

Formulasi *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Asam Mefenamat menggunakan VCO dengan Kombinasi Surfaktan Tween dan Span

Muhamad Handoyo Sahumena^{1*}, Suryani², Neni Rahmadani³

^{1,2,3} Jurusan Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Halu Oleo,
Jl. HEA Mokodompit, Kampus Hijau Bumi Tridharma Anduonohu Kendari 93232, Indonesia

* Penulis Korespondensi. Email: handoyosahumena@gmail.com

ABSTRAK

Asam mefenamat adalah obat golongan anti-inflamasi non steroid (NSAID) yang mempunyai efek analgesik, anti-inflamasi, dan antipiretik yang bekerja dengan menghambat sintesa prostaglandin sebagai mediator inflamasi. Asam mefenamat memiliki kelarutan obat yang rendah dan proses disolusi yang lambat didalam tubuh sehingga sangat mempengaruhi kecepatan absorpsinya dan ketersediaan hayati obat. Dalam penelitian ini dilakukan formulasi nanoemulsi asam mefenamat melalui sistem penghantaran *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS). Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui rasio komposisi surfaktan dan kosurfaktan pada formula optimum SNEDDS asam mefenamat dengan VCO sebagai fase minyak. Formula SNEDDS diperoleh melalui metode pencampuran surfaktan tween 80 dan span 80, kosurfaktan PEG 400 dan VCO sebagai fase minyak. Karakterisasi penentuan formula optimum yakni pembentukan emulsi, transmitansi dan waktu emulsifikasi. Komposisi formula optimum SNEDDS asam mefenamat adalah 1 mL VCO; 1 mL PEG 400; 6 mL tween 80; 1 mL span 80. Formula optimum menunjukkan hasil emulsi yang jernih, dengan nilai transmitansi sebesar 89,04% dan waktu emulsifikasi dibawah 1 menit. Dalam penelitian ini menghasilkan formula optimum SNEDDS yang telah memenuhi kriteria berdasarkan parameter ukuran droplet yaitu sebesar 153,5 nm, nilai zeta potensial sebesar 8,2 mV serta menunjukkan kestabilan yang baik .

Kata Kunci:

Asam mefenamat, Nanoemulsi, SNEDDS, VCO

Diterima:
8-07-2019

Disetujui:
5-08-2019

Online:
6-09-2019

ABSTRACT

Mefenamic acid is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) which has analgesic, anti-inflammatory and antipyretic effects. Mefenamic acid works by inhibiting prostaglandin synthesis as an inflammatory mediator. Mefenamic acid has low drug solubility and a long process of dissolution in the body which greatly affects the speed of absorption and bioavailability of the drug. In this study, mefenamic acid nanoemulsion formulation was carried out through a Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) delivery system. SNEDDS is a drug delivery method through isotropic oil extraction, surfactants, cosurfactants and drug that form oil in water (m/a) emulsions which when in contact with the water phase in the digestive tract will form a nanoemulsion that occurs spontaneously so that the drug dissolves with a particle size small so as to increase the effective surface area for absorption. The purpose of the study was to determine the ratio of surfactant and cosurfactant composition to the optimum formula of SNEDDS of mefenamic acid with VCO as an oil phase. The SNEDDS formula was obtained by mixing the surfactants tween 80 and span 80, cosurfactant PEG 400 and VCO as the oil phase using the characterization of determining the optimum formula, namely emulsion formation, transmittance and emulsification time. The composition of the optimum formula of SNEDDS of mefenamic acid is 1 mL VCO; 1 mL PEG 400; 6 mL tween 80; 1 mL span 80. Optimum formula showed clear emulsion results, with transmittance values of 89,04% and emulsification time under 1 minute. In this study produced the optimum formula SNEDDS the met the criteria based on droplet size parameters of 153,5 nm, potential zeta value of 8,2 mV and showed good stability.

Keywords:

Mefenamic acid, Nanoemulsion, SNEDDS, VCO

Received:
2019-07-8**Accepted:**
2019-08-5**Online:**
2019-09-6**1. Pendahuluan**

Asam mefenamat adalah obat golongan anti-inflamasi non steroid (AINS) yang mempunyai efek analgesik, anti-inflamasi, dan antipiretik [1]. Obat ini digunakan untuk nyeri ringan sampai sedang termasuk sakit kepala, sakit gigi, nyeri pasca operasi dan pasca melahirkan, dismenore, osteoarthritis. Asam mefenamat bekerja dengan cara menghambat enzim siklooxygenase, yaitu suatu enzim yang berperan dalam pembentukan prostaglandin [2].

Dalam sistem BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) termasuk dalam kelas kedua yakni memiliki permeabilitas yang tinggi namun memiliki kelarutan rendah. Rendahnya laju disolusi asam mefenamat tersebut disebabkan karena asam mefenamat sukar larut air dan sulitnya pembasahan partikel-partikel asam mefenamat [3]. Rendahnya kelarutan obat akan membatasi kecepatan disolusi sehingga mempengaruhi kecepatan absorpsi dan ketersediaan hayati obat [4]. Salah satu solusi yang dapat digunakan untuk mengatasi hal tersebut adalah dengan formulasi nanoemulsi.

Nanoemulsi merupakan pengembangan dari sistem emulsi konvensional yang dapat mencegah terjadinya *creamer*, flokulasi, koalesens, dan sedimentasi, serta meningkatkan bioavailabilitas obat-obat yang sukar larut dalam air [5]. Formula dalam bentuk nanoemulsi menjadi pilihan karena nanoemulsi stabil secara kinetika serta memiliki ukuran droplet kecil berkisar antara 20-500 nm dan mengandung dispersi yang sangat halus sehingga akan dapat meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas obat [6]. Nanoemulsi dapat diformulasikan melalui sistem penghantaran *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS).

SNEDDS merupakan metode penghantaran obat melalui pembuatan campuran isotropik minyak, surfaktan, kosurfaktan, dan obat yang secara spontan membentuk nanoemulsi minyak dalam air melalui agitasi ringan ketika mengalami kontak dengan fase air dalam saluran cerna dan menghasilkan tetesan yang berukuran nanometer [7]. Metode SNEDDS lebih dipilih karena kemampuannya dalam membentuk tetesan dengan ukuran nanometer sehingga akan meningkatkan kelarutan obat-obatan yang tidak larut dalam air dan stabilitas fisik dapat ditingkatkan. Selanjutnya, permeasi usus dapat ditingkatkan untuk membantu bioavailabilitas yang lebih tinggi [8, 9]. Selain itu SNEDDS juga lebih stabil secara biologis dan kimia dengan tanpa adanya air serta volumenya lebih kecil sehingga memudahkan pengaturan bentuk sediaan yakni dengan menggunakan *hard* atau *soft gelatin capsule* [10].

Dalam penelitian ini, akan dikembangkan formula nanoemulsi minyak dalam air (m/a) asam mefenamat dengan metode SNEDDS menggunakan VCO sebagai fase minyak, surfaktan dan ko-surfaktan. VCO banyak dipilih sebagai fase minyak dalam formulasi nanoemulsi karena VCO mengandung asam lemak rantai sedang sehingga lebih mudah diemulsikan dan dapat menghasilkan sediaan dengan ukuran nanometer. Selain itu VCO juga aman untuk dikonsumsi secara oral dan memiliki kapasitas pelarutan yang baik [11].

2. Metode

2.1. Bahan

Asam mefenamat, VCO, tween 80 (Brataco), tween 20 (Brataco), span 80 (Brataco), PEG 400 (Brataco), propilen glikol (Brataco), natrium klorida (Merck), Asam Klorida (Merck), kalium hydrogen fosfat (Merck), Natrium Hidroksida (Merk) dan akuades.

2.2 Formulasi SNEDDS Asam Mefenamat

Penentuan komposisi formula diawali dengan merancang rasio komposisi formula antara zat aktif, minyak, surfaktan dan kosurfaktan seperti pada Tabel 1. Campuran dihomogenkan dengan *vortex* selama 5 menit dilanjutkan dengan sonikasi selama 30 menit serta pengkondisian dalam *waterbatch* pada suhu 40°C selama 10 menit. Campuran dibiarkan selama 24 jam dan diamati stabilitas fisik secara visual pada suhu kamar.

Tabel 1. Formula SNEDDS Asam Mefenamat

Asam Mefenamat (mg)	VCO (mL)	Surfaktan (Tween : Span) (mL)	Kosurfaktan (mL)
150	1	1:1	1
150	1	2:1	1
150	1	3:1	1
150	1	4:1	1
150	1	5:1	1
150	1	6:1	1
150	1	7:1	1
150	1	8:1	1

2.3 Pembuatan Emulsi

Sebanyak 100 µL formula SNEDDS dimasukkan dalam 50 mL akuades lalu diaduk menggunakan *stirer* selama 30 detik.

2.4 Uji Transmittansi

Pengamatan kejernihan/transmittansi emulsi dilakukan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 650 nm dengan akuades sebagai blanko.

2.5 Waktu Emulsifikasi

Pengamatan waktu emulsifikasi dilakukan menggunakan alat uji disolusi tipe II (tipe dayung). 500 mL cairan lambung buatan (*artificial gastric fluid*, AGF) pH 1,2 dikondisikan pada alat disolusi dengan kecepatan putaran 100 rpm pada temperatur $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$. 1 mL SNEDDS asam mefenamat dimasukkan ke dalam medium disolusi. Dilakukan pengamatan terhadap waktu yang diperlukan sejak penetesan SNEDDS asam mefenamat hingga terbentuk emulsi yang homogen.

2.6 Karakteristik Ukuran dan Distribusi Ukuran serta Zeta Potensial Formula Optimal SNEDDS

Sebanyak 100 μL formula SNEDDS, dimasukkan dalam labu takar 50 mL, ditambahkan cairan lambung buatan hingga tanda tera, kemudin diukur ukuran droplet dan zeta potensial.

2.7 Pengamatan Stabilitas Nanoemulsi Asam Mefenamat Formula Optimal SNEDDS

Sebanyak 100 μL formula SNEDDS, dimasukkan dalam labu takar 50 mL, ditambahkan cairan lambung buatan hingga tanda tera, lalu dihomogenkan dengan bantuan *stirrer* selama 30 detik. Media dihangatkan dan dijaga tetap berada pada suhu $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ 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 pembandingan pengamatan.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Formulasi SNEDDS Asam Mefenamat

Formula SNEDDS asam mefenamat menggunakan rasio komposisi surfaktan dan kosurfaktan yang berbeda dengan tujuan untuk melihat rasio komposisi yang tepat yang dapat menghasilkan sediaan SENDDS dengan ukuran partikel yang kecil dan stabil [12]. Formula SNEDDS pada penelitian ini menggunakan asam mefenamat menggunakan *Virgin Coconut Oil* (VCO) sebagai fase minyak, kombinasi tween dan span sebagai surfaktan serta PEG 400 dan propilen glikol (PG) sebagai kosurfaktan. Keberhasilan formula dilihat berdasarkan ada tidaknya pemisahan fase yang terjadi pada setiap formula. Hasil formulasi SNEDDS dapat dilihat pada Tabel 2. Dalam penelitian ini diketahui bahwa formula dengan kombinasi surfaktan tween 80 dan span 80 lebih baik dibandingkan dengan kombinasi surfaktan tween 20 dan span 80 yang dilihat berdasarkan terjadinya pemisahan pada SNEDDS. Dalam sistem emulsi, surfaktan tween 80 dan span 80 menyelimuti fase minyak.. Adanya rantai polioksietilen dari tween 80 serta cincin span 80 menjadi kedua surfaktan ini dapat menjadi halangan sterik untuk bergabungnya droplet-droplet [13].

Tabel 2. Hasil penentuan rasio komposisi formula SNEDDS asam mefenamat

Formula	Asam mefenamat (mg)	VCO (mL)	Surfaktan		Kosurfaktan		Pengamatan
			Tween 80:Span 80 (mL)	Tween 20:Span 80 (mL)	PEG 400 (mL)	PG (mL)	
F ₁	150	1	1:1	-	1	-	Terpisah
F ₂	150	1	2:1	-	1	-	Terpisah
F ₃	150	1	3:1	-	1	-	Tidak terpisah*
F ₄	150	1	4:1	-	1	-	Tidak terpisah*
F ₅	150	1	5:1	-	1	-	Tidak terpisah*
F ₆	150	1	6:1	-	1	-	Tidak terpisah*
F ₇	150	1	7:1	-	1	-	Tidak terpisah*
F ₈	150	1	8:1	-	1	-	Tidak terpisah*
F ₉	150	1	1:1	-	-	1	Terpisah
F ₁₀	150	1	2:1	-	-	1	Terpisah
F ₁₁	150	1	3:1	-	-	1	Terpisah
F ₁₂	150	1	4:1	-	-	1	Terpisah
F ₁₃	150	1	5:1	-	-	1	Tidak terpisah*
F ₁₄	150	1	6:1	-	-	1	Tidak terpisah*
F ₁₅	150	1	7:1	-	-	1	Tidak terpisah*
F ₁₆	150	1	8:1	-	-	1	Tidak terpisah*
F ₁₇	150	1	-	1:1	1	-	Terpisah
F ₁₈	150	1	-	2:1	1	-	Terpisah
F ₁₉	150	1	-	3:1	1	-	Terpisah
F ₂₀	150	1	-	4:1	1	-	Terpisah
F ₂₁	150	1	-	5:1	1	-	Terpisah
F ₂₂	150	1	-	6:1	1	-	Terpisah
F ₂₃	150	1	-	7:1	1	-	Terpisah
F ₂₄	150	1	-	8:1	1	-	Terpisah
F ₂₅	150	1	-	1:1	-	1	Terpisah
F ₂₆	150	1	-	2:1	-	1	Terpisah
F ₂₇	150	1	-	3:1	-	1	Terpisah
F ₂₈	150	1	-	4:1	-	1	Terpisah
F ₂₉	150	1	-	5:1	-	1	Terpisah
F ₃₀	150	1	-	6:1	-	1	Terpisah
F ₃₁	150	1	-	7:1	-	1	Terpisah
F ₃₂	150	1	-	8:1	-	1	Terpisah

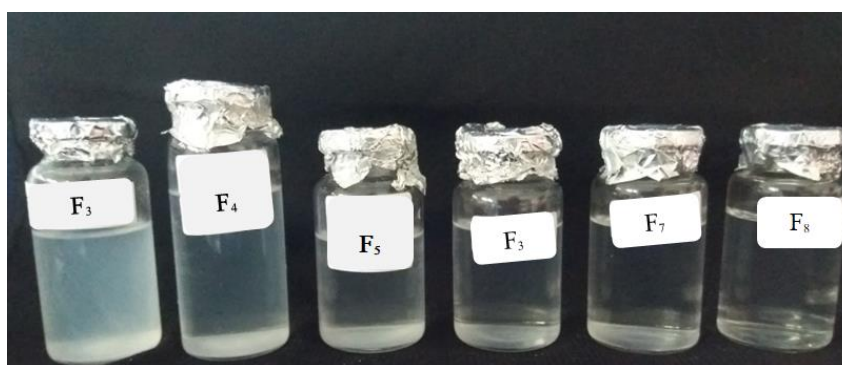
Terdapat dua mekanisme pembentukan nanoemulsi oleh surfaktan yaitu dengan menurunkan tegangan permukaan salah satu zat cair dan mencegah penggabungan droplet-droplet zat cair lainnya. Zat cair dengan tegangan permukaan lebih kecil akan cepat menyebar dan menjadi fase kontinyu. Pada saat yang sama, molekul surfaktan akan mengumpul di batas antar muka cairan untuk mencegah penggabungan kembali fase terdispersi. Surfaktan nonionik membantu meningkatkan stabilitas emulsi dengan membentuk lapisan antar muka yang memiliki elastisitas cukup tinggi sehingga memungkinkan tidak terjadinya penggabungan droplet-droplet sebagai akibat tumbukan antar droplet [14].

Penambahan kosurfaktan dalam formulasi emulsi dapat meningkatkan dispersi dan kelarutan obat. Kosurfaktan membantu menghubungkan molekul surfaktan, yang memfasilitasi terbentuknya tegangan antarmuka yang semakin mampat [15]. Dalam penelitian ini, kosurfaktan yang digunakan adalah propilen glikol dan PEG 400. Keduanya menunjukkan kestabilan yang baik dalam formula SNEDDS yang ditandai dengan tidak terpisahnya campuran minyak, surfaktan dan kosurfaktan. Propilen glikol merupakan jenis kosurfaktan nonionik yang banyak digunakan sebagai agen pembasah (*wetting agent*) dan *dispersant* [16].

3.2. Karakterisasi Penentuan Formula Optimum SNEDDS

Pengamatan Emulsi SNEDDS

Berdasarkan hasil pengamatan yang diperoleh formula terpilih dengan komposisi VCO, surfaktan tween 80 dan span 80 serta kosurfaktan PEG 400 terdapat 4 formula yang jernih, yaitu formula F₅, F₆, F₇ dan F₈, sedangkan formula F₃ dan F₄ terlihat keruh. Hal ini disebabkan karena semakin tinggi konsentrasi surfaktan yang digunakan maka akan semakin jernih emulsi yang dihasilkan. Pengamatan visual emulsi yang terbentuk dari keenam formula ditampilkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Pembentukan nanoemulsi dari formula terpilih

Uji Transmittansi

Uji transmittansi pada SNEDDS dilakukan untuk lebih memastikan tingkat kejernihan emulsi yang terbentuk. Semakin jernih atau transmittans semakin mendekati transmittan air suling (100%) maka diperkirakan tetesan emulsi telah mencapai ukuran nanometer. Hasil pengukuran % transmittans dapat dilihat pada Tabel 3.

Ukuran fase terdispersi sangat mempengaruhi penampakan nanoemulsi. Bila sistem nanoemulsi memiliki ukuran globul sangat kecil dilewati cahaya, maka berkas cahaya akan diteruskan sehingga warna larutan terlihat transparan dan transmittan yang dihasilkan semakin besar. Akuades digunakan sebagai pembanding karena tidak memiliki partikel yang menahan transmisi cahaya sehingga akan meneruskan cahaya yang melewatinya tanpa adanya efek penghamburan cahaya sehingga mempunyai nilai transmittan 100% [17].

Tabel 3. Hasil pengukuran % transmitan

Formula	Transmitan	Penampakan
F ₃	85,67 %	Keruh
F ₄	86,53 %	Keruh
F ₅	86,71 %	Jernih
F ₆ *	89,04 %	Jernih
F ₇	89,06 %	Jernih
F ₈	87,75 %	Jernih

*Formula terpilih

Dalam pemilihan formula SNEDDS asam mefenamat ini ditinjau dari besarnya nilai % transmitansi yang dihasilkan maka formula F₆ dan F₇ menghasilkan nilai transmitansi yang lebih besar dan tidak jauh berbeda secara signifikan yakni 89,04 % dan 89,06% . Sehingga dalam formulasi ini dipilih formula F₆ karena komposisi surfaktan-kosurfaktan yang digunakan lebih sedikit yaitu sebesar 1:(6:1):1 mL jika dibandingkan dengan F₇. Penggunaan surfaktan dalam formulasi SNEDDS harus seminimal mungkin agar dapat memperkecil resiko terjadinya efek yang tidak diinginkan akibat penggunaan surfaktan yang berlebih.

Perhitungan Waktu Emulsifikasi (Emulsification Time)

Penentuan *emulsification time* dilakukan untuk memperoleh gambaran kemudahan SNEDDS membentuk emulsi saat berada dalam tubuh. Waktu emulsifikasi yang singkat dimediasi oleh kerja surfaktan dan kosurfaktan yang mampu dengan segera membentuk lapisan antarmuka minyak dan air. Kosurfaktan lebih berperan dalam *emulsification time* bukan pada pengecilan ukuran tetesan. Kosurfaktan akan terselip dan membentuk ruang kosong di antara surfaktan sehingga strukturnya lebih membengkak tetapi memiliki fluiditas yang tinggi dan mampu membentuk nanoemulsi lebih cepat [17]. Hasil penentuan waktu emulsifikasi dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Hasil pengukuran waktu emulsifikasi

Formula	Penampakan	Transmitan	Waktu Emulsifikasi (detik)	
			AGF	AIF
F ₃	Keruh	85,67 %	33	58
F ₄	Keruh	86,53 %	48	55
F ₅	Jernih	86,71 %	57	63
F ₆ *	Jernih	89,04 %	48	58
F ₇	Jernih	89,06 %	57	56
F ₈	Jernih	87,75 %	57	54

* Formula terpilih

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 [18]. Berdasarkan hasil uji karakterisasi formula SNEDDS yang telah dilakukan maka formula F₆ terpilih menjadi formula optimum SNEDDS asam mefenamat yang menghasilkan emulsi yang jernih dengan nilai transmitansi yaitu 89,04% dengan waktu emulsifikasi 48 detik pada media AGF dan 58 detik pada media AIF.

3.2. Karakteristik Formula Optimum SNEDDS

Penentuan Ukuran Droplet dan Potensial Zeta

Rerata ukuran *droplet* dan Potensial Zeta *droplet* nanoemulsi yang terbentuk dari SNEDDS asam mefenamat disajikan pada Tabel 5. Pengukuran dilakukan terhadap formula optimum (F₆) dan hasil pengukuran diameter nanoemulsi yang terbentuk adalah 153,5 nm, indeks polidispersitas (IP) 0,355 serta potensial zeta 8,2 mV. Indeks Polidispersitas menunjukkan tingkat keseragaman ukuran droplet. Semakin kecil nilai IP (mendekati 0), artinya distribusi ukuran droplet yang makin seragam [19]. Adapun untuk hasil pengukuran diameter nanoemulsi yang diperoleh membuktikan bahwa formula SNEDDS asam mefenamat yang dibuat telah mencapai target yang diinginkan yaitu 153,5 nm nanoemulsi yang terbentuk berada pada rentang 20-500 nm dengan distribusi ukuran diameter *droplet* yang relatif homogen dan cukup stabil [19].

Tabel 5. Ukuran droplet, Indeks polidispersitas, dan Potensial zeta formula optimum

Formula	Ukuran Droplet (nm)	Indeks Polidispersitas	Potensial Zeta (mV)
F ₆	153,5	0,355	8,2

Pengamatan Stabilitas Nanoemulsi

Hasil pengamatan stabilitas yang dilakukan secara visual menunjukkan bahwa nanoemulsi asam mefenamat tetap stabil hingga jam ke 4 dapat dilihat pada Gambar 2. Pengamatan dilakukan selama 4 jam pada suhu 25°C dan 37±0,5 °C, merujuk pada waktu transit obat dalam lambung sekitar 2-4 jam [19]. Jadi, formula optimum yang dihasilkan stabil pada suhu ruang 25°C dan stabil pada suhu tubuh 37±0,5°C. Hasil pengujian menunjukkan kestabilan yang diamati secara visual dengan tidak terbentuknya gumpalan atau endapan pada nanoemulsi setelah penyimpanan selama 4 jam. Hasil pengamatan stabilitas nanoemulsi asam mefenamat ditampilkan dalam Gambar 2.



Gambar 2. Hasil uji stabilitas formula optimum SNEDDS (a) suhu 37±0,5°C (b) suhu 25°C.

4. Kesimpulan

Penggunaan komposisi VCO, tween 80, span 80 dan PEG 400 dalam formulasi SNEDDS asam mefenamat dapat menghasilkan formula optimum (F₆) dengan rasio komposisi yaitu 1 mL VCO, 6 mL tween 80, 1 mL span 80 dan 1 mL PEG 400.

Karakteristik SNEDDS asam mefenamat dari formula optimum (F₆) SNEDDS menghasilkan ukuran partikel sebesar 153,5 nm dengan nilai zeta potensial sebesar 8,2 mV serta menghasilkan nanoemulsi yang stabil selama 4 jam pengamatan dalam media air suling, AGF dan AIF pada suhu 25°C dan 37°C

Ucapan Terima Kasih

Terimakasih kepada Universitas Halu Oleo, terkhusus pada Fakultas Farmasi yang telah banyak membantu peneliti dalam penyelesaian Penelitian ini.

Referensi

- [1] Reynold, J.E.F., 1982, *Martindale The Extra Pharmacopeia, 28 th ed*, London : The Pharmaceutical Press
- [2] Wilmana, P.F., 1995, *Farmakologi dan Terapi Edisi V*, Jakarta: Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- [3] Sriamornsak, P., Sontaya, L., Suchada, P., Punyanutch, M., Zongkang, H., 2015, A New Self-Emulsifying Formulation Of Mefenamic Acid With Enhanced Drug Dissolution, *Asian Journal Of Pharmaceutical Sciences*, **10(2)** : 121-127
- [4] Rao, P. V., and Nagabhushanam, V. M., 2011, Enhancement of Dissolution Profile of Mefenamic Acid by Solid Dispersion Technique, *International Journal of Research In Pharmacy And Chemistry*, **1 (4)** : 1127-1134.
- [5] Ghosh P.K., Majithiya, R.J., Umrethia, M. L. dan Murthy, R. S. R. 2006, Design and development of microemulsion drug delivery system of acyclovir for improvement of oral bioavailability, *AAPS Pharm Sci Tech*, **7(3)**:172-177.
- [6] Porras, M., Soran, C., Gonzales, C., Martinez, A., Guinart, A., Gutierrez, J.M., 2004, Studies Of Formation of W/O Nano-Emulsions, *Colloid Surf A*, **2(49)** : 115-118
- [7] Patel, J., Kevin, G., Patel, A., Raval, M., & Sheth, N., 2011, Design and Development of a Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System for Telmisartan for Oral Drug Delivery, *Int. J. Pharm. Investig.*, **1 (2)** : 112-118
- [8] Rane, S. S. and Anderson, B. D., 2008, What Determines Drug Solubility in Lipid Vehicles: Is it Predictable, *Advanced Drug Delivery Reviews*, **60** : 638
- [9] Wasan, E. K., Bartlett, K., Gershkovich, P., Sivak, O., Banno, B., Wong, Z., Gagnon, J., Gates, B., Leon, C. G. and Wasan, K. M., 2009, Development and Characterization of Oral Lipid-based Amphotericin B Formulations with Enhanced Drug Solubility, *International Journal of Pharmaceutics*, **37(2)**: 76-84.

- [10] Gupta, P.K., Pandit, J.K., Kumar, A., Swaroop, P., Gupta, S., 2010, *Pharmaceutical Nanotechnology Novel Nanoemulsion-High Energy Emulsification Preparation, Evaluation, and Application*. The Pharma Research.
- [11] Yuliani, S.H., Medaliana, H., Stephanie, Bety, P., and Enade P.I., 2016, Perbandingan Stabilitas Fisis Sediaan Nanoemulsi Minyak Biji Delima Dengan Fase Minyak Long-Chain Triglyceride Dan Medium-Chain Triglyceride, *Traditional Medicine Journal*, **21(2)** : 94
- [12] Date, A.A. dan Nagarsenker, M.S. 2007, Design and evaluation of self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) for cefpodoxime proxetil, *Int. J. Pharm.*, **329(1-2)**:166-172.
- [13] Kim, Cheng-ju, 2005, *Advanced Pharmaceutics : Physicochemical Principles*, CRC Press LLC, Florida : 214-235.
- [14] Danov, K.D. 2001, On the Viscosity of Dilute Emulsions, *J. Colloid Interface Sci.*, **235(1)**:144-149.
- [15] Chen, M.L. 2008, Lipid excipients and delivery systems for pharmaceutical development: a regulatory perspective, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **60(6)**:768-777
- [16] Rowe, R.C., Sheskey, P.J., and Quinn, M.E., 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th edition, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association 2009, Washington D.C. : 580-584.
- [17] Wahyuningsih, I., Widyasari, P., 2015, Optimasi Perbandingan Tween 80 Dan Polietilenglikol 400 Pada Formula Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Minyak Biji Jinten Hitam, *PHARMACY*, **12 (2)** : 223-241
- [18] Makadia, Ms. Hiral A., Bhatt, Ms. Ami Y., Parmar, Mr. Ramesh B., Paun, Ms., 2013, Self-nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS): Future Aspect, *Asian J. Pharm. Res.*, **3 (1)** : 21-27.
- [19] Date, A.A., Desai, N., Dixit, R. dan Nagarsenker, M. 2010., Self-nanoemulsifying drug delivery systems: Formulation insights, applications and advances, *Nanomed.*, **5(10)**:1595-1616