

**PREPARASI DAN KARAKTERISASI *SOLID LIPID NANOPARTICLE* PEMBAWA GLIBENKLAMID DENGAN MENGGUNAKAN ASAM STEARAT DAN KOSURFAKTAN PEG 1000**

**SKRIPSI**

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



**Oleh:**

**BREQUEL RUBBY MARXONI**

**08061381823079**

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

**2022**

## HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : Preparasi dan Karakterisasi *Solid Lipid Nanoparticle* Pembawa Glibenklamid dengan Menggunakan Asam Stearat dan Kosurfaktan PEG 1000.

Nama Mahasiswa : Brequel Rubby Marxoni

NIM : 08061381823079

Jurusan : Farmasi

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

Inderalaya, 03 Juni 2022

Pembimbing:

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

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

2. **Dr. Eliza, M.Si.**  
NIP. 196407291991022001

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

Pembahas:

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

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

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

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

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi  
Fakultas MIPA UNSRI



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

## HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : Preparasi dan Karakterisasi *Solid Lipid Nanoparticle*  
Pembawa Glibenklamid dengan Menggunakan Asam  
Stearat dan Kosurfaktan PEG 1000.

Nama Mahasiswa : Brequel Rubby Marxoni

NIM : 08061381823079

Jurusan : Farmasi

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

Inderalaya, 02 Agustus 2022


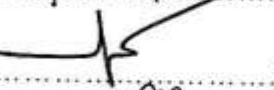

Ketua:

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

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

Anggota:

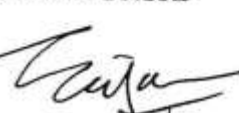
1. **Dr. Eliza, M.Si.**  
NIP. 196407291991022001
2. **Dr. Shaum Shivan, M.Sc., Apt.**  
NIP. 198605282012121005
3. **Indah Solihah, M.Sc., Apt.**  
NIP. 198803082019032015

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

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi  
Fakultas MIPA UNSRI



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

## HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama Mahasiswa : Brequel Rubby Marxoni

NIM : 08061381823079

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.

Demikianlah surat pernyataan ini saaya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 02 Agustus 2022  
Penulis,



Brequel Rubby Marxoni  
NIM. 08061381823079

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

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Brequel Rubby Marxoni  
NIM : 08061381823079  
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 “Preparasi dan Karakterisasi *Solid Lipid Nanoparticle* Pembawa Glibenklamid dengan Menggunakan Asam Stearat dan Kosurfaktan PEG 1000” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/memformat, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 02 Agustus 2022  
Penulis,



Brequel Rubby Marxoni  
NIM. 08061381823079

## HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

*Namo Sanghyang Adi Buddhāya  
Namo Tassa Bhagavato Arahato Sammā-Sambuddhassa  
Namo Sabbe Bodhisattvāya Mahasattvāya*

“When you talk, you are only repeating what you already know. But if you listen, you may learn something new”

(Dalai Lama)

“Pikiran adalah pelopor dari segala sesuatu, pikiran adalah pemimpin, pikiran adalah pembentuk. Bila seseorang berbicara atau berbuat dengan pikiran yang murni, maka kebahagiaan akan mengikutinya, bagaikan bayang-bayang yang tak pernah meninggalkan bendanya”

*(Dhammapada, Bab I, Yamaka Vagga, Syair Berpasangan, bait 2)*

**Skripsi ini saya persembahkan kepada Tuhan, Keluarga, Almamater, dan semua yang telah memberi dukungan selama pembuatan skripsi saya ini.**

**Motto:**

**God is good**

**Don't measure your progress using someone else's ruler**

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan rahmat dan berkat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “ Preparasi dan Karakterisasi *Solid Lipid Nanoparticle* Pembawa Glibenklamid dengan Menggunakan Asam Stearat dan Kosurfaktan PEG 1000”. Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Penulis menyadari 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 Yang Maha Esa atas segala kebaikan-Mu yang selalu memberikan jalan dan kelancaran kepada saya dalam menyelesaikan studi ini.
2. Kedua orang tua dan saudara saya yang selalu memberikan doa dan segala dukungan terbaik setiap hari hingga saya dapat menyelesaikan penelitian ini sampai selesai.
3. Bapak Prof. Dr. Ir. H. Anis Saggaf, MSCE., selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Prof. Hermansyah, S.Si., M.Si.,PhD. 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.
4. Bapak Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. dan Ibu Dr. Eliza, M.Si. selaku dosen pembimbing pertama dan kedua yang telah membimbing, memberikan semangat, doa, dan masukan dalam menyelesaikan penelitian ini.
5. Ibu Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt., Ibu Viva Starlista, M.Sc., Apt., Bapak Dr. Shaum Shiyon, M.Sc., Apt. dan Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt. selaku dosen pembahas atas ilmu, saran, dan masukan yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi.

6. Kepada semua dosen-dosen Jurusan Farmasi, Bapak Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. ; Ibu Herlina, M.Kes., Apt.; Ibu Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt.; Ibu Fitriya, M.Si., Apt.; Bapak Shaum Shiyan, M.Sc., Apt.; Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt.; Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si.; Ibu Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt.; Bapak Adik Ahmadi, S.Farm., M.Si., Apt.; Ibu Vitri Agustriarini, M.Farm., Apt.; Ibu Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt.; Ibu Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt.; Ibu Annisa Amriani, M.Farm, Apt., dan Ibu Viva Starlista, M.Sc., Apt. yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan selama masa perkuliahan ini.
7. Seluruh staf (Kak Ria, Kak Adi, dan Kak Erwin) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Erwin, Kak Fit, Kak Isti, dan Kak Fitri) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan selama penelitian sehingga penulis bisa menyelesaikan studi.
8. Tim SLN nano nano nougat (Andre, Naomi, Lia dan Dhorsan) yang sudah berjuang bersama dan saling memberi semangat dalam penelitian hingga selesai.
9. Teman-temanku tersayang “Anak Cantik”: Diah, Alma, Dibah, Intan, dan Ph yang udah nemenin aku dari awal perkuliahan hingga seterusnya dan selalu jadi tempat pulang selama perkuliahan.
10. Seluruh keluarga Farmasi UNSRI 2018 A dan B, terimakasih untuk kebersamaan dan pelajaran hidup yang telah kita lewati selama 4 tahun ini.
11. Seluruh mahasiswa farmasi angkatan 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, dan 2021 atas kebersamaan, solidaritas, dan bantuan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian, dan penyusunan skripsi hingga selesai. Serta seluruh pihak yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai.

Penulis sangat berharap kritik dan saran yang membangun dari pembaca untuk menjadikan skripsi ini lebih baik kedepannya. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan seluruh yang membaca skripsi ini. Terimakasih.

Inderalaya, 03 Agustus 2022  
Penulis,



Brequel Rubby Marxoni  
NIM. 08061381823079



## **Preparation and Characterization Solid Lipid Nanoparticles Carrier of Glibenclamide Using Stearic Acid and Cosurfactant PEG 1000**

**Brequel Rubby Marxoni**  
**08061381823079**

### **ABSTRACT**

Glibenclamide is one of the drugs classified to class II in the BCS (Biopharmaceutics Classification System), which means this substance has low solubility in water but has high permeability. The manufacture of solid lipid nanoparticles using stearic acid, PVA, Tween 80 and PEG 1000 aims to increase the solubility of glibenclamide in the body using high homogenization and ultrasonication methods. This study aims to determine the effect of variations in the concentration of cosurfactant PEG (Polyethylene Glycol) 1000 in the formulation. The formulas in this study were varied into 3 formulas with a variation of PEG 1000 as much as 0.25%; 0.5%; 1% and the best formula was obtained based on the value of encapsulation efficiency (%EE) using a UV-Visible spectrophotometer and particle characterization was carried out using a Particle Size Analyzer, stability test and solubility test. The best formula was obtained in formula 1 which had a percent EE value was  $87.8303 \pm 0.03$  and pH was 6.31. The percentage of EE for formula 2 was  $84.0205 \pm 0.02$  and formula 3 was  $83.1038 \pm 0.03$ . The characterization results showed the particle size of solid lipid nanoparticle was  $443 \pm 20.08$  nm, a polydispersity index value 0.489 and a zeta potential was  $-14.3 \pm 3.82$  mV. The results of the solubility test showed that the solid lipid nanoparticles were soluble in aquadest, medium with acidic pH, and SIF (Simulated Intestinal Fluid) medium. The results of the physical test using the heating-cooling method of solid lipid nanoparticles showed a decrease in pH from 6.31 to 4.42 and a white precipitate was formed. Mechanical test by centrifugation showed a surface formed. The results obtained, formula 1 (0.25% PEG1000) is the best formula but did not have a good stability.

**Keywords: Glibenclamide, solid lipid nanoparticles, PEG 1000, stearic acid, percent Efficiency Encapsulation**

**Preparasi dan Karakterisasi *Solid Lipid Nanoparticle* Pembawa  
Glibenklamid dengan Menggunakan Asam Stearat dan Kosurfaktan PEG  
1000**

**Brequel Rubby Marxoni  
08061381823079**

**ABSTRAK**

Glibenklamid merupakan salah satu obat yang termasuk kelas II pada sistem BCS (*Biopharmaceutics Classification System*) yang artinya zat ini memiliki kelarutan yang rendah dalam air namun memiliki permeabilitas yang tinggi. Pembuatan sediaan nanopartikel lipid padat menggunakan asam stearat, PVA, Tween 80 dan PEG 1000 bertujuan untuk meningkatkan kelarutan glibenklamid didalam tubuh dengan menggunakan metode homogenisasi berkecepatan tinggi dan ultrasonikasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi kosurfaktan PEG (Polietilen Glikol) 1000 dalam formulasi. Formula pada penelitian divariasikan menjadi 3 formula dengan variasi PEG 1000 sebanyak 0,25%; 0,5%; 1% dan diperoleh formula terbaik berdasarkan nilai persen efisiensi enkapsulasi (%EE) menggunakan spektrofotometer *UV-Visible* serta dilakukan karakterisasi partikel dengan menggunakan alat *Particle Size Analyzer*, uji stabilitas dan uji kelarutan. Formula terbaik diperoleh pada formula 1 yang memiliki nilai persen EE sebesar  $87,8303 \pm 0,03$  dan pH sebesar 6,31. Persen EE formula 2 diperoleh sebesar  $84,0205 \pm 0,02$  dan formula 3 sebesar  $83,1038 \pm 0,03$ . Hasil karakterisasi menunjukkan ukuran partikel sebesar  $443 \pm 20,08$  nm, nilai indeks polidispersitas 0,489 dan zeta potensial sebesar  $-14,3 \pm 3,82$  mV. Hasil uji kelarutan menunjukkan bahwa sediaan *solid lipid nanoparticle* larut dalam aquadest, medium dengan pH asam, dan medium SIF (*Simulated Intestinal Fluid*). Hasil uji stabilitas fisik dengan metode *heating-cooling* sediaan *solid lipid nanoparticle* menunjukkan adanya penurunan pH dari 6,31 menjadi 4,42 dan terbentuk endapan putih. Uji stabilitas mekanik dengan sentrifugasi menunjukkan adanya endapan yang terbentuk. Berdasarkan hasil yang diperoleh, formula 1 (0,25% PEG1000) menjadi formula terbaik namun belum memiliki stabilitas fisik yang baik.

**Kata Kunci: Glibenklamid, nanopartikel lipid padat, PEG 1000, asam stearat, persen Efiseinsi 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.....	ix
ABSTRAK.....	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR GAMBAR .....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
BAB I Pendahuluan .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan .....	4
1.4 Manfaat .....	4
BAB II Tinjauan Pustaka .....	5
2.1 Glibenklamid.....	5
2.1.1 Sifat Fisika Kimia Glibenklamid .....	5
2.1.2 Farmakokinetika dan Farmakodinamika.....	6
2.1.3 Sediaan, Dosis, Indikasi, Kontraindikasi .....	7
2.1.4 Mekanisme Kerja .....	8

2.1.5 Efek Samping .....	8
2.2 Emulsi .....	9
2.3 Diabetes Mellitus .....	10
2.4 Teknologi Nanopartikel .....	10
2.5 <i>Solid Lipid Nanoparticle</i> .....	11
2.6 Metode Pembuatan <i>Solid Lipid Nanoparticle</i> .....	13
2.6.1 <i>Emulsion Solvent Evaporation</i> .....	13
2.6.2 <i>High-Shear Homogenization</i> - Ultrasonikasi .....	14
2.7 Bahan Pembuatan <i>Solid Lipid Nanoparticle</i> .....	16
2.7.1 Asam Stearat .....	16
2.7.2 Polivinil Alkohol (PVA) .....	17
2.7.3 Polietilen Glikol .....	17
2.7.4 Tween 80 .....	19
2.8 Karakterisasi Partikel .....	19
2.8.1 <i>Dynamic Light Scattering (DLS)</i> .....	20
2.8.2 Persen Efisiensi Enkapsulasi .....	21
2.8.3 Zeta Potensial .....	22
<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN</b> .....	<b>24</b>
3.1 Waktu dan Tempat .....	24
3.2 Alat dan Bahan .....	24
3.2.1 Alat .....	24
3.2.2 Bahan .....	24
3.3 Preparasi Bahan .....	25
3.3.1 Preparasi Fase Lipid dan Fase Air .....	25
3.4 Formula .....	25
3.5 Pembuatan <i>Solid Lipid Nanoparticle</i> .....	26
3.6 Karakterisasi <i>Solid Lipid Nanoparticle</i> .....	26
3.6.1 Purifikasi dan Penentuan %EE .....	26
3.6.2 Penentuan pH .....	27
3.6.3 Pengukuran Diameter, PDI, dan Zeta Potensial .....	28
3.7 Uji Stabilitas Fisik .....	28
3.7.1 Uji Mekanik (Sentrifugasi) .....	28
3.7.2 Uji Suhu (Metode <i>Heating-cooling</i> ) .....	28
3.8 Uji Kelarutan .....	29

3.8.1 Aquadest, NaOH 5%, NaHCO <sub>3</sub> 5%, dan HCl 5% .....	29
3.8.2 <i>Simulated Gastric Fluid</i> (SGF) .....	29
3.8.3 <i>Simulated Intestinal Fluid</i> (SIF).....	30
3.9 Analisa Data.....	30
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>31</b>
4.1 Pembuatan <i>Solid Lipid Nanoparticle</i> Glibenklamid .....	31
4.2 Karakterisasi <i>Solid Lipid Nanoparticle</i> .....	35
4.2.1 Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi dan pH Formula Terbaik .....	35
4.2.2 Hasil Pengukuran Nilai pH Formula 1,2, dan 3 .....	38
4.2.3 Hasil Karakterisasi Ukuran Partikel, PDI, dan Zeta Potensial Formula Terbaik .....	39
4.3 Hasil Pengujian Stabilitas Fisik .....	42
4.3.1 Hasil Uji Stabilitas Mekanik .....	42
4.3.2 Hasil Uji Stabilitas Termodinamik .....	43
4.4 Hasil Uji Kelarutan .....	45
<b>BAB V PENUTUP.....</b>	<b>48</b>
5.1 Kesimpulan .....	48
5.2 Saran .....	48
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>49</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>58</b>
<b>DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....</b>	<b>74</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur Glibenklamid.....	5
Gambar 2. Struktur <i>Solid Lipid Nanoparticle</i> .....	12
Gambar 3. Proses Pembentukan Partikel <i>Solid Lipid Nanoparticle</i> .....	13
Gambar 4. Proses pembentukan emulsi menggunakan sonikator .....	15
Gambar 5. Struktur Kimia Asam Stearat .....	16
Gambar 6. Struktur Kimia Polivinil Alkohol (PVA) .....	17
Gambar 7. Struktur Kimia Polietilen Glikol .....	18
Gambar 8. Struktur Kimia Tween 80 (Polisorbitan 80).....	19
Gambar 9. Prinsip Kerja <i>Dynamic Light Scattering</i> .....	20
Gambar 10. Gerak Brown .....	21
Gambar 11. Prinsip Kerja Spektrofotometri UV-Vis.....	22
Gambar 12. Hasil Sediaan <i>Solid Lipid Nanoparticle</i> Glibenklamid .....	32
Gambar 13. Proses Pencampuran fase minyak ke fase air.....	32
Gambar 14. Mekanisme kerja <i>bath sonicator</i> .....	33
Gambar 15.a. Partikel tanpa kosurfaktan .....	34
Gambar 15.b. Partikel dengan kosurfaktan .....	34
Gambar 16. Gaya antar partikel bermuatan .....	41
Gambar 17. Proses terbentuknya endapan (koalesen).....	42
Gambar 18. Hasil Uji Stabilitas Mekanik .....	43
Gambar 19. Hasil Uji Kelarutan (Aquadest, HCl 5%, NaOH 5%, NaHCO <sub>3</sub> , SGF dan SIF).....	45

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Formula <i>Solid Lipid Nanoparticle</i> Glibenklamid .....	25
Tabel 2. Nilai Persen EE Glibenklamid Formula 1, 2, dan 3.....	36
Tabel 3. Hasil Pengukuran pH Formula 1, 2, dan 3.....	39
Tabel 4. Hasil Pengukuran Diameter, PDI dan Zeta Potensial Nanopartikel Formula Terbaik.....	40
Tabel 5. Tingkat Stabilitas Berdasarkan Nilai Zeta Potensial.....	42
Tabel 6. Hasil Pengamatan Uji Stabilitas Termodinamik .....	44

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Skema Kerja Umum .....	57
Lampiran 2. Skema Pembuatan <i>Solid Lipid Nanoparticle</i> Glibenklamid.....	58
Lampiran 3. <i>Solid Lipid Nanoparticle</i> Glibenklamid .....	59
Lampiran 4. <i>Certificate of Analysis</i> (CoA) Glibenklamid .....	60
Lampiran 5. <i>Scanning</i> Panjang Gelombang Maksimum dan Kurva Baku Glibenklamid .....	61
Lampiran 6. Hasil Persen EE .....	62
Lampiran 7. Hasil Analisa Statistik Persen EE dari Sediaan SLN Glibenklamid .....	64
Lampiran 8. Nilai pH Sediaan SLN Glibenklamid .....	65
Lampiran 9. Hasil Pengujian PSA .....	66
Lampiran 10. Hasil Uji Stabilitas Termodinamik .....	70



## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Sediaan obat yang berisikan glibenklamid saat ini menjadi salah satu zat aktif yang dibutuhkan untuk mengobati diabetes mellitus. Bentuk sediaan glibenklamid yang beredar dipasaran saat ini hanya dalam bentuk sediaan tablet. Bentuk sediaan glibenklamid ini berhubungan dengan kestabilan zat aktif yang tidak stabil dalam bentuk larutan. Kelarutan obat menjadi salah satu faktor penting dalam industri farmasi untuk menentukan jumlah dan kecepatan absorpsi obat (Elkordy *et al.*, 2012).

Obat yang larut dalam lemak akan menunjukkan absorpsi dan bioavailabilitas obat yang rendah didalam tubuh karena laju disolusi obat yang lambat di saluran cerna. Glibenklamid termasuk dalam kelas II pada sistem BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) yang artinya obat ini memiliki kelarutan yang rendah namun memiliki sifat permeabilitas yang tinggi. Kelarutan yang rendah menyebabkan kurangnya kemampuan obat untuk mencapai sirkulasi sistemik sehingga bioavailabilitas obat jadi buruk (Shargel dan Andrew, 2005).

Pengembangan teknologi dan formulasi telah dilakukan untuk meningkatkan laju disolusi, bioavaibilitas serta kelarutan obat yang rendah seperti memperkecil ukuran partikel, modifikasi kristal dan *self-emulsification* sehingga luas permukaan semakin luas dan akan meningkatkan kelarutan obat (Varshosaz *et al.*, 2008 dan Kawabata *et al.*, 2011). Sistem solid lipid salah satu pengembangan yang dapat meningkatkan kelarutan obat yang rendah dalam air, stabilitas, *loading*

*capacity*, serta dapat mengontrol pelepasan obat (Jafar dkk, 2019). Sistem ini juga mampu melindungi molekul yang sensitif dengan lingkungan serta memiliki kemampuan pelepasan obat yang terkontrol (Suter *et al.*, 2016).

Sistem solid lipid ini generasi baru dari lipid emulsi dimana lipid cair (minyak) telah digantikan dengan lemak padat. Beberapa kelebihan dari sistem ini diantaranya ukuran partikel yang relatif kecil, luas permukaan yang lebar, peningkatan enkapsulasi obat serta bisa menjadi pembawa yang meningkatkan efek terapi obat (Mukherjee *et al.*, 2009; Sinha *et al.*, 2010). Sistem ini menjadi alternatif untuk pembawa sistem koloid lain yang dapat meningkatkan ketersediaan hayati obat yang kelarutannya rendah (Ingle *et al.*, 2011; Krishnaia *et al.*, 2010).

Secara umum bahan penyusun sistem lipid padat terdiri dari lipid, surfaktan dan kosurfaktan. Kosurfaktan ditambahkan pada formulasi sediaan solid lipid karena dapat meningkatkan kinerja surfaktan dalam menurunkan tegangan permukaan (Priya *et al.*, 2015). Karakteristik *solid lipid nanoparticle* yang baik dapat dilihat dari ukuran partikel dan efisiensi enkapsulasi (40-100%) (Kovacevic *et al.*, 2011). Ukuran partikel dan nilai efisiensi enkapsulasi akan berpengaruh pada pelepasan molekul dan stabilitas kimia bahan obat (Chen *et al.*, 2013; Mappamasing *et al.*, 2015).

Surfaktan dan kosurfaktan dapat mengurangi tegangan permukaan dan energi sistem sehingga pemilihan bahan sangat penting agar dapat memiliki stabilitas yang baik (Bose *et al.*, 2013). Selain itu, surfaktan dan kosurfaktan juga dapat mempengaruhi sifat fisika-kimia, ukuran partikel serta efisiensi enkapsulasi dari

sistem. Hal tersebut disebabkan oleh perbedaan jenis maupun konsentrasi surfaktan dan kosurfaktan yang digunakan. Polimer polietilen glikol (PEG) salah satu polimer yang sering digunakan karena bersifat hidrofilik, tidak toksik, serta kompatibel dengan darah (Waghmare *et al.*, 2012). Salah satu lipid padat yang sering digunakan dalam formulasi solid lipid yakni asam stearat (Öztürk *et al.*, 2019). Penggunaan lipid asam stearat dalam sediaan dapat memperlambat pelepasan zat aktif (Shylaja dan Mathew, 2016).

Berdasarkan uraian yang telah dijelaskan diatas, maka perlu dilakukan penelitian preparasi dan karakterisasi *solid lipid nanoparticle* pembawa glibenklamid dengan menggunakan asam stearat dan kosurfaktan PEG 1000. Konsentrasi PEG 1000 yang digunakan pada penelitian ini divariasikan berdasarkan penelitian Shegokar dan Kamalinder (2012) sebanyak 0,25%; 0,5% dan 1% untuk mengetahui pengaruhnya terhadap persen efisiensi tiap formula. Penentuan formula terbaik diperoleh dari hasil persen EE dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis untuk mengetahui jumlah zat aktif yang terenkapsulasi. Formula terbaik kemudian dievaluasi yang meliputi ukuran partikel, nilai zeta potensial, dan *polydispersity index* (PDI) menggunakan *particle size analyzer* (PSA), uji kelarutan, uji stabilitas fisik termodinamik dan uji mekanik.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian latar belakang tersebut maka dapat dirumuskan permasalahan pada penelitian ini sebagai berikut:

1. Bagaimana pengaruh variasi PEG 1000 terhadap persen efisiensi enkapsulasi (%EE) sediaan *solid lipid nanoparticle* yang dihasilkan?

2. Berapa ukuran partikel, *polydispersity index (PDI)*, dan zeta potensial sediaan *solid lipid nanoparticle* yang dihasilkan ?
3. Bagaimana stabilitas fisik formula terbaik sediaan *solid lipid nanoparticle* yang dihasilkan?

### **1.3 Tujuan**

Berdasarkan latar belakang dan rumusan masalah yang telah disajikan, maka tujuan dalam penelitian ini adalah:

1. Membuat dan menentukan persen efisiensi enkapsulasi (%EE) sediaan *solid lipid nanoparticle* yang dihasilkan dari variasi PEG 1000.
2. Mengkarakterisasi ukuran partikel, *polydispersity index (PDI)*, dan zeta potensial sediaan *solid lipid nanoparticle* yang dihasilkan.
3. Menguji stabilitas fisik formula terbaik sediaan *solid lipid nanoparticle* yang dihasilkan.

### **1.4 Manfaat**

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat dimanfaatkan sebagai rujukan ilmiah untuk penelitian lebih lanjut dan memberikan informasi mengenai adanya pengaruh PEG 1000 pada sediaan *solid lipid nanoparticle* sebagai pembawa glibenklamid dengan menggunakan asam stearat dan PEG 1000 sebagai kosurfaktan bagi akademik secara umum dan secara khusus dalam pembuatan *solid lipid nanoparticle* glibenklamid untuk pengobatan diabetes melitus.

## DAFTAR PUSTAKA

- Akash M.S., Rehman K., Chen S., 2013, Role of Inflammatory Mechanisms In Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus, *J.Cell Biochem*, **114(3)**: 525-531.
- Akhoond Zardini, A., Mohebbi, M., Farhoosh, R., Bolurian, S., 2018, Production and Characterization of Nanostructured Lipid Carriers and Solid Lipid Nanoparticles Containing Lycopene for Food Fortification. *J. Food Sci. Technol.*, **55(1)**: 287–298.
- Almeida, I.F. & M.F. Bahia, 2006, Evaluation of the Physica; Stability od Two Oleogels, *Int J. Pharm.*, **327(1-2)**: 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., dan Anwar, E., 2015, Preparasi dan Karakterisasi Sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) Glikazid, *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, **13(1)**: 1693-1831.
- Aslam, M., Mohd. Aqil, Abdul A., Abul K.N., Yasmin S & Asgar A., 2016, Application of Box-Behnken Design for Preparation of Glibenclamide Loaded Lipid Based Nanoparticles: Optimization, In Vitro Skin Permeation, Drug Release and In Vivo Pharmacokinetic Study, *Journal of Molecular Liquids*, **219**: 897-908.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2015, Pusat Informasi Obat Nasional dalam <http://pionas.pom.go.id/monografi/glibenklamid>, diakses pada 23 Agustus 2021 pukul 19.25 WIB.
- Behera, A. dan Sunir K.S., 2012, Preparation and Evaluation of Glibenclamide Loaded Biodegradable Nanoparticles, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, **11(3)**: 345-350.
- Bose, S., Du, Y., Takhistov, P. & Michniak-Kohn, B., 2013, Formulation Optimization and Topical Delivery of Quercetin from Solid Lipid Based Nanosystems. *International Journal of Pharmaceutics*; **441(1-2)**: 56-66.

- Chen, S., Wei, L., Jiangling, W., Xin, C., Conghui G., Hui Z., Shan, C., Xiaojing, Z., Yuxiang, T. & Xiangliang, Y. (2013). Preparation of Coenzyme Q10 Nanostructured Lipid Carriers for Epidermal Targeting with High-pressure Microfluidics Technique. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **39(1)**: 20-28.
- Confederat, *et al.*, 2020, Chitosan Based Delivery System Loaded with Glibenclamide and Lipoic Acid: Formulation, Characterization, and Kinetic Release Studies, *J. Appl. Sci.*, **10(7532)**: 1-13.
- DeAssis D.N., Mosqueira V.C., Vilela J.M., Andrade M.S., & Cardoso V.N., 2008, Release Profiles and Morphological Characterization By Atomic Force Microscopy and Photon Correlation Spectroscopy of 99m Technetium – Fluconazole Nanocapsules. *Int J Pharm.*, **349(1-2)**: 152 – 160.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1978, *Formularium Nasional*, edisi kedua, Departemen Kesehatan, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995, *Farmakope Indonesia*, edisi keempat, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Dey, S., Himansu B.S., S. Vaidanathan, Ratnakar Ch., M. Srikanth, Subhasis M., Ansuman P., Itishree J.D., & Tapobana S., 2011, Method Development and Validation for the Estimation of Glibenclamide in Bulk and Pharmaceutical Dosage Forms Using UV-Vis Spectrophotometric Method, *Drug Invention Today*, **3(5)**: 54-56.
- Dipiro, J.T., Dipiro, C.V., Wells, B.G., & Scwinghammer T.L., 2008, *Pharmacotherapy Handbook Seventh Edition*, McGraw Hill Company, USA.
- Duong, V.A., Nguyen, T.T.L., Maeng, H.J., & Chi, S.-C., 2019, Preparation of Ondansetron Hydrochloride-Loaded Nanostructured Lipid Carriers Using Solvent Injection Method for Enhancement of Pharmacokinetic Properties, *Pharm. Res.*, **36(10)**: 138.
- Duong, V.A., Thi-Thao-Linh Nguyen, & Han-Joo Maeng, 2020, Preparation of Solid Lipid Nanoparticle and Nanostructured Lipid Carriers for Drug Delivery and the Effect of Preparation Parameters of Solvent Injection Method, *Moleculs*, **25(20)**: 4781.

- Elkordy, A.A. & Jatto A., 2012, In Situ Controlled Crystallization as A Tool to Improve the Dissolution of Glibenclamide, *International Journal of Pharmaceutics*, **428** (1-2): 118-20.
- Gad, H.A., El-Rahman F.A.A., & Hamdy, G.M., 2019, Chamomile Oil Loaded Solid Lipid Nanoparticles: A Naturally Formulated Remedy to Enhance the Wound Healing, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, **50**: 329-338.
- Gohel, M.C., Parikh R.K., dan Patel K.D., 2009, Formulation and Development of Novel Insitu Nasal Gel Containing Glibenclamide Nanoparticles, *NSTI-Nanotech*, **2**: 68-71.
- Gonçalves, L., F. Maestrelli, L. D. C. Mannelli, C. Ghelardini, A. Almeida, & P. Mura, 2016, Development of Solid Lipid Nanoparticles As Carriers For Improving Oral Bioavailability of Glibenclamide. *Euro. J. Pharm. Biopharm.*, **102**: 41–50.
- Grosser, T., Smyth E., FitzGerald G.A., & editors, 2011, *Anti-inflammatory, Antipyretic, and Analgesic Agents; Pharmacotherapy of Gout*. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw Hill, New York.
- Gupta, P.K., Kumar A., Swaroop P., & Gupta S., 2010, Pharmaceutical Nanotechnology Novel Nanoemulsion-High Energy Emulsification Preparation, Evaluation and Application, *Pharma Res.*, **3(3)**: 117-38.
- Halnor, V., Pande V., Borawake D. & Nagari H., 2018, Nanoemulsion: A Novel for Drug Delivery System, *J Mat. Sci. Nanotechnol.*, **6(1)**: 1-11.
- Hanutami, B., dan Budiman, A., 2017, Review Artikel: Penggunaan Teknologi Nano pada Formulasi Obat Herbal, *Farmaka*, **15(2)**: 29-41.
- Hassan, C.M. & Peppas N.A., 2000, Structure and Morphology of Freeze Thawed PVA Hydrogels Macromolecules, *J. Am. Chem. Soc.*, **33(7)**: 2472-2479
- Hashem, F.M., Mohamed Nasr & Ahmed Khairy, 2014, In Vitro Cytotoxicity and Bioavailability of Solid Lipid Nanoparticles Containing Tamoxifen Citrate, *Pharm. Dev. Technol*, **19(7)**: 824-832.
- Horriba. 2014, *Dynamic-light-scattering* dalam [https://www.horiba.com/en\\_en/en-en/technology/measurement-and-control-techniques/materialcharacterization/dynamic-light-scattering/](https://www.horiba.com/en_en/en-en/technology/measurement-and-control-techniques/materialcharacterization/dynamic-light-scattering/), diakses tanggal 28 agustus 2021.

- Huda, M., 2012, Pembuatan Nanopartikel Lipid Padat untuk Meningkatkan Laju Disolusi Kurkumin, *Skripsi*, Prodi Ekstensi Farmasi, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Ingle U.S., Bankar V.H., Gaikwad P.D. & Sunil P.P., 2011, Solubility Enhancement of Oral Hypoglycemic Agent by Solid Dispersion Technique, *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology*, **2(2)**:301-306.
- Jafar, G., Eriska A. & Deny P., 2019, Pengembangan Formula *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) Hidrokortison Asetat, *Jurnal Pharmascience*, **6(1)**: 83-96.
- Jannin, V., Blas L., Chevrier S., Miolane C., Demarne F., & Spitzer D., 2018, Evaluation of The Digestibility of Solid Lipid Nanoparticles of Glyceril Dibehenate Produced by Two Techniques: Ultrasonication and Spray-Flash Evaporation, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **111**: 91–95.
- Kawabata Y., Wada K., Makatani M., Yamada S., & Onoue S., 2011, Formulation Design for Poorly Water Soluble Drugs Based on Biopharmaceutics Classification Systems: Basic Approaches and Pratical Applications, *International Journal of Pharmaceutics*, **420(1)**: 1-10.
- Khoenurisa, Ilhanni, Aji N. & Siti H., 2020, Solid Lipid Nanoparticles (SLN) Metode dan Karakteristik, *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*, **3(2)**: 307-316.
- Kovacevic, A., Savia, S., Vuleta, G., Muller, R. H. & Keck, C. M., 2011, Polyhydroxy Surfactants for the Formulation of Lipid Nanoparticles (SLN and NLC): Effects on Size, Physical Stability and Particle Matrix Structure. *International Journal of Pharmaceutics*; **406(1-2)**: 163-172.
- Krishnaiah, Yellela SR., 2010, Pharmaceutical Technologies for Enhancing Oral Bioavailability of Poorly Soluble Drugs. *JBB*, **2(2)**:028-36.
- Kumar, D.P., Subas, D., Subrata, C. & Soumen, R. 2012, Formulation and Evaluation of Solid Lipid Nanoparticles of A Poorly Water Soluble Model Drug Ibuprofen, *J Pharm*, **3(12)**: 132 – 137.
- Kumar, S., dan Randhawa J.K., 2015, Solid Lipid Nanoparticles of Stearic Acid for the Drug Delivery of Paliperidone, *RSC Adv*, **5(84)**: 68743-68750.
- Lanimarta, Y. 2012, Pembuatan dan Uji Penetrasi Nanopartikel Kurkumin Dendrimer Poliamidoamin (PAMAN) Generasi 4 dalam Sediaan Gel



dengan Menggunakan Sel Difusi Franz, Skripsi, S.Farm, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.

Leuner, C. and Dressman, J., 2000, Improving Drug Solubility for Oral Delivery Using Solid Dispersion, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **50(1)**:47-60.

Lofholm, P.W. and Katzung B., 2012, *Rational Prescribing and Prescription Writing, Basic and Clinical Pharmacology, 12<sup>th</sup> Edition*, The McGraw-Hill Companies, New York.

Mappamasing, F., Anwar E., & Mun'im, A., 2015, Formulation, Characterization and In Vitro Penetration Study of Resveratrol Solid Lipid Nanoparticles in Topical Cream. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*; **13(2)**: 137-144.

Mardikasari, S.A., Suryani, Nur I.A., dan Rezki I., 2020, Mikroenkapsulasi Asam Mefenamat Menggunakan Polimer Kitosan dan Natrium Alginat dengan Metode Gelasi Ionik, *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy)*, **2(6)**: 192-203.

Mardiyanto, Najma A. F., Annisa A., Herlina, Dwi P.S., 2021, Formulation and Characterization of Glibenclamide Solid Lipid Nanoparticle Formatted by Virgin Coconut Oil and Solid Lipid Matrix Surfactant, *Science and Technology Indonesia*, **6(2)**: 58-66.

Marin, E., J.Rojas, dan Y.Ciro, 2014, A Review of PVA derivatives: Promising Materials of Pharmaceutical and Biomedical Applications, *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **8(24)**.

Martin, Alfred, 1993, *Farmasi Fisik Jilid 1 Edisi III*, UI Press, Jakarta, Indonesia.

Martin, A.J., Swarbrick, dan A. Cammarata, 1993, *Farmasi Fisik: Dasar-Dasar Farmasi Fisik dalam Ilmu Farmasetik, Edisi Ketiga*, Penerjemah: Yoshita, UI Press, Jakarta.

Maryam T., Balaji, 2015, Formulation and In-Vitro Evaluation of Vincristine Microemulsion by Using Nigella Sativa Oil, *International Journal of Farmacia*, **1(2)**: 81-83.

Mehnert, W. & Mäder K., 2001, Solid Lipid Nanoparticles: Production, Characterization and Applications. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **47(2-3)**: 165–196.

- Miller, J.C. & Miller, J.N., 2005, *Statistic and Chemometrics for Analytical Chemistry, in Handbook of Pharmaceutical Analysis by HPLC*, Purdue Pharma, New York.
- MIMS, 2021, MIMS dalam <https://www.mims.com/indonesia/drug/search?q=Glibenclamide>, diakses pada 23 Agustus 2021, pukul 19.32 WIB.
- Mohammadpour, Dounighi N., Eskandari R., Zolfagharian H., & Mohammad M., 2012, Preparation and In Vitro Characterization of Chitosan Nanoparticles Containing Mesobuthus eupeus scorpion venom as An Antigen Delivery System. *Journal Venom Anim Toxins including Trop Dis*, **18(1)**: 44-52.
- Mukherjee, S., Ray, S. & Thakur, R. S., 2009, Solid Lipid Nanoparticles: A Modern Formulation Approach in Drug Delivery System, *Indian journal of pharmaceutical sciences*, **71(4)**: 349
- Mulja, M. & D. Hanwar, 2003, Prinsip-Prinsip Cara Berlaboratorium yang Baik (*Good Laboratory Practice*), *Majalah Farmasi Airlangga*, **3(2)**: 71-76.
- Neal, M., 2006, *Medical Pharmacology at a Glance Fifth Edition*. Editor Translation Juwita Surapsari, Erlangga, Jakarta.
- Öztürk, A.A., Aygül, A., & 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, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **54**:101240.
- Pal, S.L., Utpal, J.P.K., Manna, G.P., Mohanta & Manavalan, R. 2011, Nanoparticle an overview of preparation and characterization, *J Appl Pharm Sci*, **1(6)**: 228 – 234.
- Pambudi, K., 2013, *Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Emulsi Minyak Biji Jinten Hitam (Nigella sativa Linn.)*, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Pandey, S., Payal P., & Arti G., 2018, Novel Solid Lipid Nanocarrier of Glibenclamide: A Factorial Design Approach with Respons Surface Methodology, *Current Pharmaceutical Design*, **24**: 1811-1820.
- Priya, S., Marina K., & Suchetha Kumari N., 2015, Nanoemulsions Components Screening of Quetiapine Fumarate: Effect of Surfactant and Co Surfactant, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, **8(6)**: 136-140.

- Putra, R.J.S., Anisyah A., & Hananditia R.P., 2017, Kejadian Efek Samping Potensial Terapi Obat Anti Diabetes Pasien Diabetes Melitus Berdasarkan Algoritma Naranjo, *Pharmaceutical Journal Of Indonesia*, **2(2)**: 45-50.
- Putri, D.C.A., R. Dwiastuti & Marchaban, A.K. Nugroh, 2017, Optimization of Mixing Temperature and Sonication Duration, *Jurnal Farmasi Sains dan Komunitas*, **14(2)**: 79-85.
- Rahmawan, T.G., Noorma, R., & Tristiana E., 2012, Characterisation of Solid Lipid Nanoparticles P-Methoxycinnamic Acid (SLN-PMCA) Formulated with Different Lipid Component: Stearic Acid and Cetyl Alcohol, *Pharma Scientia*, **1(1)**: 23-29.
- Raut, I.D., Doijad, R.C., Mohite, S.K., & Manjappa, A.S., 2018, Preparation and Characterization of Solid Lipid Nanoparticles Loaded with Cisplatin, *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, **8(6)**: 2250-1177.
- Rawal, S. U. & Patel, M. M., 2018, *Lipid Nanoparticulate Systems: Lipid Nanocarriers for Drug Targeting*, William Andrew Applied Science Publishers, Norwich, New York.
- Rawat, M.D., Singh & Saraf, S., 2006, Nanocarriers: Promising Vehicle for Bioactive Drugs, *Biological Pharmaceutical Bulletin*, **29(9)**: 1790-1798.
- Roohinejad, S., Ralf G., Indrawaty Oey, & Jingyuan Wen, 2018, *Emulsion-Based Systems for Delivery Food Active Compounds: Formation, Application, Health and Safety*, John Wiley & Sons Ltd., United Kingdom.
- Rowe, R. C., Paul J. S. & Marian E.Q., 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, London, Inggris.
- Samimi, S., Maghsoudnia, N., Eftekhari, R. B., & Dorkoosh, F., 2019, *Lipid-Based Nanoparticles for Drug Delivery Systems, Characterization and Biology of Nanomaterials for Drug Delivery*, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
- Setyaningrum, Mega Virleenda, 2011, Peningkatan Fluoresensi pada Komposit Europium Trietilena Glikol Pikrat/Polimetilmetakrilat untuk Aplikasi Fotoresensor, *Skripsi*, FT UI Jakarta, Jakarta.

- Severino, P., Santana M.H.A., & Souto E.B., 2012, Optimizing SLN and NLC by 22 Full Factorial Design: Effect of Homogenization Technique. *Mater. Sci. Eng. C.*, **32(6)**: 1375–1379.
- Shargel, L. & Andrew B.C.YU, 2005, *Biofarmasetika dan Farmakoterapi Terapan*, Airlangga Press, Surabaya.
- Shegokar, Ranjita, & Kamalinder K.Singh, 2012, Preparation, Characterization and Cell Based Delivery of Stavudine Surface Modified Lipid Nanoparticles, *Nanomed Biotherapeut Discov.*, **2(3)**:192.
- Shylaja, P., & Mathew, M., 2016, Preparation and Characterization of Alpha Tocopherol Loaded Solid Lipid Nanoparticles By Hot Homogenization Method, *International Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Research. Human Journals*, **7(1)**.
- Sinha, V. R., Srivastava, S., Goel, H. & Jindal, V., 2010, Solid Lipid Nanoparticles (SLN'S)-Trends and Implications in Drug Targeting, *International Journal of Advances in Pharmaceutical Sciences*, **1(3)**: 212-238.
- Souto, E.B., Doktorovova S., Zielinska A. & Silva A.M., 2019, Key Production Parameters for The Development of Solid Lipid Nanoparticles by High Shear Homogenization, *Pharm. Dev. Technol.*, **24(9)**: 1181–1185.
- Srivastava, S., Saurabh S., Manju R.S., Deependra S., & Babu L.T., 2020, *Advances and Avenues in the Development of Novel Carriers for Bioactives and Biological Agents*, Academic Press, Cambridge, United States.
- Suherman, S.K., 2007, *Farmakologi dan Terapi*, Edisi Kelima, Farmakologi FKUI, Jakarta, Indonesia.
- Sukandar, Elin Yulinah, Retnosari A., Joseph I.S., I Ketut A., A. Adji P.S. & Kusnandar, 2008, *ISO Farmakoterapi*, PT. ISFI, Jakarta, Indonesia.
- Suter, F., Schmid, D., Wandrey, F. & Züllli, F., 2016, Heptapeptide-loaded Solid Lipid Nanoparticles for Cosmetic Anti-Aging Applications. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*; **108**: 304-309.
- Tembare, R., Devprakash, Suhas G. & Sachin S., 2012, Method Development and Validation of Glibenclamide in Bulk and Pharmaceutical Dosage Forms By Using UV-Vis Spectrophotometric Method, *Am. J. Pharmtech Research*, **2(1)**: 2249-3387.

- Tresnawati, Wulan dan Febrina A.S., 2016, Analisis Penentuan Glibenklamid dalam *Pharmaceutical Dosage Forms*, Farmaka, **14(2)**: 259-271.
- Triyati, E. 1985, Spektrofotometer Ultra-Violet Dan Sinar Tampak Serta Aplikasinya dalam Oseanologi, *Oseana*, **10(1)**: 39 – 47.
- Tutorvista. 2017, *Brownian Motion* dalam <http://www.tutorvista.com/content/physics/physics/matter/brownianmotinphp>, diakses pada September 2021.
- Varshosaz J., R. Talari, S.A. Mostafavi & A. Nokhodchi, 2008, Dissolution Enhancement of Gliclazide Using In Situ Micronization by Solvent Change Method. *Powder Tech.* **187(3)**: 222-300.
- Vaughn, J.M. & William, R.O., 2007, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* Third Edition Volume I, Informa Healthcare, New York, USA.
- Venkateswarlu, Vobalaboina & Koppam Manjunath, 2004, Preparation, Characterization and In Vitro Release Kinetics of Clozapine Solid Lipid Nanoparticles, *Journal of Control Release*, **95(3)**: 627-638.
- Waghmare, S., Grampurohit, N., Gadhave, M., Gaikwad, D. & Jadhav, S., 2012, SLN: A Promising Drug Delivery System, *International Research Journal of Pharmac*, **3(4)**: 100-107.
- Wissing, S.A., Kayser, O., & Müller, R.H., 2004, Solid Lipid Nanoparticles For Parenteral Drug Delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **56(9)**: 1257–1272.
- Xie, S., Zhu, L., Dong, Z., Wang, X., Wang, Yu, Li, X., & Zhou, W., 2011, Preparation, Characterization and Pharmacokinetics of Enrofloxacin-Loaded Solid Lipid Nanoparticles: Influences of Fatty Acids. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, **83(2)**: 382–387.
- Yadav, N., Khatak, S., & Sara, U.S., 2013, Solid Lipid Nanoparticles-a Review, *International Journal of Applied Pharmaceutics*, **5(2)**: 8-18.
- Zhang, M., Gong, Y.D., Li X.H., Zhao, N.M & Zhang, X. F., 2001, Properties and Biocompatibility of Chitosan Films Modified by Blending with PEG, *Biomaterials* **23(13)**: 2641-2648.