

Studi Literatur Formulasi dan Karakterisasi *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN) untuk Meningkatkan Bioavailabilitas Obat

Ferina Rahmalia Fauziah, Fitrianti Darusman, Ratih Aryani

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Bandung, Indonesia

email: ferinarf13@gmail.com, efit.bien@gmail.com, ratih_aryani@ymail.com

ABSTRACT: Solubility and permeability are one of the main factors that regulate the rate and extent of drug absorption, where this factors affect drug bioavailability. Low drug solubility and permeability resulting in low drug bioavailability. To overcome this, modifications of the delivery system of the drugs can be made, such as Solid Lipid Nanoparticles (SLN). SLN is a colloidal carrier consist of solid lipid and surfactant. The purpose of this review was to examine the SLN formula based on the solid lipid and surfactant, the preparation methods of SLN, and the characterization of SLN to improve drug bioavailability. Results of this review are: (1) In formulation of SLN the most important things to do are lipid screening based on the solubility of the drug in lipids and surfactant screening based on its ability to disperse lipids in the aqueous phase. (2) The selection of SLN preparation methods is based on the physical properties of the drugs such as thermal properties and solubility. (3) The ideal characterizations of SLN are particle size between 50 – 1000 nm, zeta potential value ± 30 mV, polydispersity index value is $<0,7$, and percent of entrapment efficiency is around 40 – 100%.

Keywords: Solid Lipid Nanoparticles, Formulation, Bioavailability

ABSTRAK: Kelarutan dan permeabilitas adalah salah satu faktor utama yang mengatur laju dan tingkat penyerapan obat, dimana faktor tersebut mempengaruhi bioavailabilitas obat. Kelarutan dan atau permeabilitas yang rendah menyebabkan bioavailabilitas yang rendah. Salah satu cara untuk meningkatkan bioavailabilitas obat adalah dengan memodifikasi sistem penghantaran obat, contohnya yaitu *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN). SLN merupakan pembawa koloidal yang mengandung lipid padat dan surfaktan. Tujuan dari kajian ini adalah untuk mengkaji formula SLN ditinjau dari lipid padat dan surfaktannya, metode pembuatan SLN, dan karakterisasi SLN untuk meningkatkan bioavailabilitas obat. Hasil dari kajian ini adalah: (1) Pada formulasi SLN hal yang paling penting dilakukan adalah melakukan skrining lipid berdasarkan kelarutan zat aktif dalam lipid dan skrining surfaktan berdasarkan kemampuannya untuk mendispersikan lipid dalam fase air. (2) Pemilihan metode pembuatan SLN disesuaikan dengan sifat fisika dari zat aktif seperti sifat termal dan kelarutannya. (3) Karakterisasi SLN yang baik yaitu ukuran partikel 50 – 1000 nm, potensial zeta ± 30 mV, indeks polidispersitas $<0,7$, dan persen efisiensi penjerapan sekitar berkisar 40 – 100%.

Kata Kunci: Solid Lipid Nanoparticles, Formulasi, Bioavailabilitas

1 PENDAHULUAN

Biopharmaceutics Classification System (BCS) adalah suatu sistem yang digunakan untuk mengkategorikan obat berdasarkan pada kelarutannya dan permeabilitasnya. Kelarutan dan permeabilitas adalah salah satu faktor utama yang mengatur laju dan tingkat penyerapan obat, oleh karena itu berhubungan langsung dengan bioavailabilitas. BCS dikategorikan menjadi empat kelas, yaitu BCS kelas I – BCS kelas IV. Obat yang memiliki kelarutan rendah (BCS kelas II), atau obat yang memiliki permeabilitas rendah (BCS kelas III), atau keduanya (BCS kelas IV) menyebabkan bioavailabilitas obat rendah rendah (Arrunátegui et al., 2015).

Upaya untuk meningkatkan bioavailabilitas obat dalam tubuh dapat dilakukan dengan cara memodifikasi sistem penghantaran obat tersebut.

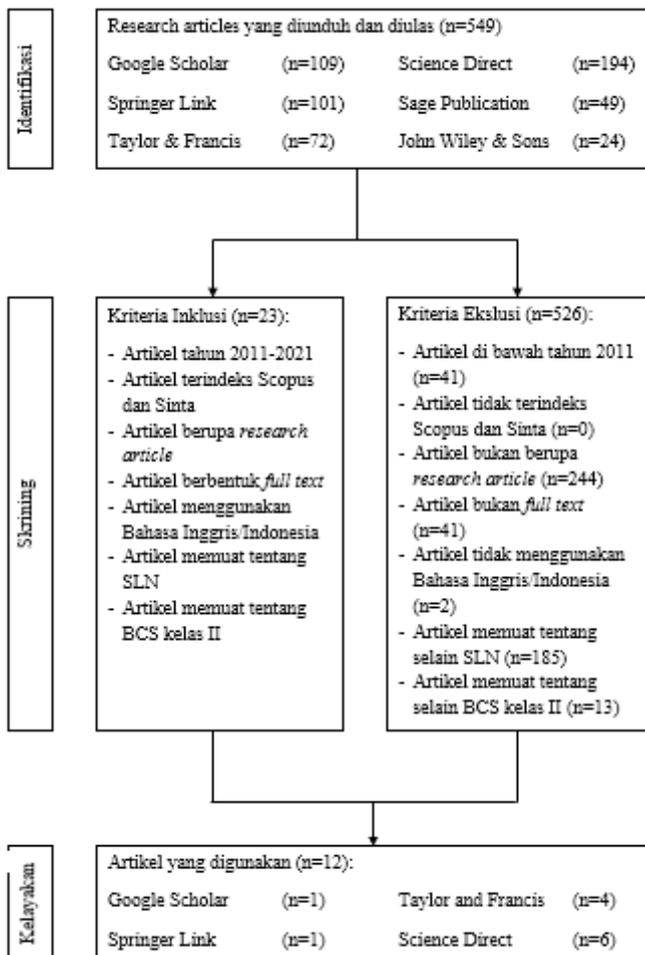
Salah satu modifikasi sistem penghantaran yang dapat diterapkan adalah *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN). SLN merupakan pembawa koloidal yang terdiri dari lipid padat dan surfaktan. Keunggulan SLN dibandingkan sistem penghantaran yang lain yaitu ukuran partikel yang kecil, luas permukaan yang besar, dan dapat memuat obat dengan jumlah yang lebih banyak (Mukherjee et al., 2009).

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka dapat ditarik rumusan masalah yaitu bagaimana kajian mengenai formulasi, metode pembuatan, dan karakterisasi SLN dalam upaya meningkatkan bioavailabilitas obat

Selanjutnya, tujuan dalam penelitian ini yaitu untuk mengkaji formulasi SLN ditinjau dari lipid padat dan surfaktannya, untuk mengkaji metode pembuatan SLN, dan untuk mengkaji karakterisasi SLN.

2 METODOLOGI

Penelitian ini menggunakan metode *Systematic Literature Review* (SLR), yaitu studi literatur yang dilakukan secara sistematis untuk mengidentifikasi, menganalisis, mengevaluasi, dan menginterpretasi temuan dari topik penelitian ini menggunakan diagram PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).



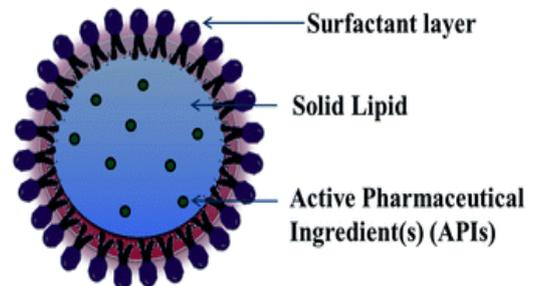
Gambar 1. Diagram PRISMA metode penelitian

Kata kunci yang digunakan untuk menentukan kategori artikel yang dipilih adalah “*solid lipid nanoparticles*”, “*bioavailability*”, dan “*BCS class II*”. Berdasarkan kata kunci, kriteria inklusi, dan kriteria eksklusi tersebut diperoleh sebanyak 12 artikel yang digunakan.

3 PEMBAHASAN DAN DISKUSI

SLN adalah sistem penghantar obat yang partikelnya berukuran antara 50 – 1000 nm, dimana obat terdispersi ke dalam lipid padat yang dapat terurai (*biodegradable*) dan biokompatibel

(Vitorino et al., 2011). SLN merupakan alternatif dari sistem penghantar tradisional yang menggunakan polimer, karena polimer nanopartikel dapat menimbulkan efek samping dan tidak dapat terurai (Rahmi, 2010). SLN dapat digunakan baik untuk zat yang bersifat hidrofilik dan zat yang bersifat lipofilik (Shazly, 2017).



Gambar 2. Struktur SLN (Duan et al., 2020)

Secara umum SLN dibuat dari campuran lipid padat, surfaktan, dan air. Lipid padat berfungsi sebagai bahan pembentuk matriks. Komponen lipid yang digunakan pada SLN memiliki sifat berbentuk padat baik pada suhu ruangan maupun pada suhu tubuh. Surfaktan dalam SLN berfungsi untuk menstabilkan SLN dengan cara menurunkan tegangan permukaan antara air dengan lipid. Pemilihan surfaktan tergantung pada lipid yang digunakan dan rute administrasinya (Deshpande et al., 2017). Lipid yang dapat digunakan diantaranya yaitu trigliserida (tristearin), gliserida (gliseril monostearat), asam lemak (asam stearat), steroid (kolesterol), dan *wax* (setil palmitat) (Rahmi, 2010). Surfaktan yang biasa digunakan untuk SLN adalah tween 80, poloxamer 188, pluronic F68, dan soya lecithin (Mukherjee et al., 2009).

Keuntungan dari SLN diantaranya yaitu dapat digunakan untuk tujuan pelepasan obat terkontrol, menggunakan lipid *biodegradable* yang dapat mengurangi kemungkinan toksisitas, memberikan stabilitas yang tinggi untuk obat yang terkandung dalam sistem SLN, dan dapat dilakukan pengeringan dengan liofilisasi (Mishra et al., 2018).

SLN dapat diaplikasikan untuk berbagai rute administrasi selain oral, diantaranya yaitu parenteral, nasal, okular, rektal, dan topikal (Garud et al., 2012). Aplikasi SLN secara farmaseutikal diantaranya yaitu terapi anti kanker, pembawa vaksin, pembawa peptida dan protein, penghantaran obat dengan target otak, terapi penyakit yang disebabkan oleh parasit, terapi

TBC, terapi penyakit paru, kosmetik (Qushawy & Nasr, 2020).

Karakterisasi pada SLN dilakukan untuk menentukan morfologi, muatan permukaan, dan ukuran. Distribusi *in vivo* dan stabilitas fisik nanopartikel dipengaruhi oleh distribusi ukuran dan muatannya. Beberapa karakterisasi SLN yaitu (Chalikwar et al., 2012; Garud et al., 2012):

- 1) Ukuran partikel dapat dianalisis dengan menggunakan *Laser Diffraction* (LD) dan *Photon Correlation Spectroscopy* (PCS), atau yang juga disebut sebagai *Dynamic Light Scattering* (DLS).
- 2) Derajat kristalinitas dapat dianalisis dengan menggunakan *X-Ray Diffraction* (XRD) atau *Differential Scanning Calorimetry* (DSC).
- 3) Morfologi dari suatu nanopartikel dapat diobservasi dengan menggunakan *Transmission Electron Microscopy* (TEM) atau *Scanning Electron Microscopy* (SEM), atau *Atomic Force Microscopy* (AFM).
- 4) *Nuclear Magnetic Resonance* (NMR) dapat digunakan untuk menentukan sifat kualitatif dari nanopartikel, seperti status fisikokimia komponen dalam nanopartikel.
- 5) Efisiensi penjerapan yang ditentukan dengan cara disentrifugasi kemudian supernatannya dianalisis dengan menggunakan spektrofotometer *UV-Visible* atau *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC).

Formulasi SLN

Dalam memformulasikan SLN, hal yang paling utama untuk dilakukan adalah skrining lipid. Skrining lipid dilakukan untuk memilih lipid padat yang tepat berdasarkan kelarutan obat dalam lipid padat, dimana larutan terlihat jernih pada cahaya normal (Patel et al., 2015). Jadi, lipid padat yang dipilih adalah lipid padat yang mampu melarutkan obat secara sempurna. Skrining lipid dapat dilakukan dengan cara panaskan 200 mg lipid pada suhu 5°C di atas suhu lelehnya pada tabung uji, lalu tambahkan 10 mg bahan aktif, kemudian dikocok dengan menggunakan vortex. Tambahkan 10 mg bahan aktif terus-menerus secara bertahap, hingga titik akhir kelarutan bahan aktif dimana bahan aktif tidak dapat melarut lagi di dalam lipid (Padhye & Nagarsenker, 2013).

Salah satu faktor yang dapat mempengaruhi kelarutan obat dalam lipid padat adalah nilai

koefisien partisi ($\log P$). koefisien partisi adalah rasio kelarutan suatu senyawa pada dua pelarut yang tidak bercampur (Fatemi & Moghaddam, 2012). Penentuan koefisien partisi penting karena obat mungkin memiliki kelarutan yang tinggi dalam lipid tetapi dapat mengendap ke dalam media air jika memiliki koefisien partisi yang rendah. Sehingga, lipid padat yang dipilih adalah lipid padat yang memiliki nilai koefisien partisi yang tinggi (Baruah et al., 2018).

Faktor lain yang dapat mempengaruhi kelarutan obat dalam lipid padat adalah nilai HLB (*Hydrophilic-Lipophilic Balance*). Semakin rendah nilai HLB suatu lipid maka semakin lipofilik lipid tersebut, dan semakin tinggi nilai HLB suatu lipid maka semakin hidrofilik lipid tersebut. Bahan aktif farmasi BCS kelas II bersifat hidrofobik, sehingga akan lebih larut dalam lipid padat yang memiliki nilai HLB rendah (Elbahwy et al., 2017).

Tahapan selanjutnya setelah skrining lipid yaitu skrining surfaktan. Surfaktan yang dipilih adalah surfaktan yang dapat mendispersikan lelehan lipid dalam fase air selama proses produksi dan dapat menstabilkan nanopartikel lipid dalam dispersi setelah pendinginan. Faktor yang dipertimbangkan dalam pemilihan surfaktan yaitu rute administrasi yang diinginkan, nilai HLB surfaktan, efek pada modifikasi lipid, dan peran dalam degradasi lipid secara *in vivo*. Surfaktan non-ionik lebih dipilih untuk administrasi secara oral dan parenteral karena tidak terlalu toksik dibandingkan surfaktan ionik. Diantara surfaktan ionik, surfaktan kationik lebih toksik dibandingkan surfaktan anionik atau amfoterik. Surfaktan non-ionik secara efektif menghambat degradasi *in vivo* matriks lipid yang disebabkan karena adanya rantai polietilen oksida pada surfaktan non-ionik (Shah et al., 2015).

Metode Pembuatan SLN

Terdapat beberapa metode pembuatan SLN, diantaranya yaitu:

- 1) *High Speed Homogenization* (HSH) – *Ultrasound* atau Homogenisasi Kecepatan Tinggi – Ultrasonikasi, metode ini dilakukan dengan cara fase air yang mengandung surfaktan didispersikan dengan fase lipid yang mengandung lipid padat yang telah dilelehkan dan zat aktif (Qushawy & Nasr, 2020). Setelah itu campuran tersebut diaduk pada

kecepatan 5000 – 25000 rpm selama 5 – 10 menit (Mukherjee *et al.*, 2009). Metode ini tidak menggunakan pelarut organik, namun metode ini tidak dapat digunakan untuk bahan aktif yang bersifat termolabil (Singh, 2019). Selain itu, saat dilakukan ultrasonikasi mungkin terjadi kontaminasi metalik pada produk (Ganesan & Narayanasamy, 2017).

- 2) *High Pressure Homogenization* atau Homogenisasi Tekanan Tinggi, metode ini dapat dilakukan dengan cara panas atau cara dingin. Hasil dispersi dari cara panas ataupun cara dingin dimasukkan ke dalam alat homogenisasi dengan tekanan 100 – 2000 bar, dimana pada cara panas dihomogenisasi pada suhu di atas suhu leleh lipid padat dan pada cara dingin dihomogenisasi pada suhu ruangan atau lebih rendah (Qushawy & Nasr, 2020). Metode homogenisasi tekanan tinggi merupakan metode yang dapat digunakan untuk produksi skala besar dan tidak memerlukan pelarut organik (Qushawy & Nasr, 2020). Metode homogenisasi tekanan tinggi cara panas tidak dapat digunakan untuk zat aktif yang bersifat termolabil, namun hal tersebut dapat diatasi dengan menggunakan cara dingin (Ganesan & Narayanasamy, 2017).
- 3) Mikroemulsi, metode ini terdiri dari pembentukan mikro emulsi tipe minyak dalam air yang dibuat dengan menggunakan lipid dan larutan surfaktan sambil diaduk. Mikro emulsi yang terbentuk kemudian didinginkan dengan cara diencerkan dengan air yang volumenya 10 - 200 kali dari mikro emulsi. Selain dengan cara diencerkan, dapat juga didinginkan pada suhu 4°C (Singh, 2019). Metode ini dapat digunakan baik untuk bahan aktif bersifat lipofilik maupun hidrofilik (Singh, 2019). Namun, kekurangan dari metode ini adalah dispersi akhir sangat encer sehingga perlu dilakukan ultra-filtrasi, liofilisasi, atau metode lain. Selain itu, metode ini menggunakan konsentrasi surfaktan atau ko-surfaktan yang tinggi yang dapat bersifat toksik (Ganesan & Narayanasamy, 2017).
- 4) *Solvent Emulsification* atau Emulsifikasi Solvent, metode ini menggunakan pelarut organik yang tidak larut air untuk melarutkan lipid padat. Emulsi dibentuk dengan cara mendispersikan fase lipid ke dalam fase air

yang mengandung surfaktan. Pelarut organik dibiarkan menguap dari emulsi pada tekanan yang dikurangi. Karena terjadi penguapan pelarut organik, SLN berada dalam fase air (Qushawy & Nasr, 2020). Metode difusi emulsifikasi solvent dapat dilakukan untuk menghindari pemanasan pada proses pembuatan produk SLN. Kekurangan metode ini diantaranya yaitu menggunakan pelarut organik yang mungkin dapat bersifat toksik, ketidaklarutan lipid dalam pelarut organik, dan dapat menyebabkan ketidakstabilan emulsi (Ganesan & Narayanasamy, 2017).

Karakterisasi SLN

Karakterisasi pada formula SLN penting dilakukan untuk menentukan kualitas suatu formula SLN.

Ukuran partikel pada SLN dipengaruhi oleh kandungan lipid padatnya. Lipid dengan suhu leleh tinggi dapat membentuk SLN dengan ukuran yang besar karena tingginya viskositas dari fase difusi. Potensial zeta, pelepasan obat *in vitro*, dan ukuran partikel merupakan parameter yang dipengaruhi oleh jenis lipid. Peningkatan kandungan lipid lebih dari 5-10% dapat menghasilkan ukuran partikel yang lebih besar. Selain itu, ukuran partikel juga dipengaruhi oleh surfaktan. Meningkatnya jumlah surfaktan dapat menyebabkan terjadinya pengurangan tegangan permukaan dan ukuran partikel pada saat pembuatan (Qushawy & Nasr, 2020). Surfaktan yang memiliki berat molekul besar dan nilai HLB yang lebih tinggi dapat menghasilkan ukuran partikel yang lebih kecil (Ekambaram & Abdul Hasan Sathali, 2011).

Potensial zeta merupakan potensial elektrokinetik pada sistem koloid. Potensial zeta adalah beda potensial antara medium pendispersi yang bergerak dan lapisan stasioner dari medium pendispersi yang menempel pada partikel terdispersi (Lu & Gao, 2010). Nilai potensial zeta yang tinggi menyiratkan partikel bermuatan tinggi, dimana dapat mencegah agregasi karena terjadinya gaya tolak-menolak. Jika nilai potensial zeta rendah, gaya tarik-menariknya lebih tinggi sehingga kemungkinan besar terjadi gumpalan. Nilai potensial zeta -30 mV dianggap optimal untuk nanodispersi yang stabil. SLN dengan nilai potensial zeta tinggi, diantara 20 – 40 mV, memberikan sistem yang stabil dan lebih sedikit

kemungkinan untuk membentuk agregat atau peningkatan ukuran partikel. SLN dengan nilai potensial zeta positif memiliki sirkulasi waktu paruh yang lama karena penyerapan komponen protein dalam darah, sedangkan SLN dengan nilai potensial zeta negatif dapat tereliminasi oleh sistem retikuloendotelial (Samimi et al., 2018).

Pada SLN, nilai potensial zeta menurun dengan meningkatnya panjang rantai lipid. Hal tersebut menunjukkan bahwa stabilitas dari sistem dispersi menurun. Partikel cenderung menempel dengan satu sama lain ketika panjang rantai lipid meningkat. Selain lipid, nilai potensial zeta pada SLN juga dipengaruhi oleh surfaktan. Nilai potensial zeta meningkat saat digunakan surfaktan dengan rantai hidrofobik yang panjang. Hidrofobisitas surfaktan meningkat dengan meningkatnya panjang rantai hidrofobik, yang menginduksi susunan rantai hidrofobik dalam fase minyak. Bahkan, fase minyak berubah menjadi lipid padat ketika mikroemulsi didispersikan ke dalam air dingin. Sehingga, padatan lipid menjadi lebih padat karena rantai hidrofobik tersusun lebih rapat, menyebabkan SLN menjadi lebih stabil (Shi et al., 2011).

Indeks polidispersitas adalah derajat ketidakseragaman dari distribusi ukuran partikel. Nilai indeks polidispersitas lebih dari 0,7 menunjukkan sampel memiliki distribusi ukuran partikel yang sangat luas dan mungkin tidak cocok untuk dianalisis dengan DLS. Nilai indeks polidispersitas 0,3 dan dibawahnya dianggap ideal untuk nanopartikel (Danaei et al., 2018). Pada SLN, nilai indeks polidispersitas meningkat dengan meningkatnya konsentrasi lipid padat (Suhaimi et al., 2015).

Karakteristik SLN yang baik juga dapat dilihat dari persen efisiensi penjerapannya. Pada SLN, biasanya persen efisiensi penjerapan berkisar 40 – 100% (Rosita et al., 2019). Untuk efisiensi penjerapan, peningkatan persen efisiensi penjerapan dapat disebabkan oleh peningkatan konsentrasi lipid padat. Hal ini disebabkan karena meningkatnya lipofilisitas dari lipid padat, sehingga semakin lipofilik suatu lipid padat maka semakin dapat menampung bahan aktif lipofilik lebih banyak (Palei & Das, 2013). Pada saat konsentrasi obat dan lipid padat konstan, peningkatan konsentrasi surfaktan dapat meningkatkan persen efisiensi penjerapan (Din et al., 2019).

4 KESIMPULAN

Berdasarkan pembahasan dalam kajian ini, peneliti menyimpulkan beberapa hasil kajian sebagai berikut:

1. Pada formulasi SLN, hal yang paling utama adalah melakukan skrining lipid berdasarkan kelarutan zat aktif dalam lipid padat dan skrining surfaktan berdasarkan kemampuan surfaktan untuk mendispersikan lipid dalam fase air.
2. Pemilihan metode pembuatan SLN disesuaikan dengan sifat fisika dari bahan aktif farmasi BCS kelas II seperti sifat termal dan kelarutannya.
3. Karakterisasi untuk SLN bahan aktif farmasi BCS kelas II yang baik yaitu ukuran partikel berkisar 50 – 1000 nm, potensial zeta \pm 30 mV, indeks polidispersitas di bawah 0,7, dan persen efisiensi penjerapan berkisar 40 – 100%.

ACKNOWLEDGE

Penulis mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang telah membantu dalam penelitian ini, khususnya seluruh staff akademik prodi farmasi dan staff akademik fakultas MIPA Universitas Islam Bandung.

DAFTAR PUSTAKA

- Arrunátegui, L. B., Silva-Barcellos, N. M., Bellavinha, K. R., Da Silveira Ev, L., & De Souza, J. (2015). Biopharmaceutics classification system: Importance and inclusion in biowaiver guidance. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. <https://doi.org/10.1590/S1984-82502015000100015>
- Baruah, U. K., Gowthamarajan, K., Ravisankar, V., Karri, V. V. S. R., Simhadri, P. K., Singh, V., & Babu, P. P. (2018). Design, characterization and antimalarial efficacy of PEGylated galactosylated nano lipid carriers of primaquine phosphate. *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*. <https://doi.org/10.1080/21691401.2017.1394870>
- Chalikwar, S. S., Belgamwar, V. S., Talele, V. R., Surana, S. J., & Patil, M. U. (2012). Formulation and evaluation of Nimodipine-

- loaded solid lipid nanoparticles delivered via lymphatic transport system. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2012.04.027>
- Danaei, M., Dehghankhold, M., Ataei, S., Hasanzadeh Davarani, F., Javanmard, R., Dokhani, A., Khorasani, S., & Mozafari, M. R. (2018). Impact of particle size and polydispersity index on the clinical applications of lipidic nanocarrier systems. In *Pharmaceutics*. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10020057>
- Deshpande, A., Mohamed, M., Daftardar, S. B., Patel, M., Boddu, S. H. S., & Nesamony, J. (2017). Solid Lipid Nanoparticles in Drug Delivery: Opportunities and Challenges. In *Emerging Nanotechnologies for Diagnostics, Drug Delivery and Medical Devices*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-42978-8.00012-7>
- Din, F. ud, Zeb, A., Shah, K. U., & Zia-ur-Rehman. (2019). Development, in-vitro and in-vivo evaluation of ezetimibe-loaded solid lipid nanoparticles and their comparison with marketed product. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.02.026>
- Duan, Y., Dhar, A., Patel, C., Khimani, M., Neogi, S., Sharma, P., Siva Kumar, N., & Vekariya, R. L. (2020). A brief review on solid lipid nanoparticles: Part and parcel of contemporary drug delivery systems. In *RSC Advances*. <https://doi.org/10.1039/d0ra03491f>
- Ekambaram, P., & Abdul Hasan Sathali, A. (2011). Formulation and evaluation of solid lipid nanoparticles of ramipril. *Journal of Young Pharmacists*. <https://doi.org/10.4103/0975-1483.83765>
- Elbahwy, I. A., Ibrahim, H. M., Ismael, H. R., & Kasem, A. A. (2017). Enhancing bioavailability and controlling the release of glibenclamide from optimized solid lipid nanoparticles. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.02.001>
- Fatemi, M. H., & Moghaddam, M. R. (2012). Prediction of water-phosphatidylcholine membrane partition coefficient of some drugs from their molecular structures. *Drug and Chemical Toxicology*. <https://doi.org/10.3109/01480545.2011.630392>
- Ganesan, P., & Narayanasamy, D. (2017). Lipid nanoparticles: Different preparation techniques, characterization, hurdles, and strategies for the production of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers for oral drug delivery. In *Sustainable Chemistry and Pharmacy*. <https://doi.org/10.1016/j.scp.2017.07.002>
- Garud, A., Singh, D., & Garud, N. (2012). Solid Lipid Nanoparticles (SLN): Method, Characterization and Applications. *International Current Pharmaceutical Journal*. <https://doi.org/10.3329/icpj.v1i11.12065>
- Lu, G. W., & Gao, P. (2010). Emulsions and Microemulsions for Topical and Transdermal Drug Delivery. In *Handbook of Non-Invasive Drug Delivery Systems*. <https://doi.org/10.1016/b978-0-8155-2025-2.10003-4>
- Mishra, V., Bansal, K. K., Verma, A., Yadav, N., Thakur, S., Sudhakar, K., & Rosenholm, J. M. (2018). Solid lipid nanoparticles: Emerging colloidal nano drug delivery systems. In *Pharmaceutics*. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10040191>
- Mukherjee, S., Ray, S., & Thakur, R. S. (2009). Solid lipid nanoparticles: A modern formulation approach in drug delivery system. In *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. <https://doi.org/10.4103/0250-474X.57282>
- Padhye, S. G., & Nagarsenker, M. S. (2013). Simvastatin solid lipid nanoparticles for oral delivery: Formulation development and in vivo evaluation. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*.
- Palei, N. N., & Das, M. K. (2013). Preparation and characterization of lornoxicam loaded solid lipid nanoparticles made from different lipids. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*.
- Patel, D., R.kesharwani, & Gupta, S. (2015). DEVELOPMENT & SCREENING APPROACH FOR LIPID NANOPARTICLE: A review. *International Journal of Innovations in Pharmaceutical Sciences*.

- Qushawy, M., & Nasr, A. (2020). Solid lipid nanoparticles (SLNs) as nano drug delivery carriers: Preparation, characterization and application. In *International Journal of Applied Pharmaceutics*. <https://doi.org/10.22159/ijap.2020v12i1.35312>
- Rahmi, D. (2010). Lemak Padat Nanopartikel; Sintesis dan Aplikasi. *Jurnal Kimia Dan Kemasan*. <https://doi.org/10.24817/jkk.v32i1.2738>
- Rosita, N., A'yunin, Q., & Hendradi, E. (2019). Karakter Solid Lipid Nano Particle (SLN) – Ubiquinon (Q10) dengan Beda Jenis Kosurfaktan: Poloxamer 188, Lesitin, Propilen Glikol. *JURNAL FARMASI DAN ILMU KEFARMASIAN INDONESIA*. <https://doi.org/10.20473/jfiki.v6i12019.17-24>
- Samimi, S., Maghsoudnia, N., Eftekhari, R. B., & Dorkoosh, F. (2018). Lipid-Based Nanoparticles for Drug Delivery Systems. In *Characterization and Biology of Nanomaterials for Drug Delivery: Nanoscience and Nanotechnology in Drug Delivery*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814031-4.00003-9>
- Shah, R., Eldridge, D., Palombo, E., & Harding, I. (2015). Lipid Nanoparticles: Production, Characterization and Stability. In *Lipid nanoparticles: Production, characterization and stability*.
- Shazly, G. A. (2017). Ciprofloxacin Controlled-Solid Lipid Nanoparticles: Characterization, in Vitro Release, and Antibacterial Activity Assessment. *BioMed Research International*. <https://doi.org/10.1155/2017/2120734>
- Shi, L., Li, Z., Yu, L., Jia, H., & Zheng, L. (2011). Effects of surfactants and lipids on the preparation of solid lipid nanoparticles using double emulsion method. *Journal of Dispersion Science and Technology*. <https://doi.org/10.1080/01932691003659130>
- Singh, R. (2019). Preparation of solid lipid nanoparticles through various methods using different precursors. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. <https://doi.org/10.22270/jddt.v9i2.2461>
- Suhaimi, S. H., Hisam, R. H., & Rosli, N. A. (2015). Effects of Formulation Parameters on Particle Size and Polydispersity Index of Orthosiphon Stamineus Loaded Nanostructured Lipid Carrier. *Journal of Advanced in Applied Sciences and Engineering Technology*.
- Vitorino, C., Carvalho, F. A., Almeida, A. J., Sousa, J. J., & Pais, A. A. C. C. (2011). The size of solid lipid nanoparticles: An interpretation from experimental design. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2010.12.024>
- R Fathan Said, Darma Gita Cahya Eka, Kodir Reza Abdul. (2021). *Formulasi sediaan Cuka Buah Kopi Menggunakan Ragi (Saccharomyces cerevisiae) dan Bakteri (Acetobacter aceti)*. *jurnal Riset Farmasi*, 1(1), 38-45.