

OPTIMASI VARIASI KONSENTRASI LIPID TERHADAP KARAKTERISTIK FISIK *SOLID LIPID NANOPARTICLE* (SLN) GLIBENKLAMID

Submitted : 27 Maret 2020

Edited : 22 Desember 2020

Accepted : 29 Desember 2020

Nurul Arfiyanti Yusuf, Rahmad Aksa, Fisa Juniawan Cahyono

Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Makassar
Email : ikhlasiyahyusufnurul@gmail.com

ABSTRACT

Glibenclamide is a sulfonylurea drug compound used as oral antidiabetic. Solid Lipid Nanoparticles (SLN) are alternative carrier systems that can be used to increase the bioavailability of drugs with low solubility. The purpose of this study was to determine the effect of lipid concentration on the efficiency of Solid Lipid Nanoparticle (SLN) entrapment efficiency of glibenclamide, to determine the optimum concentration of lipids which had the best Solid Lipid Nanoparticle (SLN) efficiency parameter values of glibenclamide. This study varied between glyceryl monostearate and oleic acid as a lipid phase made in 12 formulas. The method of making solid lipid nanoparticles used by the solvent emulsion / evaporation method. The results of the study showed that the concentration variations between oleic acid lipids and glyceryl monostearate had a significant effect on percent entrapment efficiency in glibenclamide Solid Lipid Nanoparticle (SLN) preparations. The optimal formula is a formula with 1% oleic acid and 9% glyceryl monostearate which has particle size of 294.6 nm with a PI value (polydispersity index) of 0.465 .

Keywords: *Glibenclamide, Solid Lipid Nanoparticle (SLN), Lipid*

PENDAHULUAN

Glibenklamid merupakan senyawa obat golongan sulfonilurea yang digunakan sebagai antidiabetik oral dan merupakan pilihan pertama pada pengobatan awal untuk diabetes tipe 2 pada pasien dengan hiperglikemia. Berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) glibenklamid termasuk kategori BCS kelas II yang memiliki permeabilitas yang baik namun kelarutan yang rendah. Untuk golongan obat kategori ini, peningkatan kecepatan disolusi penting untuk mencapai bioavailabilitas yang diinginkan^(1,2).

Solid Lipid Nanoparticle (SLN) adalah generasi baru lipid emulsi yang berukuran submikron dimana lipid cair (minyak) telah digantikan oleh lemak padat.

Solid Lipid Nanoparticle (SLN) menawarkan karakteristik unik seperti ukuran partikel yang relatif kecil, luas permukaan yang besar, tingkat penjerapan obat yang tinggi serta berpotensi sebagai pembawa atau sediaan yang dapat meningkatkan kinerja obat-obatan dan bahan *nutraceutical* lainnya^(2,3). *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) merupakan sistem pembawa alternatif untuk pembawa koloid lainnya yang dapat digunakan untuk meningkatkan ketersediaan hayati dari obat dengan kelarutan yang rendah^(4,5). Secara umum *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) dibuat dari campuran lemak, surfaktan atau emulsifier, dan air. Para peneliti sepakat bahwa keunggulan utama dari penerapan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) pada bidang

farmasi karena bahan baku utamanya lemak yang berasal dari asam lemak esensial⁽⁶⁾.

Lipid *glyceryl monostearate* merupakan lipid yang dapat membentuk emulsi yang stabil karena memiliki dua gugus hidroksil yang bersifat polar dan nonpolar, serta kelarutannya dalam lipid yang sangat tinggi dibandingkan dengan polimer lipid lain⁽⁷⁾. Asam oleat digunakan sebagai komponen minyak. Asam oleat banyak dipilih sebagai fase minyak karena kemampuan *self-emulsifying*-nya yang tinggi dan kapasitas pelarutan obat yang besar⁽⁸⁾.

Optimasi adalah suatu metode atau desain eksperimental untuk memudahkan dalam penyusunan dan interpretasi data secara matematis. Metode ini menelaah dan memahami korelasi antara faktor-faktor dengan karakter proses atau respon yang menjadi fokus. Penerapan *factorial design* digunakan untuk menentukan formula yang

optimal dari bahan dengan mendeskripsikan efek faktor⁽⁹⁾.

Berdasarkan uraian diatas maka dilakukan penelitian tentang optimasi konsentrasi lipid terhadap karakteristik fisik *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) glibenklamid.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan adalah alat gelas (pyrex®), centrifuge (PLC series), *freeze dryer* (Coolsafe™), *magnetic stirrer* (SSM 79-1), mikropipet (TopPette Pipettor), *particle size analyzer* (PSA), spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu® UV-2600), *scanning elektron miroskop* (SEM) (Tescan® VEGA3SB), timbangan analitik (Chq Mettler Toledo AI 204). Bahan-bahan yang digunakan adalah glibenklamid, asam oleat, aquadest, *glyceryl monostearate*, PEG 400, *soya lecithin*, tween 80. (Tabel 1).

Tabel 1. Komposisi Formula *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN)

Formula	Glibenklamid (%)	Asam Oleat (%)	Glyceryl Monostearate (%)	Soya Lechitin (%)	Tween 80 (%)	PEG 400 (%)	Aquades (%)
F1	0,5	1	3	1,5	1,5	1,5	Ad 100
F2	0,5	1	3	1,5	1,5	1,5	Ad 100
F3	0,5	1	3	1,5	1,5	1,5	Ad 100
F4	0,5	1	9	1,5	1,5	1,5	Ad 100
F5	0,5	1	9	1,5	1,5	1,5	Ad 100
F6	0,5	1	9	1,5	1,5	1,5	Ad 100
F7	0,5	2	3	1,5	1,5	1,5	Ad 100
F8	0,5	2	3	1,5	1,5	1,5	Ad 100
F9	0,5	2	3	1,5	1,5	1,5	Ad 100
F10	0,5	2	9	1,5	1,5	1,5	Ad 100
F11	0,5	2	9	1,5	1,5	1,5	Ad 100
F12	0,5	2	9	1,5	1,5	1,5	Ad 100

Pembuatan Larutan Induk

Dibuat larutan induk dengan konsentrasi 10.000 ppm dengan cara ditimbang ± 500 mg glibenklamid dimasukkan kedalam labu ukur 50 ml, dilarutkan dengan kloroform hingga tanda batas.

Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Glibenklamid ditimbang seksama, dibuat konsentrasi 50 ppm dalam kloroform. Panjang gelombang maksimum glibenklamid ditentukan dengan absorbansi maksimum yang diperoleh dari scanning larutan glibenklamid dengan alat spektrofotometri UV-VIS pada panjang gelombang 200-400 nm.

Pembuatan Kurva Baku

Ditimbang seksama ± 500 mg glibenklamid baku, dimasukkan kedalam labu ukur 50 mL kemudian dilarutkan sebagian dalam kloroform hingga larut kemudian ditambahkan dengan kloroform hingga garis batas labu ukur, dikocok hingga homogen. Kemudian dibuat 5 seri konsentrasi 4, 12, 16, 20 dan 24 ppm, serapan masing-masing diukur dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum, kemudian dibuat persamaan kurva kalibrasi dalam persamaan $y = a \pm bx$.

Pembuatan Emulsi Solid Lipid Nanoparticle (SLN) Glibenklamid

Glibenklamid dilarutkan dalam kloroform, ditambahkan *glyceryl monostearate*, asam oleat dan *soya lechitin* sebagai fase minyak kemudian diaduk dengan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 1000 rpm. Tween 80 dilarutkan bersama PEG 400 dalam aquadest suhu 80°C sebagai fase air. Fase lipid diemulsifikasikan kedalam fase air dengan menggunakan *magnetic stirrer* pada

kecepatan 1000 rpm selama 1 jam dengan suhu 50°C. Emulsi yang dihasilkan di *freeze drying* untuk mendapatkan partikel *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) yang kering.

Karakterisasi Solid Lipid Nanoparticle (SLN) Glibenklamid

Karakterisasi dilakukan terhadap *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) glibenklamid meliputi analisis ukuran partikel dan pengukuran efisiensi penjerapan. Karakterisasi dilakukan pada *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) glibenklamid sebelum dan sesudah pengeringan.

Efisiensi Penjerapan Solid Lipid Nanoparticle (SLN) Glibenklamid

Sebanyak 100 mg *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) glibenklamid yang telah dikeringkan ditimbang dengan seksama dan dimasukkan ke dalam tabung reaksi. Pada padatan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) dtambahkan 10 mL kloroform untuk melarutkan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) glibenklamid. Larutan kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 5000 rpm selama 45 menit kemudian Filtrat yang dihasilkan diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang serapan maksimum. Efisiensi penjerapan (%) dan penetapan kadar glibenklamid dapat dihitung berdasarkan rumus:

$$= \frac{E_p}{t_o} \frac{\text{total obat} - \text{obat bebas}}{o} \times 100\%$$

Ukuran dan Distribusi Ukuran Partikel

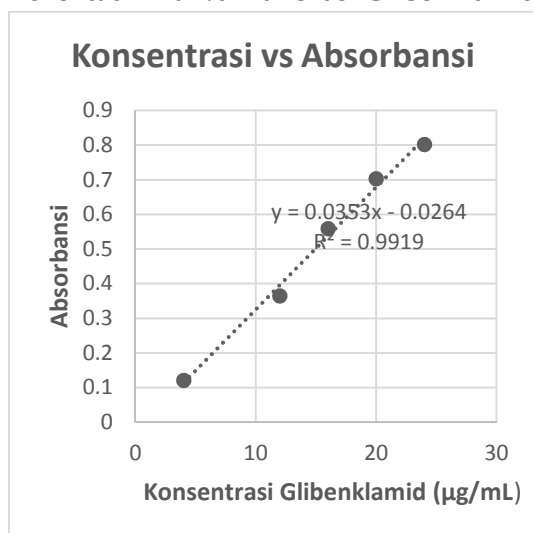
Analisis distribusi ukuran partikel *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) glibenklamid dapat ditentukan dengan menggunakan alat *particle size analyzer* (PSA)

Analisis Data

Optimasi campuran lipid dengan metode *Factorial design* dilakukan menggunakan perangkat lunak *Design-Expert* versi 7.1.6 (*Stat-Ease, Inc.*, 2007), dengan memasukkan proporsi asam oleat dan *glyceryl monostearate* sebagai variabel dan data-data replikasi dari percobaan yaitu nilai entrapment efisiensi sebagai respon. Hasil dari formula optimum kemudian akan dianalisis menggunakan data fisik yang diperoleh.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penentuan Kurva Kalibrasi Glibenklamid



Gambar 1. Kurva Kalibrasi Glibenklamid

Penentuan kurva kalibrasi glibenklamid dengan membuat beberapa konsentrasi berbeda yaitu 4, 12, 16, 20 dan 24 ppm dari larutan induk glibenklamid 10.000 ppm menggunakan pelarut kloroform. Seri konsentrasi kurva kalibrasi menyesuaikan pada kadar sampel yang akan dianalisis. Kurva kalibrasi yang digunakan memiliki persamaan $y = 0,0353x - 0,0264$ dengan nilai r^2 sebesar 0,9919. Koefisien korelasi menunjukkan tingkat linieritas hubungan antara kadar sampel dengan luas area puncak⁽¹⁰⁾.

Formulasi Solid Lipid Nanoparticle (SLN)

Formula Solid Lipid Nanoparticle (SLN) dibuat dengan memvariasikan konsentrasi asam oleat dan *glyceryl monostearate*. Hasil persen rendemen Solid Lipid Nanoparticle (SLN) dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Hasil Rendamen Solid Lipid Nanoparticle (SLN) Glibenklamid

No.	Formula	Rendemen (%)
1	F1	16,88
2	F2	16,85
3	F3	15,28
4	F4	17,84
5	F5	18,21
6	F6	18,33
7	F7	19,97
8	F8	19,92
9	F9	20,30
10	F10	27,17
11	F11	28,11
12	F12	27,65

Fase lipid yang digunakan dengan mengkombinasi lipid asam oleat dengan *glyceryl monostearate* dengan berbagai konsentrasi. Lipid asam oleat merupakan asam lemak tak jenuh tersusun dari 18 atom C (rantai panjang) dengan satu ikatan rangkap diantara atom C ke-9 dan ke-10 sehingga lebih mudah untuk mengemulsi dan melarutkan obat yang bersifat lipofilik, dibandingkan dengan fase lipid seperti oleum cocos yang memiliki lebih dari 18 atom carbon⁽¹¹⁾.

Asam oleat banyak dipilih sebagai fase minyak karena kemampuan *self-emulsifyingnya* yang tinggi dan kapasitas pelarutan obat yang besar⁽⁸⁾. Penggunaan asam oleat dalam sediaan obat peroral dapat membantu meningkatkan bioavailabilitas obat yang sukar larut dalam air dengan cara bertindak sebagai bahan pengemulsi.

Penggunaan asam oleat sebagai minyak dalam nanopartikel berperan penting dalam menurunkan proses kristalisasi dan meningkatkan penurunan modifikasi keteraturan kristal serta merupakan faktor utama yang mempengaruhi kecepatan pelepasan bahan aktif. Perbedaan titik lebur antara lipid padat dan lipid cair menyebabkan proses kristalisasi lipid padat terjadi lebih awal dan menyebabkan lipid cair berada pada bagian luar matriks bersama bahan obat dan membentuk *drug-enrich shell* yang dapat memicu profil pelepasan segera⁽¹²⁾.

Glyceryl monostearate merupakan komponen fase minyak yang digunakan sebagai fase lipid dalam nanopartikel. *Glyceryl monostearate* merupakan komponen fase minyak yang berfungsi sebagai emollient dan emulsifier⁽¹³⁾. *Glyceryl monostearate* merupakan campuran mono dan diester dari asam stearate dan palmitat. *Glyceryl monostearate* adalah suatu zat berbentuk *flakes* seperti lilin yang larut dalam pelarut

organik dengan titik leleh 56-58°C. Emulsi yang dihasilkan pada komponen ini stabil pada pH 7.

Efisiensi Penjerapan

Analisis persen efisiensi penjerapan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) glibenklamid dilakukan untuk mengetahui jumlah glibenklamid yang terenkapsulasi. Semakin tinggi persen efisiensi penjerapan maka obat yang terenkapsulasi semakin banyak. Fase terjerap (*pellet*) merupakan jumlah zat obat yang terenkapsulasi didalam sediaan, biasanya seperti endapan berwarna putih. Fase tidak terjerap (*supernatan*) merupakan jumlah zat obat tidak terenkapsulasi, biasanya cairan berwarna bening yang telah terpisah. Hasil persen efisiensi penjerapan yang didapatkan mendekati 100%. Persentase hasil efisiensi penjerapan paling besar pada lipid asam oleat dan *glyceryl monostearate* berada pada formula 5 (99,00%) dan formula 10 (99,09%) dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Optimasi Efisiensi Penjerapan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) Glibenklamid

Formula	Asam Oleat (%)	<i>Glyceryl monostearate</i> (%)	% Efisiensi Penjerapan
F1	1	3	95,50%
F2	1	3	97,66%
F3	1	3	97,17%
F4	1	9	98,77%
F5	1	9	99,00%
F6	1	9	98,87%
F7	2	3	97,31%
F8	2	3	96,43%
F9	2	3	97,10%
F10	2	9	99,09%
F11	2	9	98,57%
F12	2	9	98,45%

Persamaan faktorial desain yang diperoleh dari tabel 3 adalah:

$$Y = 1,93(A) - 0,00055(B)$$

Keterangan:

Y = Efisiensi penyerapan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) (%)

A = Proporsi komponen asam oleat (bagian)

B = Proporsi komponen *gliseryl monostearate* (bagian)

Persamaan diatas menunjukkan bahwa asam oleat memberikan pengaruh yang lebih besar di bandingkan *gliseryl monostearate* terhadap efisiensi penyerapan. Penelitian ini menunjukkan bahwa semakin besar komposisi lemak padat dalam formula *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) maka akan menghasilkan nilai efisiensi penyerapan yang semakin besar. Hal ini disebabkan peningkatan *glyceryl monostearate* akan memberikan lebih banyak tempat bagi zat

aktif untuk terinkorporasi dalam *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN). Demikian pula penelitian terhadap tretinoin yang dilakukan oleh Shah *et al*, diketahui semakin besar komposisi lemak maka efisiensi penyerapannya juga semakin besar⁽¹⁴⁾.

Hasil analisis ragam anova variabel respon efisiensi penyerapan memberikan nilai model yang signifikan dan nilai *lack of fit* yang tidak signifikan dapat dilihat pada tabel 4.

Nilai *F value* yang signifikan pada table 5 menunjukkan bahwa model dapat digunakan untuk prediksi, sedangkan nilai *p-value* kurang dari 0,05 berarti peluang kesalahan yang didapatkan masih dalam toleransi yang ditetapkan peneliti.

Lack of fit merupakan penyimpangan atau ketidak tepatan terhadap model linier order pertama. Jika hasilnya tidak signifikan atau tidak bermakna maka model tepat untuk digunakan menentukan formula optimum.

Tabel 4. Data Anova Untuk Model Yang Dipilih

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value	
Model	11,17	2	5,59	15,08	0,0013	significant
A-Asam Oleat	11,17	1	11,17	30,15	0,0004	
B-Glyceryl Monostearate	0,0000	1	0,0000	0,0001	0,9926	
Residual	3,34	9	0,3706			
Lack of Fit	0,0901	1	0,0901	0,2222	0,6500	not significant
Pure Error	3,25	8	0,4057			
Cor Total	14,51	11				

Penentuan Formula Optimum *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) Glibenklamid

Tabel 5 . Batasan Konsentrasi Formula dan Persentasi Efisiensi Penyerapan

Name	Goal	Lower Limit	Upper Limit	Lower Weight	Upper Weight	Importance
A: Asam Oleat	Is equal to 1,5	1	2	1	1	3
B: Glyceryl Monostearate	Is equal to 6	3	9	1	1	3
Efisiensi Penyerapan	Maximize	95,5	99,09	1	1	5

Piranti lunak Design expert selanjutnya melakukan optimasi formulasi dari 12 formula dan hasil pengukuran efisiensi penyerapan dengan menambahkan batasan konsentrasi formula terendah hingga tertinggi, berdasarkan analisis ragam (ANOVA) dari variabel respon efisiensi penyerapan dan memberikan beberapa solusi formula sebagai formula *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) glibenklamid terpilih sesuai dengan target optimasi yang diinginkan (Tabel 5).

Berdasarkan komposisi optimum pada software terpilih 2 formula optimum dengan konsentrasi asam oleat 2% dan *glyceryl monostearate* 9% (Formula 10) dan konsentrasi asam oleat 1% dan *glyceryl monostearate* 9% (Formula 5) dengan prakiraan nilai efisiensi penyerapan 97,827 dan nilai desirability 0,648 (Tabel 6). Nilai target optimasi yang ingin dicapai dikenal dengan istilah nilai desirability yang berkisar antara nol sampai satu (0-1). Nilai desirability yang mendekati satu menandakan bahwa formula dapat mencapai formula optimum sesuai dengan variabel respon yang

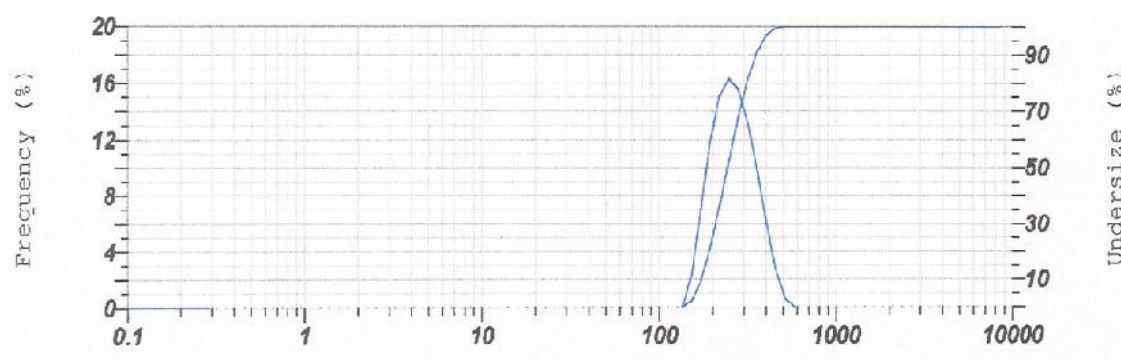
dikehendaki, sedangkan nilai desirability mendekati nol menandakan bahwa formula sulit mencapai titik optimal berdasarkan variabel respon. Pendekatan yang dilakukan dalam memilih formula optimum adalah pendekatan secara numerik.

Hasil Karakterisasi Ukuran dan Distribusi Ukuran Partikel

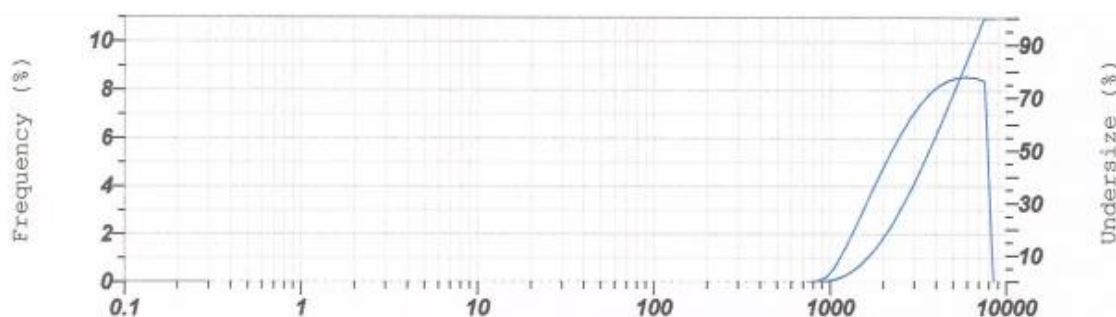
Analisis distribusi ukuran partikel dapat ditentukan dengan menggunakan alat *particle size analyzer* (PSA). Prinsip kerja dari *particle size analyzer* (PSA) berdasarkan metode *dynamic light scattering* (DLS) yang memanfaatkan hamburan sinar inframerah. Cahaya yang dibiaskan pada sudut 173° akan ditangkap oleh detektor untuk menghasilkan zeta potensial. Cahaya yang dihamburkan pada 90° akan ditangkap oleh detektor untuk menghasilkan diameter, berat molekul dan distribusi ukuran partikel. Semakin kecil ukuran partikel diketahui akan mempengaruhi luas permukaan dan laju disolusi sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas senyawa tersebut.

Tabel 6. *Solution Found Formula*

Number	Asam Oleat	Glyceryl Monostearate	Efisiensi Penyerapan	Desirability	
1	2,000	9,000	97,827	0,648	Selected
2	1,000	9,000	97,827	0,648	



Gambar 2. Grafik puncak partikel formula 5



Gambar 3. Grafik puncak partikel formula 10

Tabel 7. Hasil Cumulant Operation PSA

No.	Parameter	Formula 5	Formula 10
1	Z-average	294,6 nm	6520,4 nm
2	polydispersity index	0,465	0,189

Grafik hasil penentuan ukuran partikel *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) Glibenklamid menggunakan alat *particle size analyzer* (PSA) ditampilkan pada gambar 2 dan 3. Gambar 2 menunjukkan bahwa *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) glibenklamid tersusun atas satu partikel diameter rata-rata kurang dari 1000 nm (1 μ m), sedangkan Gambar 3 menunjukkan bahwa *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) glibenklamid tersusun atas satu partikel diameter rata-rata lebih dari 1000 nm (1 μ m).

Penentuan ukuran partikel didasarkan pada prinsip DLS (*Dynamic Light Scattering*) yang mengukur gerak Brown suatu partikel. Nilai Z-average menunjukkan rata-rata ukuran partikel *solid lipid nanoparticle* (SLN). Berdasarkan hasil penelitian, formula 5 memiliki nilai Z-average sebesar 294,6 nm dengan nilai *polydispersity index* 0,465 sedangkan formula 10 memiliki nilai Z-Average 6520,4 nm dengan nilai *polydispersity index* 0,189 (Tabel 7).

Indeks polidispersitas atau *polydispersity index* (PDI) merupakan parameter yang menunjukkan keseragaman ukuran partikel dalam suatu sampel yang menunjukkan bahwa partikel dalam suspensi homogen (0,0 sangat homogen dan 1,0 sangat

heterogen). Distribusi ukuran partikel ditentukan dengan nilai PDI. Nilai PDI < 0,5 menunjukkan bahwa keseragaman ukuran partikel pada sediaan. Perolehan nilai indeks polidispersitas menunjukkan bahwa formula 5 dan 10 merupakan formula homogen. Komposisi yang tepat antara fase lipid, fase air, surfaktan dan jumlah bahan aktif dapat menentukan distribusi ukuran partikel. Data yang diperoleh pada penelitian ini menunjukkan bahwa peningkatan jumlah lipid *glyceryl monostearate* yang diikuti dengan penurunan lipid asam oleat menunjukkan ukuran partikel yang lebih kecil dan distribusi partikel yang lebih homogen.

SIMPULAN

Variasi konsentrasi antara lipid asam oleat dengan *gliseryl monostearate* memiliki pengaruh yang signifikan terhadap persen efisiensi penyerapan pada sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) glibenklamid dan formula optimal yaitu formula dengan asam oleat 1% dan *gliseryl monostearate* 9%.

DAFTAR PUSTAKA

1. Neal, M. 2006. Medical Pharmacology at a Glance Fifth Edition. Editor Translation Juwita Surapsari, Penerbit Erlangga, Jakarta

2. 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
3. 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)
4. Ingle, U. S., Bankar, V. H., Gaikwad, P. D., & Pawar, S. P. 2011. Solubility enhancement of oral hypoglycemic agent by solid dispersion technique, *Int J Applied Biology and Pharm Tech*, 2(2), 301-306
5. Krishnaiah, Y. S. 2010. Pharmaceutical technologies for enhancing oral bioavailability of poorly soluble drugs, *J Bioequiv Availab*, 2(2), 28-36
6. Pardeike, J., Hommoss, A., & Müller, R. H. 2009. Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products, *International Journal of Pharmaceutics*, 366(1-2), 170-184
7. Kumar, R., Yasir, M., Saraf, S. A., Gaur, P. K., Kumar, Y., & Singh, A. P. 2013. Glyceryl monostearate based nanoparticles of mefenamic acid: fabrication and in vitro characterization, *Drug Invention Today*, 5(3), 246-250
8. Kurakula, M. & Venkatesh M., 2013, Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) for Oral Delivery of Atorvastatin-Formulation and Bioavailability Studies, *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 3 (3):131 – 142
9. Bolton, S.. 1997. Pharmaceutical Statistics : Practical and Clinical Applications, 3 rd Ed, 610-619, *Marcel Dekker Inc.*, New York
10. Sugihartini, N., Fudholi, A., Pramono, S., & Sismindari, S. 2014. Validasi Metode Analisa Penetapan Kadar Epigallocatekin Galat dengan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi, *Pharmacia*, 4(1).
11. Baghwat, D dan D'Souza. 2012. Formulation and evaluation of Solid selmicro emulsifying drug delivery system using aerosil 200 as solid carrier, *International Current Pharmaceutical Journal*, India, 1(12): 414-419.
12. Hu, F. Q., Jiang, S. P., Du, Y. Z., Yuan, H., Ye, Y. Q., & Zeng, S. 2005. Preparation and characterization of stearic acid nanostructured lipid carriers by solvent diffusion method in an aqueous system, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 45(3-4), 167-173.
13. Idson, B., and J. Lazarus, 1994, Semipadat, dalam; Teori dan Praktek Farmasi Industri, edisi 3, Terjemahan S. Suyatmi, *UI Press*, Jakarta, 1091-1100.
14. Shah KA, Date AA, Joshi MD, Patravale VB. 2007. Solid lipid nanoparticles (SLN) of tretinoin: Potential in topical delivery, *International Journal of Pharmaceutic*, 163–171.