**Indonesian Journal of Pharmaceutical Education (e-Journal) 2022; 2 (3): 239 – 246**
**ISSN**: 2775- 3670 (electronic)
Journal Homepage: http://ejurnal.ung.ac.id/index.php/ijpe/index
DOI: 10.37311/ijpe.v2i3.20405

# *Formulasi Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Ibuprofen dengan VCO dan Kombinasi Surfaktan

**Muhamad Handoyo Sahumena[1*], Suryani[2]**

[1,2] *Jurusan Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Halu Oleo, Kota Kendari, Indonesia.*

[*]*E-mail: handoyosahumena@uho.ac.id*

**Article Info:**
Received: 19 Oktober 2022
in revised form: 26 November 2022
Accepted: 12 Desember 2022
Available Online: 20 Desember 2022

**Keywords**:
Ibuprofen;
Nanoemulsions;
SNEDDS;
VCO

**Corresponding Author:**
Muhamad Handoyo Sahumena
Jurusan Farmasi
Fakultas Farmasi
Universitas Halu Oleo
Kota Kendari
Indonesia
E-mail:
handoyosahumena@uho.ac.id

## ABSTRACT

Ibuprofen is one of the Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) class of propionic acid derivatives which has potent anti-inflammatory and antipyretic activity. The solubility of ibuprofen is disadvantageous because it is practically insoluble and has poor dissolution. The aim of this study was to overcome the solubility of ibuprofen through a stable SNEDDS formula. One way to overcome the solubility of ibuprofen is to prepare nanoemulsions using the Self-Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) technique. SNEDDS is a form of preemulsion drug which spontaneously forms nanoemulsion when it encounters the aqueous phase in the digestive tract. Parameters for the success of the SNEDDS formula include emulsification time, stability, and droplet size using a particle size analyzer (PSA). The SNEDDS formulation was carried out by mixing span 80 and tween 20, PEG 400 and VCO as the oil phase. The characteristics of SNEDDS ibuprofen include homogeneity of SNEDDS, clarity, transmittance, emulsification time, and droplet size. The composition of the optimum formula for SNEDDS ibuprofen is 1 mL of VCO; 1 mL PEG; 7 mL tween 20; 1 mL span 80. The formula shows good homogeneity, is clear with emulsification time of 15 seconds, transmittance is 92.69%, and droplet size is 221.9 nm.

*This open access article is distributed under a Creative Commons Attribution (CC-BY-NC-SA) 4.0 International license.*

***How to cite (APA 6th Style):***
Sahumena,M.H.,Suryani. (2022). *Formulasi Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Ibuprofen dengan VCO dan Kombinasi Surfaktan*. *Indonesian Journal of Pharmaceutical (e-Journal)*, 2(3), 239-246.

**ABSTRAK**

Ibuprofen merupakan salah satu obat golongan *Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs* (NSAIDs) turunan asam propionat yang memiliki aktivitas poten sebagai antiinflamasi dan antipiretik. Kelarutan ibuprofen kurang menguntungkan karena praktis tidak sukar larut, dan memiliki disolusi yang buruk. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengatasi kelarutan ibuprofen melalui formula SNEDDS yang stabil. Salah satu cara untuk mengatasi kelarutan ibuprofen adalah pembuatan nanoemulsi dengan teknik *Self-Emulsifiying Drug Delivery System* (SNEDDS). SNEDDS merupakan bentuk praemulsi obat yang secara spontan membentuk nanoemulsi ketika bertemu dengan fase air dalam saluran pencernaan. Parameter karakteristik keberhasilan formula SNEDDS meliputi waktu emulsifikasi, stabilitas, dan ukuran *droplet* menggunakan *particle size analyzer* (PSA). Formulasi SNEDDS dilakukan dengan mencampurkan surfaktan span 80 dan tween 20, kosurfaktan PEG 400 dan VCO sebagai fase minyak. Karakteristik SNEDDS ibuprofen meliputi homogenitas SNEDDS, kejernihan, transmitansi, waktu emulsifikasi, dan ukuran droplet. Komposisi formula optimum SNEDDS ibuprofen adalah 1 mL VCO; 1 mL PEG; 7 mL tween 20; 1 mL span 80. Formula menunjukan homogenitas yang baik, jernih dengan waktu emulsifikasi 15 detik, % transmitan 92,69%, serta ukuran droplet 221,9 nm.

**Kata Kunci:** Ibuprofen, Nanoemulsi, SNEDDS, VCO

## 1. Pendahuluan

Ibuprofen merupakan salah satu obat golongan *Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs* (NSAIDs) turunan asam propionat yang memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi, dan antipiretik. Obat ini banyak digunakan untuk mengatasi nyeri ringan sampai sedang, terutama yang berhubungan dengan sendi seperti *osteoarthritis*, *rheumatoid arthritis* (Hung et all, 2020)[1]. Ibuprofen merupakan obat yang termasuk BCS kelas II yaitu kelompok obat yang memiliki permeabilitas yang baik namun kelarutannya cukup buruk [2]. Oleh karena itu, maka formulasi ibuprofen dilakukan untuk memperbaiki kekurangan tersebut, salah satunya dengan sistem nanoemulsi.

Nanoemulsi adalah sistem emulsi yang *transparent*, tembus cahaya dan merupakan dispersi minyak air yang distabilkan oleh lapisan film dari surfaktan atau molekul surfaktan, yang memiliki ukuran droplet 20 nm – 500 nm [3]. Ukuran droplet nanoemulsi yang kecil membuat nanoemulsi stabil secara kinetik sehingga mencegah terjadinya sedimentasi dan kriming selama penyimpanan [4]. Nanoemulsi memiliki luas permukaan dan energi bebas yang lebih besar, kelebihan ini antara lain dapat mencegah terjadinya *creaming*, flokulasi, koalesen dan sedimentasi. Selain itu, nanoemulsi juga dapat dibentuk dalam berbagai formulasi, seperti busa, krim, cairan dan semprotan [5]. Nanoemulsi yang dihasilkan dapat digunakan pada industri obat-obatan, parfum, kosmetika, makanan-minuman, aromaterapi dan lain-lain [6]. Salah satu metode pembuatan adalah dengan pembuatan SNEDDS (*Self Nano-Emulfiying Drug Delivery System*).

SNEDDS (*Self Nano-Emulfiying Drug Delivery System*) merupakan penghantaran obat yang merupakan campuran isotropik minyak, surfaktan, ko-surfaktan dan obat secara spontan membentuk nanoemulsi sesaat setelah bercampur dengan air [7]. Keunggulan sediaan SNEDDS adalah kemampuan membentuk nanoemulsi secara

spontan di dalam saluran cerna dan ukuran tetesan yang dihasilkan berukuran nanometer [8] [9].

Bedasarkan latar belakang tersebut maka dalam penelitian ini akan di buat SNEDDS ibuprofen dengan komposisi campuran minyak, surfaktan dan kosurfaktan optimum yang memenuhi persyaratan farmasetik.

## 2. Metode

Metode ini bersifat opsional untuk artikel penelitian asli. Metode ini ditulis secara deskriptif dan harus memberikan pernyataan terkait metodologi yang digunakan pada penelitian. Metode ini sebisa mungkin memberi gambaran kepada pembaca terkait hal-hal yang dilakukan dalam penelitian.

### Bahan

Ibuprofen (IOL Chemical & Pharmaceutical LTD), VCO, Minyak Zaitun, Tween 20 (Sigma), Span 80 (Brataco), PEG 400 (Brataco), Etanol 70% (Sigma), Akuades (Brataco), Magnesium Klorida (Merck), Kalsium Klorida (Merck), Kalium Klorida (Merck), Natrium Klorida (Merck), Natrium Hydrogen Karbonat (Merck), Asam Klorida (Merck)

### Formulasi SNEDDS Ibuprofen

Dibuat 8 formula SNEDDS Ibuprofen dengan komposisi seperti yang tampak pada Tabel 1.

**Tabel 1**. Formula SNEDDS Ibuprofen

| Formula | Ibuprofen (mg) | VCO (mL) | Surfaktan | | Kosurfaktan PEG 400 (mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | Tween 20 (mL) | Span 80 (mL) | |
| **F1** | 200 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| **F2** | 200 | 1 | 2 | 1 | 1 |
| **F3** | 200 | 1 | 3 | 1 | 1 |
| **F4** | 200 | 1 | 4 | 1 | 1 |
| **F5** | 200 | 1 | 5 | 1 | 1 |
| **F6** | 200 | 1 | 6 | 1 | 1 |
| **F7** | 200 | 1 | 7 | 1 | 1 |
| **F8** | 200 | 1 | 8 | 1 | 1 |

SNEDDS Ibuprofen dibuat dengan mencampurkan ibuprofen, minyak, surfaktan dan kosurfaktan lalu dihomogenkan dengan bantuan vortex selama 5menit, dilanjutkan dengan sonikasi selama 15 menit. Setelah itu campuran di kondisikan dalam *waterbatc* pada suhu 40$^{o}$C selama 10 menit. SNEDDS yang terbentuk lalu diamati. SNEDDS yang baik adalah SNEDDS yang homogen (tidak mengalami pemisahan fase) [10].

### Penentuan Waktu Emulsifikasi (*Emulsification time)*

Penentuan waktu emulsifikasi dilakukan dalam media *artificial gastric fluid* (AGF) dan *artificial intestinal fluid* (AIF). Pengujian ini menggunakan alat uji disolusi Tipe II (*Paddle*). Sebanyak 1 mL SNEDDS ibuprofen dimasukkan dalam 500 mL media pada suhu 37$^{o}$C dengan kecepatan putaran 50 rpm. Waktu emulsifikasi dimulai sejak SNEDDS ditempatkan pada media hingga terdispersi secara sempurna .

### Penentuan Kejernihan dan Persen Transmitan

Sebanyak 100 µL SNEDDS Ibuprofen didispersikan pada 50 mL media AGF, lalu di gojog hingga homogen. Selanjutnya dilakukan pengukuran persen transmitan menggunakan Spektrofotometer UV-Vis dengan menggunakan AGF sebagai blanko pada panjang gelombang 650 nm.

### Penentuan Ukuran dan Distribusi Ukuran Droplet

Sebanyak 100 µL SNEDDS Ibuprofen didispersikan pada 50 mL media akuades hingga homogen. Selanjutnya dilakukan penentuan ukuran dan distribusi ukuran droplet menggunakan *particle size analyzer* (PSA).

### Pengamatan Stabilitas Nanoemulsi Ibuprofen

Sebanyak 100 µL SNEDDS ibuprofen ditambahkan akuades, *artificial intestinal fluid,* dan *artificial gastric fluid* hingga volume 50 mL. Campuran dihomogenisasi dengan *vortex* selama 30 detik. Media dihangatkan dan dijaga tetap berada pada suhu 37±0,5°C sebagaimana suhu fisiologis tubuh. Hasil pencampuran diamati setiap jam selama 4 jam untuk mengetahui stabilitasnya. Stabilitas ditandai dengan tidak terbentuknya gumpalan atau endapan. Dilakukan pula pengamatan stabilitas pada suhu ruang sebagai pembanding pengamatan.

## 3. Hasil dan Pembahasan

Bagian ini adalah bagian paling penting dari artikel Anda. Analisis atau hasil penelitian harus jelas dan ringkas. Hasilnya harus meringkas (ilmiah) temuan daripada memberikan data dengan sangat rinci. Harap disorot perbedaan antara hasil atau temuan Anda dan publikasi sebelumnya oleh peneliti lain. Hasil uji ketercempauran minyak, surfaktan dan kosurfaktan disajikan dalam Tabel 2.

**Tabel 2**. Hasil uji ketercampuran SNEDDS ibuprofen

| Formula | Ibuprofen (mg) | VCO (mL) | Surfaktan | | Kosurfaktan PEG 400 (mL) | Pengamatan |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Tween 20 (mL) | Span 80 (mL) | | |
| **F1** | 200 | 1 | 1 | 1 | 1 | Terpisah |
| **F2** | 200 | 1 | 2 | 1 | 1 | Terpisah |
| **F3** | 200 | 1 | 3 | 1 | 1 | Terpisah |
| **F4** | 200 | 1 | 4 | 1 | 1 | Terpisah |
| **F5** | 200 | 1 | 5 | 1 | 1 | Terpisah |
| **F6** | 200 | 1 | 6 | 1 | 1 | Tidak Terpisah |
| **F7** | 200 | 1 | 7 | 1 | 1 | Tidak Terpisah |
| **F8** | 200 | 1 | 8 | 1 | 1 | Terpisah |

Penentuan rasio komposisi minyak, surfaktan dan kosurfaktan merupakan langkah penting dalam formulasi SNEDDS. SNEDDS yang baik ditunjukkan dengan ketercampuran yang baik serta tidak terjadi pemisahan. Sejalan dengan hal tersebut,

dalam penelitian ini rasio yang baik ditunjukkan pada formula F6 dan F7 yaitu kombinasi campuran antara VCO sebagai fase minyak, kombinasi Tween 20 dan Span 80 sebagai kosurfaktan dan PEG 400 sebagai kosurfaktan dengan perbandingan 1:6:1:1 untuk F6 dan 1:7:1:1 untuk F7. Formula terpilih (F6 dan F7) dilanjutkan karakterisasi meliputi penentuan waktu emulsifikasi dan persen transmitan. Hasil pengamatan SNEDDS yang homogen dan tidak homogen dapat dilihat pada Gambar 1.



**Gambar 1**. Formula SNEDDS ibuprofen yang terpisah dan yang tidak terpisah

Pemilihan fase minyak sangat penting dalam perumusan SNEDDS sebagai sifat fisikokimia minyak (misalnya, volume molekul, polaritas dan viskositas) secara signifikan mengatur spontanitas proses nanoemulsifikasi, ukuran tetesan nanoemulsi, kelarutan obat dan nasib biologis nanoemulsi dan obat. Oleh karena itu, fungsi minyak sebagai pelarut zat aktif obat. Dalam penelitian ini digunakan VCO sebagai fase minyak dimana komponen utamanya mengandung asam asam laurat ($C_{12}$) berkisar antara 45-55%. Asam lemak ini dapat diabsorpsi dengan mudah dan dibakar cepat dan digunakan sebagai energi untuk metabolisme yang mengakibatkan peningkatan aktivitas metabolisme, sehingga melindungi tubuh dari penyakit [11]

Surfaktan berperan dalam menurunkan tegangan permukaan antara air dan minyak. Dalam penelitian digunakan kombinasi surfaktan Tween 20 dan Span 80 agar dihasilkan SNEDDS yang stabil dan homogen. Kosurfaktan PEG 400 berfungsi membantu surfaktan dalam menurunkan tegangan permukaan, meningkatkan fluiditas antarmuka dan meningkatkan pencampuran air dan minyak karena mempunyao partisi diantara dua fase tersebut.

Pembentukan nanoemulsi secara spontan dan cepat merupakan salah satu parameter penting dalam formulasi SNEDDS. Nanoemulsi diharapkan dapat terbentuk secara cepat ketika berada di dalam saluran pencernaan khususnya di lambung. Hasil pengujian waktu emulsifikasi dalam AGF disajikan dalam tabel 3.

**Tabel 3.** Hasil pengukuran waktu emulsifikasi

| No | Formula | Waktu Emulsifikasi (detik) |
|---|---|---|
| 1 | F6 | 19 |
| 2 | F7 | 15 |

Pembentukan nanoemulsi secara spontan dan cepat merupakan salah satu parameter penting dalam formulasi SNEDDS. Nanoemulsi diharapkan dapat terbentuk secara cepat ketika berada di dalam saluran pencernaan terutama AGF serta AIF dan akuades. Hal tersebut sejalan dengan hasil penelitian ini yang menunjukkan bahwa

waktu yang diperlukan formula SNEDDS ibuprofen F6 dan F7 untuk teremulsi ke dalam media AGF adalah kurang dari 60 detik.

Pengamatan nanoemulsi yang terbentuk dilakukan secaran visual serta serta diukur persen transmitannya. Semakin jernih nanoemulsi yang dihasilkan menandakan semakin kecil ukuran *droplet* yang terbentuk. Hasil pengamatan kejernihan dan persen transmitan dapat dilihat pada Tabel 4 dan Gambar 2.

**Tabel 4.** Hasil pengamatan kejernihan dan persen transmitan

| Formula | Penampakan | Transmitan |
|---|---|---|
| F6 | Jernih | 87,69 % |
| F7 | Jernih | 92,69 % |

Naonoemulsi F6 dan F7 menunjukkan penampilan visual yang jernih dan transparan serta nilai transmitasni berturut-turut adalah 87,69% dan 92,69%. Ditinjau dari nilai % transmitan formula F6 dan F7 memiliki nilai transmitan yang lebih mendekati 100 %. Hal ini menunjukkan dari ke 2 formula tersebut mampu menghasilkan emulsi yang bening sehingga dapat diperkirakan *droplet* emulsi yang terbentuk berpotensi membentuk nanoemulsi. Formula nanoemulsi yang baik akan memiliki visual yang jernih dengan rentang transmitans 90 sampai 100% [12]. Hal ini dapat terjadi karena surktan noionik mampu membentuk suatu droplet dengan muatan negatif disekitarnya sehingga meningkatkan stabilitas dari formula [10]. Hasil ini sejalan dengan penelitian Mohsin dkk [13] yang menunjukkan bahwa penurunan ukuran droplet dipengaruhi oleh jumlah surfaktan, dimana semakin banyak surfaktan maka penurunan tegangan permukaan antara minyak dan air semakin baik. Semakin kecil ukuran droplet maka semakin besar luas permukaan sehingga penyerapan akan semakin cepat dan besar [13].




(a) (b)

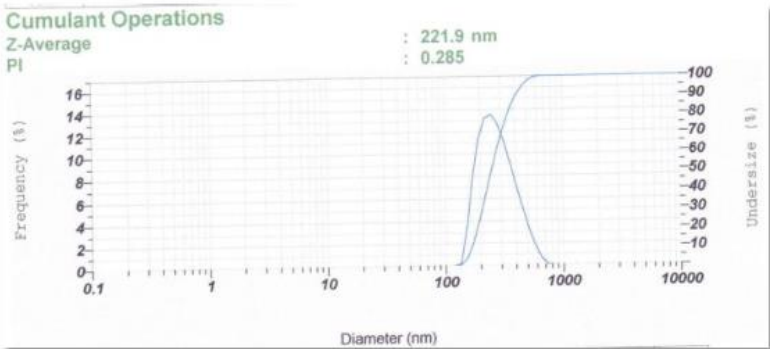
**Gambar 2**. Nanoemulsi SNEDDS ibuprofen F6 (a) dan F7 (b)

Berdasarkan waktu emulsifikasi, penampakan visual emulsi dan transmitansi emulsi, sistem SNEDDS ini masuk dalam kategori kelas A yaitu sistem dengan waktu emulsifikasi kurang dari 60 detik dan menghasilkan nanoemulsi yang bening sehingga dapat diterima untuk formula SNEDDS. Bila waktu emulsifikasi lebih dari 60 detik dan menghasilkan sistem emulsi yang keruh, maka sangat tidak direkomendasikan untuk formulasi SNEDDS [14].

Komposisi formula 6 dan fomula 7 menunjukkan perbandingan minyak dalam komposisi formula lebih kecil dari pada komposisi surfaktan-kosurfaktan. Jumlah surfaktan-kosurfaktan harus lebih banyak dari jumlah minyaknya agar mampu melingkupi tetesan minyak saat teremulsi di dalam air dan menghasilkan ukuran tetesan dalam rentang nanometer [15]. Dalam formulasi penggunaan surfaktan dalam formulasi SNEDDS harus seminimal mungkin agar dapat memperkecil resiko terjadinya

efek yang tidak diinginkan akibat penggunaan surfaktan yang berlebih. Oleh Karena itu dalam penelitian ini, karakterisasi penentuan ukuran droplet menggunakan PSA dilakukan pada formula 7 (F7).

Rerata ukuran *droplet* dan distribusi ukuran *droplet* nanoemulsi yang terbentuk dari SNEDDS ibuprofen ditentukan menggunakan *particle size analyzer* Model Horiba SZ-100 Nano. Hasilnya ditampilkan pada Gambar 3.




**Gambar 3.** Data ukuran dan distribusi ukuran *droplet* nanoemulsi ibuprofen

Hasil pengukuran diameter nanoemulsi yang terbentuk adalah 221,9 nm dengan indeks polidipersitas 0,285, Semakin kecil (mendekati nol) nilai dari indeks polidispersitas berarti distribusi ukuran droplet semakin baik dan homogen [16]. Indeks polidispersitas merupakan ukuran dari distribusi ukuran partikel dalam sampel formula optimum SNEDDS. Adapun untuk hasil pengukuran diameter nanoemulsi yang diperoleh membuktikan bahwa formula SNEDDS ibuprofen yang dibuat telah mencapai target yang diinginkan yaitu 221,9 nm. Menurut Bernerdi dkk, [3] suatu sistem emulsi dengan rentan ukuran droplet antara 20 – 500 nm termasuk dalam kategori nanoemulsi.

## 4. Kesimpulan

Penggunaan kombinasi VCO, tween 20, span 80 dan PEG 400 dalam pembuatan formulasi SNEDDS ibuprofen yang tepat yaitu menghasilkan nanoemulsi ibuprofen dengan formula hasil optimasi adalah 1 mL VCO, 7 mL tween 20, 1 mL span 80 dan 1 mL PEG 400. Karakteristik SNEDDS ibuprofen berdasarkan paramater dari formula optimum SNEDDS ibuprofen memiliki diameter *droplet* sebesar 221,9 nm dengan indeks polidipersitas 0,285 sehingga relatif homogen, waktu emulsifikasi pada media AGF 15 serta menunjukkan tingkat kejernihan yang baik dengan nilai transmitansi 92,69%.

## Referensi

[1] Hung KKC, Graham CA, Lo RSL, Leung YK, Leung LY, et al. Oral paracetamol and/or ibuprofen for treating pain after soft tissue injuries: Single centre double-blind, randomised controlled clinical trial. *Plos One* 13(2), 2018: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192043.

[2] Alvarez C, Núñez I, Torrado JJ, Gordon J, Potthast H, García-Arieta A. Investigation on the possibility of biowaivers for ibuprofen. *J Pharm Sci.*;100 (6) :2343-9. 2011. doi: 10.1002/jps.22472.

[3] Bernardi, D. S., Pereira, T. A., Maciel, N. R., Bortoloto, J., Viera, G. S., Oliveira, G. C., & Rocha-Filho, P. A., Formation and stability of oil-in-water nanoemulsions

containing rice bran oil: in vitro and in vivo assessments. *Journal of Nanobiotechnology, 9 (1): 1-9. 2011.* doi:10.1186/1477-3155-9-44.

[4] Sivan, U. The inevitable accumulation of large ions and neutral molecules near hydrophobic surfaces and small ions near hydrophilic ones. *Current Opinion in Colloid & Interface Science, 22, 1–7.* 2016. doi:10.1016/j.cocis.2016.02.004.

[5] Liu Q, Huang H, Chen H, Lin J, Wang Q. Food-Grade Nanoemulsions: Preparation, Stability and Application in Encapsulation of Bioactive Compounds. *Molecules*. 2019; 24 (23) :4242. doi: 10.3390/molecules24234242.

[6] Azmi NAN, Elgharbawy AAM, Motlagh SR, Samsudin N, Salleh HM. Nanoemulsions: Factory for Food, Pharmaceutical and Cosmetics. *Processes*. 2019; 7(9):617. https://doi.org/10.3390/pr7090617.

[7] Saikumar, D dan Leela, J. Literature Review on Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS). *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 70(1). 2021. DOI: dx.doi.org/10.47583/ijpsrr.2021.v70i01.011.

[8] Sokkula, S. R., and S. Gande. "A Comprehensive Review on Self-Nano Emulsifying Drug Delivery Systems: Advancements & Applications". *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, Vol. 12, no. 5. 2020, pp. 576-83, doi:10.25004/IJPSDR.2020.120522.

[9] Divate, M., Bawkar, S., Chakole, R. and Charde, M. SELF NANO-EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM: A REVIEW, *Journal of Advanced Scientific Research*, 12(03 Suppl 2), pp. 1-12. 2021. doi: 10.55218/JASR.s2202112301.

[10] Kazi, M., Al-Swairi, M., Ahmad, A., Raish, M., Alanazi, F. K., Badran, M. M., … Hussain, M. D. Evaluation of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems (SNEDDS) for Poorly Water-Soluble Talinolol: Preparation, in vitro and in vivo Assessment. *Frontiers in Pharmacology:* 10. 2019. doi:10.3389/fphar.2019.00459 .

[11] Sulkhan, A. A. R., Artanti, A. N., Ermawati, D. E., & Prihapsara, F. Optimization of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) of Annona muricata L. leaves chloroform extract using VCO (Virgin Coconut Oil) as an oil phase. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering, 578. 2019.* doi:10.1088/1757-899x/578/1/012046.

[12] Baloch, Jeand et al. Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) for Improved Oral Bioavailability of Chlorpromazine: In Vitro and In Vivo Evaluation. *Medicina*. 55(5) 210. 2019, doi:10.3390/medicina55050210.

[13] Mohsin, K., Alamri, R., Ahmad, A., Raish, M., Alanazi, F. K., and Hussain, M. D. (2016). Development of self-nanoemulsifying drug delivery systems for the enhancement of solubility and oral bioavailability of fenofibrate, a poorly water-soluble drug. Int. J. Nanomed. 11, 2829–2838. doi: 10.2147/IJN.S10418.

[14] Venkatesh, M., & Mallesh, K. Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (Snedds) For Oral Delivery Of Atorvastatin- Formulation And Bioavailability Studies. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, *3*(3), 131-140. 2013. https://doi.org/10.22270/jddt.v3i3.517.

[15] Gershanik, T., and Benita, S. Self-dispersing lipid formulations for improving oral absorption of lipophilic drugs. *Eur. J. Pharm. Biopharm*. 50, 179–188. 2000 doi: 10.1016/s0939-6411(00)00089-8.

[16] Mohd Izham, M. N., Hussin, Y., Aziz, M. N. M., Yeap, S. K., Rahman, H. S., Masarudin, M. J., Mohamad, N. E., Abdullah, R., & Alitheen, N. B. Preparation and Characterization of Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System Loaded with Citraland Its Antiproliferative Effect on Colorectal Cells In Vitro. *Nanomaterials*, *9*(7), 2019. https://doi.org/10.3390/nano9071028.