dan mewarnai hari-hari saya.
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 Dr. Nirwan Syarif, M.Si., selaku dosen pembimbing pertama dan Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt., selaku dosen pembimbing kedua yang telah memberikan ilmu, meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan, semangat, nasihat, serta saran dan masukan untuk menyelesaikan skripsi ini

dengan baik.

6. Bapak Adik Ahmadi, M.Si., Apt., dan Drs. Sadakata Sinulingga, M.Kes., Apt., selaku dosen pembahas dan dosen penguji atas saran dan masukan yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi untuk menambah wawasan penulis terkait bidang kefarmasian.
7. Bapak Dr. Ady Mara, M.Si., selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan ilmu, meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan, semangat, nasihat, serta saran dan masukan sampai penulis menyelesaikan masa studinya.
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 Andre) yang telah banyak membantu selama penelitian dan bersama berjuang untuk menyelesaikan studi dengan baik.
11. Seluruh civitas akademika Farmasi 2018 yaitu seluruh teman-teman Farmasi 2018 pada umumnya yang telah bersama-sama berjuang dari awal perkuliahan hingga akhir untuk menyelesaikan studi.
12. Teman-teman The Tarzan Gengs (Winda, Jiun, Neni, Halimah, Ipat, Mutaef) yang telah menjadi tempat penulis berkeluh kesah dan senantiasa mendukung serta membantu penulis selama masa perkuliahan.
13. Teman-teman Meja Bundar Gengs (Winda, Jiun, Sindy, Haikal, Al, Fascal, Tata, Hafiz, Taef, Neni) yang telah menemani hari-hari penulis dan menghibur penulis selama masa perkuliahan.
14. Saudari-saudari seiman saya Kak Ines dan Yeni yang senantiasa mendukung, mendoakan, menghibur, menemani serta mempercayai penulis untuk dapat melewati masa perkuliahannya.

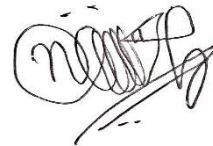


15. Seluruh mahasiswa Farmasi angkatan 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, dan 2021 atas kebersamaan dan bantuan kepada penulis selama masa perkuliahan, penelitian, dan penyusunan skripsi.

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, 19 Juli 2022

Penulis,

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Naomi Teresya', written in a cursive style.

Naomi Teresya

NIM. 08061281823037

## **Formulation And Characterization Of Solid Lipid Nanoparticle Carriering Glibenclamid Using Stearic Acid And Variations Of PEG 400 Cosurfactant**

**Naomi Teresya  
08061281823037**

### **ABSTRACT**

The formulation and characterization of glibenclamide into nanoparticles is a new delivery system for the use of glibenclamide drugs. The manufacture of SLN is carried out using high speed homogenization and ultrasonication methods. The solid lipid nanoparticles glibenclamide formula consisted of stearic acid as a lipid matrix, tween 80 as a surfactant, polietilena glikol 400 as a cosurfactant, polivinil alkohol as a stabilizer and variations in the amount of polietilena glikol 400 in the three formulas, respectively 5 g, 10 g and 15 g. Solubility of solid lipid nanoparticles was tested using simulated method, that is SGF, SIF and HCl. Determination of the percent encapsulation efficiency (% EE) obtained results for the three formulas, including  $88,4587 \pm 0.0085$  (formula 1),  $93,8709 \pm 0.0148$  (formula 2), and  $86,8466 \pm 0.0226$  (formula 3). Formula 2 was characterized for physical properties using a particle size analyzer (PSA) so that the results for formula 2 were obtained, namely average particle size  $167,0 \pm 0,6342$  nm, range between 166.7 nm to 167 nm, polydispersity index  $0.442 \pm 0.0145$ , and zeta potential  $-34,6 \pm 1,7146$  mV. The heating-cooling stability test was carried out with a cycle test for 12 days, the results obtained in formula 2 which was slightly cloudy in white, there was no phase separation, and there was a precipitate. In the mechanical stability test, phase separation occurred in each formula. The results of the solubility test showed that solid lipid nanoparticle glibenclamide was soluble in aquadest, in SGF, in SIF and in HCl 5%. The conclusion from the research that has been done shows that the SLN glibenclamide preparation can be used as a new drug delivery system.

**Keywords: Glibenclamide, Solid Lipid Nanoparticles, Percent Efficiency Of Encapsulation, Stability**

**Formulasi dan Karakterisasi *Solid Lipid Nanoparticle* Pembawa  
Glibenklamid dengan Menggunakan Asam Stearat dan Variasi Jumlah  
Kosurfaktan Peg 400**

**Naomi Teresya**

**08061281823037**

**ABSTRAK**

Formulasi dan karakterisasi glibenklamid menjadi nanopartikel merupakan suatu sistem penghantaran baru terhadap penggunaan obat glibenklamid. Pembuatan SLN dilakukan dengan menggunakan metode homogenisasi kecepatan tinggi dan ultrasonikasi. Formula padatan lipid nanopartikel glibenklamid terdiri dari asam stearat sebagai matriks lipid, tween 80 sebagai surfaktan, polietilena glikol 400 sebagai kosurfaktan, polivinil alkohol sebagai stabilisator dan variasi jumlah polietilena glikol 400 pada ketiga formula masing-masing 5 gram, 10 gram dan 15 gram. Kelarutan nanopartikel lipid padat diuji menggunakan metode simulasi, yaitu SGF, SIF dan HCl. Penentuan persen efisiensi enkapsulasi (% EE) diperoleh hasil untuk ketiga formula, antara lain  $88,4587 \pm 0,0085$  (formula 1),  $93,8709 \pm 0,0148$  (formula 2), dan  $86,8466 \pm 0,0226$  (formula 3). Formula 2 dikarakterisasi sifat fisisnya dengan menggunakan particle size analyzer (PSA) sehingga diperoleh hasil untuk formula 2 yaitu ukuran partikel rata-rata  $167,0 \pm 0,6342$  nm, range antara 166,7 nm sampai 167 nm, indeks polidispersitas  $0,442 \pm 0,0145$ , dan potensial zeta  $-34,6 \pm 1,7146$  mV. Pengujian stabilitas secara *heating-cooling* dilakukan uji siklus selama 12 hari diperoleh hasil pada formula 2 berwarna putih sedikit keruh, tidak terjadi pemisahan fase, dan terdapat endapan. Pada uji stabilitas mekanik terjadi pemisahan fase pada tiap formula. Hasil uji kelarutan menunjukkan bahwa glibenklamid nanopartikel lipid padat larut dalam akuades, SGF, SIF dan HCl 5%. Kesimpulan dari penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa sediaan SLN glibenklamid dapat dijadikan sistem penghantaran obat baru.

**Kata Kunci: Glibenklamid, *Solid Lipid Nanoparticles*, Persen Efisiensi Enkapsulasi, Stabilitas**

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	<b>i</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL</b> .....	<b>II</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI</b> .....	<b>III</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH</b> .....	<b>IV</b>
<b>HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS</b> .....	<b>V</b>
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO</b> .....	<b>VI</b>
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	<b>VII</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>X</b>
<b>ABSTRAK</b> .....	<b>XI</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>XII</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>XV</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>XVI</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	<b>XVII</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	<b>XVIII</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.4 Manfaat Penelitian .....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>6</b>
2.1 Glibenklamid .....	6
2.1.1 Sifat Fisika Kimia Glibenklamid .....	7
2.1.2 Farmakokinetika dan Farmakodinamika.....	8
2.1.3 Sediaan, Indikasi, Dosis, Efek Samping, Kontraindikasi .....	10
2.1.4 Interaksi Obat .....	12
2.1.5 Mekanisme Kerja .....	13
2.2 Nanoteknologi.....	13
2.3 <i>Solid Lipid Nanoparticles</i> (SLN) .....	15
2.4 Bahan Pembuatan <i>Solid Lipid Nanoparticles</i> (SLN) .....	19
2.4.1 Asam Stearat .....	19
2.4.2 PEG 400 .....	20
2.4.3 PVA.....	20

2.4.4	Tween 80.....	22
2.5	Metode Pembuatan <i>Solid Lipid Nanoparticles</i> (SLN).....	24
2.5.1	<i>High Pressure Homogenization</i> .....	24
2.5.2	Metode Ultrasonikasi dan Homogenisasi Kecepatan Tinggi.....	24
2.6	Karakteristik <i>Solid Lipid Nanoparticles</i> (SLN).....	25
2.6.1	<i>Dynamic Light Scattering</i> (DLS).....	25
2.6.2	Persen Efisiensi Enkapsulasi.....	27
2.6.3	Zeta Potensial.....	28
2.7	Uji Stabilitas.....	28
2.8	UJI KELARUTAN.....	28
2.9	PENELITIAN TERKAIT.....	29
<b>BAB III</b>	<b>METODOLOGI PENELITIAN .....</b>	<b>31</b>
3.1	Waktu Dan Tempat.....	31
3.2	Alat dan Bahan.....	31
3.2.1	Alat-alat.....	31
3.2.2	Bahan.....	31
3.3	Preparasi Bahan.....	32
3.3.1	Preparasi Bahan Partikel Lipid.....	32
3.3.2	Preparasi Fase Air.....	32
3.4	Formula.....	32
3.5	Preparasi <i>Solid Lipid Nanoparticle Glibenklamid</i> .....	33
3.6	Karakterisasi <i>Solid Lipid Nanoparticle</i> .....	34
3.6.1	Sentrifugasi dan Penentuan %EE.....	34
3.6.2	Pengukuran Diameter, PDI, dan Zeta Potensial.....	35
3.6.3	Uji Stabilitas Fisik.....	35
3.6.4	Penentuan pH.....	35
3.6.5	Uji Kelarutan.....	36
3.7	Analisa Data.....	38
<b>BAB IV</b>	<b>HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>39</b>
4.1	Pembuatan Partikel Lipid Padat Glibenklamid.....	39
4.2	Karakterisasi Partikel Lipid Pada.....	42

4.2.1	Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi .....	42
4.3	Karakterisasi Dan Uji Formula Terbaik <i>Solid Lipid Nanoparticles</i> Glibenklamid .....	47
4.3.1	Ukuran Partikel, Polydispersity Index, dan Zeta Potensial .....	48
4.4	Hasil Uji Stabilitas Fisik .....	52
4.4.1	Hasil Uji Mekanik dan <i>Heating-cooling Cycle</i> SLN Glibenklamid.....	52
4.4.2	Hasil Pengujian pH .....	54
4.5	Hasil Uji Kelarutan Formula Terbaik .....	55
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN.....	59
5.1	Kesimpulan .....	59
5.2	Saran .....	59
DAFTAR PUSTAKA	.....	60

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Formulasi <i>solid lipid nanoparticles</i> Glibenklamid.....	34
2. Nilai Persen EE Glibenklamid Formula 1, 2, dan 3.....	45
3. Hasil Pengukuran PSA .....	53
4. Hasil Pengamatan Uji Stabilitas <i>Heating-cooling cycle</i> SLN Glibenklamid .....	55
5. Nilai pH SLN Glibenklamid.....	57
6. Hasil Pengujian Kelarutan Formula Terbaik SLN Glibenklamid .....	59

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Ilustrasi Salah Satu Konsep Desain Nanopartikel Dalam Pengantaran Tertarget Molekuler.....	14
2. Struktur <i>Solid Lipid Nanoparticle</i> (SLN).....	16
3. Struktur Kimia Asam Stearat.....	20
4. Struktur Kimia PEG 400 (Polyethylene Glycol 400).....	21
5. Struktur Polivinil Alkohol (PVA).....	22
6. Struktur Kimia Tween 80 ( $w+x+y+z = 20$ ).....	24
7. Proses Pembentukan Emulsi.....	26
8. Gerak Brown.....	27
9. Prinsip kerja alat spektrofotometer UV-Vis.....	29



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Skema Kerja Umum.....	67
2. Formulasi SLN Glibenklamid.....	68
3. <i>Solid Lipid Nanoparticles</i> Glibenklamid.....	68
4. Certificate of Analysis (CoA) Glibenklamid.....	69
5. Scanning Panjang Gelombang Maksimum dan Kurva Baku Glibenklamid.....	70
6. Persen EE.....	72
7. Analisis Statistika Persen EE dari sediaan SLN Glibenklamid.....	73
8. pH Sediaan SLN Glibenklamid.....	75
9. Uji Stabilitas <i>Heating-cooling</i> dan Uji Mekanik Sentrifugasi.....	76
10. Uji Kelarutan.....	80
11. Hasil Pengukuran Diameter Partikel dan PDI.....	81
12. Hasil Pengukuran Zeta Potensial.....	84

## DAFTAR SINGKATAN

ADH	: Anti Diuretik Hormon
ANOVA	: <i>Analysis Of Variance</i>
API	: <i>Aqua Pro Injection</i>
ATP	: Adenosin trifosfat
BCS	: <i>Biopharmaceutics Classification System</i>
CoA	: <i>Coenzyme A</i>
CV	: <i>Coefficient of Variation</i>
DE	: <i>Dissolution Efficiency</i>
DLS	: <i>Dynamic Light Scattering</i>
DM	: Diabetes mellitus
EE	: Efisiensi enkapsulasi
HLB	: <i>Hydrophile Lipophile Balance</i>
HSD	: <i>Honestly Significant Difference</i>
kHz	: Kilohertz
LogP	: <i>Logarithm of Partition</i>
LSD	: <i>Least Significant Difference</i>
mV	: milivolts
O/W	: <i>Oil/Water</i>
PDI	: <i>Polydispersity Index</i>
PEG	: Polietilen glikol
pH	: <i>Potential Hydrogen</i>
pKa	: <i>Power of Constanta Acid</i>
PSA	: <i>Particle Size Analyzer</i>
PVA	: <i>Poly(Vinyl Alcohol)</i>
r	: Regresi
RSD	: <i>Relative Standard Deviation</i>
SLN	: <i>Solid Lipid Nanoparticles</i>
SD	: <i>Standard Deviation</i>
SEM	: <i>Scanning Electron Microscopy</i>
Sig	: Signifikansi
SUR	: <i>Sulfonylurea Receptor</i>
SLN	: <i>Solid Lipid Nanoparticles</i>
TEM	: <i>Transmission Electron Microscopy</i>
UV-Vis	: <i>Ultraviolet-Visible</i>
W/O/W	: Water/Oil/Water

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Glibenklamid yaitu sebuah zat aktif yang diberikan pada formulasi sediaan lepas lambat. Glyburide adalah obat antidiabetes sulfonilurea generasi kedua yang dapat membantu penderita diabetes tipe 2 menurunkan kadar gula darahnya. Glyburide memiliki waktu paruh yang lebih pendek ketika diminum dalam dosis tunggal dan biasanya diberikan secara oral dalam dosis mulai dari 2,5 hingga 5 mg pada awal pengobatan. Persentase obat yang tinggi terikat pada protein plasma (>99 persen). Glibenklamid dalam bentuk dosis konvensional memiliki regimen dosis tiga kali sehari karena memiliki masa paruh eliminasi pendek yaitu 5 jam. Konsep dan teknologi lepas lambat telah meningkatkan perhatian dalam menghadapi kesadaran akan toksisitas dan ketidakefektifan obat-obatan. Efisiensi terapi glibenklamid dicapai berdasarkan desain regimen dosis yang tepat yang diperoleh dari sistem penghantaran obat lepas lambat (Rindu, 2019).

SLN didefinisikan sebagai teknik pembuatan sediaan dengan cara mengkombinasikan fase minyak dan fase air serta menggunakan kombinasi surfaktan dan kosurfaktan sebagai penstabilnya. Glibenklamid dienkapsulasi dalam pembawa yang larut dalam air setelah diserap ke dalam solid lipid nanoparticle. Selain itu, peningkatan luas permukaan komponen farmakologis adalah hasil dari ukuran partikel yang lebih kecil. Kelarutan dan laju disolusi gliburida sebagai solid lipid nanoparticle dipengaruhi oleh peningkatan luas permukaan ini.

Formulasi SLN dilakukan dengan mengkombinasikan kelebihan dan mencegah kelemahan dari nanopartikel koloidal lain seperti stabilitas fisik, perlindungan obat dari degradasi, pelepasan terkontrol, dan kemampuan toleransi yang baik (Sarathchandiran, 2012). Menurut Amalia *et al* (2015) Obat dengan kelarutan rendah dapat memiliki batasan dan perangkap disolusi yang dikurangi dengan desain formulasi berbasis lipid SLN, yang membantu dalam pembuatan fase yang larut dalam air untuk penyerapan.

Beberapa keuntungan SLN yaitu penggunaan lipid fisiologis *biodegradable* dapat menurunkan bahaya toksisitas akut dan kronis serta dapat menghindari pelarut organik dalam metode produksi (Kausalya *et al.*, 2011). Penelitian terkait pembuatan SLN glibenklamid telah dilakukan oleh Sari (2018) digunakan matriks lipid berupa VCO dan PEG 6000 dengan hasil persen EE yang diperoleh sebesar 60,6194% yang menunjukkan hanya 60% glibenklamid yang mampu terjerap di dalam matriks lipid VCO dan PEG 6000.

Menurut Hasil penelitian Goncalves *et al* (2016) pelapisan PEG efektif dalam meningkatkan stabilitas nanopartikel dalam medium cairan buatan yang ada dalam tubuh manusia. Pembuatan lipid partikel yang dilakukan oleh Rowe *et al* (2009) Ketika dicampur dengan pengemulsi lain, PEG 400 berfungsi sebagai penstabil emulsi dalam komposisi SLN. Penggunaan PEG 400 juga dapat meningkatkan kelarutan dari bahan obat. Kosurfaktan PEG 400 dipilih karena kemampuannya menurunkan tegangan permukaan, meningkatkan entropi, dan meningkatkan kelarutan bahan kimia yang sulit larut dalam air (Rowe *et al.*, 2009).

Menurut riset Sari (2018) beliau telah melakukan penelitian dengan menggunakan lipid VCO (*Virgin coconut oil*) sebagai pembawa glibenklamid dan penggunaan peg 6000 sebagai matriks lipid pada formula sediaannya dan yang divariasikan adalah penggunaan tween 80 sedangkan pada penelitian saya, saya menggunakan lipid asam stearat sebagai pembawa obat glibenklamid dan menggunakan PEG 400 serta memvariasikan jumlah penggunaan PEG 400 dalam setiap formula yang dibuat.

Dalam riset ini dilaksanakan pembuatan sediaan SLN obat glibenklamid memakai metode ultrasonikasi dan pengadukan kecepatan tinggi. SLN glibenklamid diformulasi menjadi 3 formula dengan memvariasikan konsentrasi PEG 400 yang akan mempengaruhi efisiensi penyerapan obat di dalam matriks lipid. Ketiga formula SLN glibenklamid 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 mampu terjerap dalam matriks lipid. 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 glibenklamid yang rendah dapat ditingkatkan dengan diformulasi menjadi SLN, alhasil bisa dirancang permasalahan pada riset ini, ialah:

1. Bagaimana dampak jumlah PEG 400 terhadap persen efisiensi enkapsulasi (%EE) sediaan solid lipid nanopartikel yang dihasilkan?
2. Berapa nilai *poly dispersity index* (PDI), diameter partikel dan zeta potensial dari formula terbaik sediaan solid lipid nanopartikel yang dihasilkan?
3. Bagaimana stabilitas fisik sediaan solid lipid nanopartikel yang dihasilkan?
4. Bagaimana kelarutan dari formula terbaik solid lipid nanopartikel glibenklamid?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Dilihat dari konteks yang ditawarkan dan rumusan masalah, tujuan penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengetahui pengaruh PEG 400 terhadap persen efisiensi enkapsulasi (%EE) sediaan solid lipid nanopartikel yang dihasilkan.
2. Mengidentifikasi poin *poly dispersity index* (PDI), diameter partikel dan zeta potensial dari formula terbaik sediaan solid lipid nanopartikel yang dihasilkan.
3. Mengetahui stabilitas fisik dari sediaan solid lipid nanopartikel yang dihasilkan.
4. Mengetahui kelarutan dari formula terbaik solid lipid nanopartikel glibenklamid.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

Riset ini diharapkan bisa memberi informasi tentang adanya dampak PEG 400 sebagai kosurfaktan pada sediaan solid lipid nanopartikel. Penelitian yang dilakukan juga dapat menjadi *database* bagi akademik secara umum dan khusus dalam pembuatan sediaan solid lipid nanopartikel. Formulasi glibenklamid diharapkan dapat menjadi acuan produksi sediaan solid lipid nanopartikel sebagai anti diabetes untuk penggunaan oral.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ali SM, Alam, SM, Alam N, Siddiqui RM. 2014, Preparation, Characterization and Stability Study of Dutasteride Loaded Nanoemulsion for Treatment of Benign Prostatic Hypertrophy, *Iran J Pharm Res*, **13(4)**: 1125-1140.
- Almeida, I.F. & Bahia, M.F. 2006, Evaluation of the physical stability of two oleogels, *Int J Pharm*, **327**: 73-77.
- Aloys, H., Sameh A.K., Tuyishime M.A., Nyinawumuntu C., Abdoelmoneim H. A., Sherif M.A., dan Habinshuti I., 2016, Microencapsulation by Complex Coacervation: Methods, Techniques, Benefits, and Applications, *American Journal of Food Science and Nutrition Research*, **3(6)**:188-192.
- Amalia, A., Jufri, M., & Anwar, E. 2015, Preparation and Characterization of Solid Lipid Nanoparticle (SLN) of Gliclazide, *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, **13(1)**: 108-114.
- Annisa, R., Hendradi, E., & Melani, D. 2016, Pengembangan sistem nanostructured lipid carriers (NLC) meloxicam dengan lipid monostearin dan miglyol 808 menggunakan metode emulsifikasi, *Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry*, **3(3)**: 156-169.
- Aprila, H. 2020, *Pengaruh Pemberian Fibroblast Growth Factor dengan Morinda citrifolia L. dan Abelmoschus esculentus (L.) Moench Terhadap Kadar Glukosa Darah Mencit Putih* (Doctoral dissertation, Upertis).
- Aspadih, V., Fristiohady, A., & Wahyuningrum, S. N. 2020, Review Artikel: Penggunaan Lipid Asam Stearat Dalam Sistem Penghantaran Obat Berbasis Nanopartikel, *Media Farmasi*, **16(2)**: 141-154.
- Athiyah, U., Riskayanti, E., Rakhmawati, F. D., Nugraheni, G., & Nita, Y. 2014, Profil Informasi Obat pada Pelayanan Resep Metformin dan Glibenklamid di Apotek di Wilayah Surabaya, *Jurnal Farmasi Komunitas*, **1(1)**: 6-11.
- Awad T, Helgason T, Kristbergsson K, Decker EA, Weiss J, McClements DJ. 2008, Solid lipid nanoparticles as delivery systems for bioactive food components. *Food biophysic*, **3(2)**:146– 154.
- Azeem, A., Rizwan, M., Ahmad, F. J., Iqbal, Z., Khar, R. K., Aqil, M., & Talegaonkar, S. 2009, Nanoemulsion components screening and selection: a technical note. *Aaps Pharmscitech*, **10(1)**: 69-76.



- Azhari, M. A., Putri, I. W., Pratama, A. I., Hidayah, R. E., & Ambarsari, L. 2017, Development of Trichodermin nanoemulsion based on medium chain triglycerides as antifungal of *Ganoderma boninense* in vitro, *Current Biochemistry*, **4(2)**: 12-22.
- Basha, S.K., Dhandayuthabani, R., Muzammil, M.S., dan Kumari, V.S. 2020, *Solid Lipid Nanoparticles for Oral Drug Delivery*, Materials Today: Proceedings.
- Bouchemal, K., Briancon, S., Perrier, E. & Fessi, H. 2004, Nano-emulsion formulation using spontaneous emulsification: Solvent, oil, and surfactant optimisation, *Int J Pharm*, **280**: 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.
- Castro, X. U., Rubio, M.M., Baquero, H.A. & Martinez, G.G. 2006, Ultrasound-assisted extraction of polyphenols from red-grape (*Vitis vinifera*) residues. *I U Fo S T*, **2006**: 1315-1324.
- Das S, Anumita C. 2010, Recent advances in lipid nanoparticle formulations with solid matrix for oral drug delivery, *AAPS Pharm Sci Tech*, **12(1)**: 62-76.
- Departemen Kesehatan RI. 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 RI. 2020, *Farmakope Indonesia*, edisi ke-6, direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta, Indonesia.
- Dipiro, J. T., Wells, B. G., Schwinghammer, T. L., & Dipiro, C.V. 2008, *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach Ed 8*. USA: Mc Graw Hill Companies.
- Drais, HK dan Ahmed AH. 2015, Formulation and characterization of carvedilol nanoemulsion oral liquid dosage form, *Int J Pharm Pharm Sci*, **7(12)**: 209-216.

- Eldem, T., Speiser, P. & Hincal, A. 1991, Optimization of spray-dried and congealed lipid micropellets and characterization of their surface morphology by scanning electron microscopy, *Pharm Res*, **8**: 47 – 54.
- Esmæili, F., Atyabi, F. & Dinarvand, R. 2008. Preparation and characterization of estradiol-loaded PLGA nanoparticles using homogenization-solvent diffusion method. *J Pharm*. **16(4)**: 196-202.
- Gandjar, I.G. 2007. *Kimia Farmasis Analisis*. Pustaka Pelajar. Yogyakarta. Indonesia.
- Gonçalves, L. M. D., Maestrelli, F., Mannelli, L. D. C., Ghelardini, C., Almeida, A. J., & Mura, P. 2016, Development of solid lipid nanoparticles as carriers for improving oral bioavailability of glibenclamide. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **102**: 41-50.
- Gunawan, G.S. 2007, *Farmakologi dan Terapi*, Departemen Farmakologi dan Terapeutik, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta.
- Hassan, C.M. & Peppas, N.A. 2000, Structure and applications of poly (vinyl alcohol) hydrogels produced by conventional crosslinking or by freezing/thawing methods, *Advance in Polymer Science*, **153(2)**: 24 – 25.
- Holpuch, A.S., Hummel, G.J. & Tong, M. 2010, Nanoparticles for local drug delivery to the oral mucosa: proof 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 systems-a review (Part 1). *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, **12(2)**: 255-264.
- Huda M. 2012, 'Pembuatan nanopartikel lipid padat untuk meningkatkan laju disolusi kurkumin', *Skripsi*, S.Farm., Prodi Ekstensi Farmasi, Universitas Indonesia.
- Katzung, B. G. 2004, Farmakologi Dasar dan Klinik Buku 3 Edisi 8. *Penerjemah dan editor: Bagian Farmakologi FK UNAIR. Penerbit Salemba Medika, Surabaya. Hlm, 37-41.*
- Kausalya, J., Suresh, K., Padmapriya, S., Rupenagunta, A., & Senthilnathan, B. 2011, Solubility and dissolution enhancement profile of telmisartan using various techniques. *International Journal of PharmTech Research*, **3(3)**: 1737-49.

- Kemala, T., Budianto, E. & Soegiyono, B. 2010, Preparation and characterization of microspheres based on blend of poly(lactic acid) and poly( $\epsilon$ -caprolactone) with poly(vinyl alcohol) as emulsifier, *Arb J Chem*, **5**: 103 - 108.
- 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.
- Khan, A.K., Rasyid, R., Murtaza, G. & Zahra, A. 2014, Gold Nanoparticles: Synthesis and applications in drug delivery, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, **13(7)**: 1117 – 1169.
- Khoerunisa, I., Najihudin, A., & Hindun, S. 2020, Review Artikel : Solid Lipid Nanoparticles (SLN) Metode dan Karakteristik, *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*, **3(2)**: 307-316.
- 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, *J Pharm*, **3(12)**: 132 – 137.
- Kurniawan, H., Wisudyaningsih, B., & Nurrahmanto, D. 2016, Optimasi Kombinasi Polietilen Glikol dan Polivinilpirolidon sebagai Bahan Pembawa pada Dispersi Padat Glibenklamid dengan Desain Faktorial (Optimization of Polyethilen Glycol and Polyvinylpirolidone Combination as the Carrier in Glibenclamide Solid Disp. *Pustaka Kesehatan*, **4(1)**: 27-34.
- Li, F.J., Wen, X., Zhou, S., Tong, X. & Su, P. 2009, Anti-tumor activity of paclitaxel-loaded chitosan nanoparticles: An in vitro study, *Mater SciEng C*, **6**: 1-6.
- Li, Y., Dong, C., Cun, D., Liu, J., Xiang, R., Fang, L. 2016, Lamellar Liquid Crystal Improves the Skin Retention of 3-O-Ethyl-Ascorbic Acid and Potassium 4-Methoxysalicylate In Vitro and In Vivo for Topical Preparation, *AAPS PharmSciTech*, **17**: 767–777.
- Lofholm, P.W., and Katzung, B. 2012, Rational Prescribing and Prescription Writing. In: Bertam G. Katzung, Susan B. Masters, and Anthony J. Trevor, 2012. *Basic and Clinical Pharmacology*, 12th Edition, New York: The McGraw-Hill Companies, Chapter 65.

- Mardiyanto. 2013. 'Investigation of nanopharticulate formulation intended for caffeine delivery into hair follicle'. (Disertasi). Dr.rer.nat., Departement of Pharmacy. Faculty of Science. Saarland University. Saarbruecken. Germany.
- Mardiyanto, Fithri, N.A., Amriani, A., Herlina, & Sari, D.P. 2021, Formulation and Characterization of Glibenclamide Solid Lipid Nanoparticles Formatted by Virgin Coconut Oil and Solid Matrix Surfactant, *Sci Tech Indonesia*, **6(2)**: 58-66.
- Marnawati, Y. 2018, *Optimasi Kosurfaktan Polietilen Glikol 400 (PEG 400) Pada Nanoemulsi Ekstrak Daun Mengkudu (Morinda citrifolia)*, (Doctoral dissertation, Universitas Brawijaya).
- Martien, R., Adhyatmika, A., Irianto, I. D., Farida, V., & Sari, D. P. 2012, Perkembangan teknologi nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat, *Majalah Farmaseutik*, **8(1)**: 133-144.
- Maryam T. and Balaji, 2015, Formulation and In-Vitro Evaluation of Vincristine Microemulsion by Using Nigella Sativa Oil, *International Journal of Farmacia*, **1(2)**: 81-83.
- McEvoy, K. 2002, *AHFS Drug Information*, American Society of Health-System Pharmacists, Wisconsin.
- Menhert, W. & Mäder, K. 2001, Solid lipid nanoparticles Production, characterization and applications, *Adv Drug Deliv Rev*, **47(2-3)**: 165- 196.
- Mohanraj, V.J. & Chen, Y. 2006, Nanoparticle-a review, *Trop J Pharm Res*, **5(1)**: 561-573.
- Muller, R.H., Mader, K. & Gohla, S. 2000, Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery – a review of the state of the art. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **50**: 161-177.
- Naseri, N., Valizadeh, H., & Zakeri-Milani, P. 2015, Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers: structure, preparation and application. *Advanced pharmaceutical bulletin*, **5(3)**: 305.
- Pandey, S., Patel, P., & Gupta, A. 2018, Novel Solid Lipid Nanocarrier of Glibenclamide: A Factorial Design Approach with Response Surface Methodology. *Current Pharmaceutical Design*, **24(16)**: 1811–1820.

- Panji, T. 2012, *Teknik spektroskopi untuk elusidasi struktur molekul*, Graha Ilmu, Yogyakarta, Indonesia.
- 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.
- Pardeike, J., Hommoss, A., & Muller, R. H. 2009, Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products, *International journal of pharmaceutics*, **366(1-2)**: 170-184.
- Prabhakaran, E., Hasan, A.A. & Karunanidhi, P. 2012, Solid Lipid Nanoparticles: A review, *Sci Rev Chem Commun*, **2(1)**: 80-102.
- Priya, M.R. & Jeevitha, N. 2016, Semi-solid dispersion of carvedilol solid lipid nanoparticles for topical delivery, *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research*, **3(3)**: 231 – 238.
- Patil SM, Chilkawar RN, Panchal V. 2013, Validated Simple and Sensitive UV Spectrophotometric Method For Estimation Of Glibenclamide In Bulk And Pharmaceutical Formulations. *WJPPS*, **2(5)**: 2627-2634.
- Ramadhan, A. M., Rijai, L., & Liu, J. M. 2015, Kajian Penggunaan Obat Hipoglikemik Oral pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 di Puskesmas Temindung Samarinda. *Jurnal Sains dan Kesehatan*, **1(3)**: 105-110.
- Ramadon D, Mun'im A. 2016, Pemanfaatan Nanoteknologi dalam Sistem Penghantaran Obat Baru untuk Produk Bahan Alam, *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, **14(2)**: 118–27.
- Rashid, A., Ahmad, M., Minhas, M. U., Hassan, I. J., & Malik, M. Z. 2014, Pharmacokinetic studies of metformin and glibenclamide in normal human volunteers. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, **27(1)**.
- Rawat, M., Singh, D., Saraf, S. A. S. S., & Saraf, S. 2006, Nanocarriers: promising vehicle for bioactive drugs, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **29(9)**: 1790-1798.
- 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*, S.Farm., MIPA, Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.

- Rindu, O. 2019, *Pembuatan Selulosa Mikrokrystal dari Limbah Jerami Padi dan Pemanfaatannya dalam Pembuatan Tablet Glibenklamid Lepas Lambat (Sustained Release)*, (Doctoral dissertation, Universitas Andalas).
- 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.
- Sarathchandiran, I. 2012, A review on nanotechnology in solid lipid nanoparticles. *IJPDT*, **2(1)**: 45-61.
- 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.
- Sarmento, 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.
- Sau, T. K., Pal, A., Jana, N. R., Wang, Z. L., & Pal, T. 2001, Size controlled synthesis of gold nanoparticles using photochemically prepared seed particles, *Journal of Nanoparticle Research*, **3(4)**: 257-261.
- Savitry, P. E., & Wathoni, N. 2018, Karakterisasi Efisiensi Penjerapan pada Nanopartikel Natrium Diklofenak dalam Sediaan Topikal, *Farmaka*, **16(2)**: 493-507.
- Schramm, L. L. (Ed.). 2000, *Surfactants: fundamentals and applications in the petroleum industry*. Cambridge university press.
- Sharma, A. 2012, Transdermal approach of antidiabetic drug glibenclamide: a review, *International journal of pharmaceutical research and development*, **3(11)**: 25-32.
- 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.
- 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.
- Sugita, P., Napthaleni., Kurniati, M. & Wukirsari, T. 2010, Enkapsulasi ketoprofen dengan kitosan-alginat berdasarkan jenis dan ragam konsentrasi tween 80 dan span 80, *Makara Sains*, **14(2)**: 107 – 112.
- Sugita, P., Bintang, M., Achmadi, S. S., Pradono, D. I., Irawadi, T. T., & Darusman, L. K. 2018, *Segi Kimiawi dan Biokimiawi dari Sistem Pengantaran Obat*. PT Penerbit IPB Press.
- Suherman, S.K. & Gunawan, S.G. 2007, *Farmakolgi dan terapi*, edisi ke-5, bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Takla, P.G. 1981, *Analytical Profiles of Drug Substances, Volume 10*, Academic Press Rapid Manuscript Reproduction. New York.
- Tamjidi, F., Shahedi, M., Varshosaz, J., & Nasirpour, A. 2013, Nanostructured lipid carriers (NLC): A potential delivery system for bioactive food molecules. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, **19**: 29-43.
- Tekade, R. K., *et al.* 2017, Solid lipid nanoparticles for targeting and delivery of drugs and genes, In *Nanotechnology-Based Approaches for Targeting and Delivery of Drugs and Genes* (pp. 256-286), Academic Press.
- Tresnawati, W., and Saputri, F. A. 2016, Review Analisis Penentuan Glibenklamid dalam Pharmaceutical Dosage Forms, *Farmaka*, **14(2)**: 232-245.
- Turk, C.T.S., Bayindir, Z.S. & Badilli, U. 2009, Preparation of polymeric nanoparticles using different stabilizing agents. *J Fac Pharm Ankara*. **38(4)**: 257-268.
- Wang, Z.L. 2000, Transmission electron microscopy of shape-controlled nanocrystals and their assemblies, The Journal of Physical Chemistry B, ACS Pubication, *J Phys Chem*, **104**: 1153–1175.
- Xie, S., Zhu, L., Dong, Z., Wang, X., Wang, Y., Li, X., & Zhou, W. 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., & Sara, U. S. 2013, Solid lipid nanoparticles-a review. *Int. J. Appl. Pharm*, **5(2)**: 8-18.

Zhou, J., Kang, X., Luo, Y., Yuan, Y., Wu, Y., Wang, M., & Liu, D. 2019, Glibenclamide-induced autophagy inhibits its insulin secretion-improving function in  $\beta$  cells. *International journal of endocrinology*, 2019.