



9 772686 250000  
e-ISSN : 2686-2506

## Formulasi dan Uji Karakteristik SNEDDS Asiklovir

Nanda Dwi Akbar<sup>1</sup>, Akhmad Kharis Nugroho<sup>2\*</sup>, Sudibyo Martono<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Magister Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada Sekip Utara, 55281, Yogyakarta, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Farmasetika, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Sekip Utara, 55281, Yogyakarta, Indonesia

<sup>3</sup>Departemen Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Sekip Utara, 55281, Yogyakarta, Indonesia

\*E-mail: a.k.nugroho@ugm.ac.id

(Submit 30/09 /2021, Revisi 22/10/2021, Diterima 26/11 /2021, Terbit 10/12 /2021)

### Abstrak

Asiklovir termasuk ke dalam *biopharmaceuticals classification system* (BCS) kelas III. Obat yang tergolong ke dalam BCS kelas III memiliki kelarutan tinggi dan permeabilitas rendah. SNEDDS terbukti dapat meningkatkan kelarutan, disolusi dan permeabilitas obat. Tujuan penelitian ini adalah mengembangkan formulasi SNEDDS asiklovir yang berpotensi untuk peningkatan perrmeabilitas asiklovir. Asam oleat, chremophor RH 40 dan transcutol masing-masing dipilih sebagai minyak, surfaktan dan ko-surfaktan. Sebelum dilakukan pembuatan formulasi SNEDDS asiklovir, dilakukan uji kelarutan asiklovir dalam transcutol HP dan optimasi basis SNEDDS tanpa asiklovir. Uji karakteristik SNEDDS asiklovir meliputi waktu emulsifikasi, visual, ukuran droplet dan indeks polidispersitas. Formulasi SNEDDS dengan perbandingan asam oleat-S<sub>mix</sub> = 1:9 dan perbandingan chremophor RH 40-transcutol HP = 3:1 menghasilkan nanoemulsi dengan visual transparan dengan waktu emulsifikasi, ukuran partikel dan indeks polidispersitas rata-rata masing-masing sebesar  $12,667 \pm 0,577$  detik,  $14,803 \pm 4,07$  nm dan  $0,310 \pm 0,104$ . Formula SNEDDS asiklovir dengan perbandingan asam oleat-S<sub>mix</sub> = 1:9 dan perbandingan chremophor RH 40-transcutol HP = 3:1 merupakan formulasi SNEDDS asiklovir terbaik yang memenuhi persyaratan visual, waktu emulsifikasi, ukuran partikel dan indeks polidispersitas.

**Kata kunci:** asiklovir, formulasi, karakteristik, SNEDDS

### Pendahuluan

Asiklovir merupakan antivirus yang digunakan untuk pengobatan virus herpes simplex tipe I/II dan varicella zoster. Asiklovir termasuk ke dalam *biopharmaceuticals classification system* (BCS) kelas III<sup>(1)</sup>. Obat yang tergolong ke dalam BCS kelas III memiliki kelarutan tinggi, namun memiliki permeabilitas yang rendah<sup>(2)</sup>. Asiklovir memiliki nilai log P (oktanol-air) sebesar -1,56<sup>(3)</sup>. SNEDDS (*self-nanoemulsifying drug delivery system*) merupakan salah satu cara untuk meningkatkan permeabilitas obat. SNEDDS merupakan campuran isotropik yang terdiri dari obat, surfaktan, ko-surfaktan dan minyak.

Beberapa penelitian telah membuktikan SNEDDS terbukti dapat meningkatkan kelarutan, disolusi dan permeabilitas obat<sup>(4)(5)(6)(7)(8)</sup>. Cairan dan motilitas lambung membantu SNEDDS menjadi nanoemulsi tipe minyak dalam air (M/O)<sup>(9)</sup>. Nanoemulsi biasanya memiliki ukuran droplet berkisar 20-200 nm<sup>(10)</sup>. Formulasi SNEDDS dapat meningkatkan absorpsi dan permeasi obat dengan membentuk droplet yang berukuran kurang dari 200 nm<sup>(9)</sup>. Tujuan penelitian ini yaitu mengembangkan formulasi SNEDDS asiklovir yang berpotensi untuk peningkatan perrmeabilitas asiklovir. Penelitian ini merupakan pengembangan dari penelitian sebelumnya tentang optimasi formulasi SMEDDS yang mengandung asiklovir, asam oleat, tween 80 dan transcutol HP<sup>(9)</sup>.

## Metode

### Alat

Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini meliputi *particle size analyzer* (Malvern, United Kingdom), *magnetic stirrer* (IKA C-MAG HS7, Malaysia), sonikator (Selecta, Francis), spektrofotometer UV-Vis (Genesys, United States), timbangan neraca analitik (Mettler Toledo, Switzerland), pH meter (Hanna, Romania) dan *waterbath* (Selecta, Francis).

### Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi asiklovir (PT.Pharos), asam oleat (Brataco), chremophor RH 40 (BASF), NaCl (Universitas Gadjah Mada), KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (Universitas Gadjah Mada), Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>.2H<sub>2</sub>O (Universitas Gadjah Mada), KCl (Universitas Gadjah Mada), HCl 1 N (Universitas Gadjah Mada), transcutol HP (PT.Pharos), akuades (Genera Labora) dan *water for injection* (Genera Labora).

### Prosedur

#### 1. Pembuatan Buffer Posfat pH 7,4

Pembuatan buffer posfat pH 7,4 dilakukan dengan menimbang ± 8 g NaCl, 245 mg KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1,44 g Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>.2H<sub>2</sub>O dan 200 mg KCl, kemudian dilarutkan akuades hingga 800 mL. Nilai pH larutan yang terlalu basa diadjust dengan HCl 1 N, kemudian diukur dengan pH meter (Hanna, Romania).

#### 2. Uji Kelarutan Asiklovir dalam Transcutol HP

Sebanyak 3 vial masing-masing dimasukkan ± 2 g transcutol HP. Asiklovir ditimbang ± 30 mg dan dimasukkan ke dalam vial. Campuran diaduk dengan *stirrer* pada kecepatan 300 rpm selama 10 menit. Campuran disonikasi selama 15 menit<sup>(11)</sup>. Setiap vial didiamkan masing-masing selama 22, 23 dan 24 jam. Campuran disentrifugasi pada kecepatan 4000 rpm selama 10 menit. Sebanyak 30 µL supernatan dipipet ke dalam labu ukur 10 mL dan diencerkan dengan dapar posfat pH 7,4 hingga 10 mL. Absorban diukur dengan spektrofotometer (Genesys, United States) pada λ = 250 nm terhadap blanko..

### 3. Optimasi Basis SNEDDS

Perbandingan asam oleat dan  $S_{mix}$  (campuran chremophor RH 40 dan transcutol HP) adalah 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2 dan 1:1. Perbandingan chremophor RH 40 dan transcutol HP adalah 3:1. Asam oleat, chremophor RH 40 dan transcutol HP ditimbang kurang lebih sesuai dengan jumlah yang ditentukan dan dicampur dalam satu vial. Campuran dipanaskan pada suhu 40°C selama 10 menit. Campuran diaduk dengan *stirrer* pada kecepatan 300 rpm selama 10 menit. Campuran disonikasi selama 10 menit. Visual basis SNEDDS diamati pada kondisi awal dan setelah 24 jam. Basis SNEDDS yang telah disimpan selama 24 jam, kemudian diemulsifikasi dengan *water for injection* dan dilakukan pengukuran ukuran droplet menggunakan *particle size analyzer*.

### 4. Pembuatan SNEDDS Asiklovir

Asam oleat, chremophor RH 40 dan transcutol HP ditimbang kurang lebih sesuai dengan jumlah yang ditentukan dan dicampur dalam satu vial. Campuran dipanaskan pada suhu 40°C selama 10 menit. Campuran dihomogenkan dengan *stirrer* pada kecepatan 300 rpm selama 10 menit dan disonikasi selama 10 menit. Asiklovir ditimbang akurat 10,0 mg dan ditambahkan ke dalam basis SNEDDS dan diaduk dengan *stirrer* pada kecepatan 300 rpm selama 10 menit. Campuran disonikasi selama 30 menit.

## 4. Evaluasi

### a. Waktu Emulsifikasi dan Visual

Sebanyak 100  $\mu$ L SNEDDS dipipet ke dalam *beaker glass* berisi 10 mL *water for injection* pada suhu 37°C. Campuran diaduk dengan *stirrer* pada kecepatan 100 rpm. Waktu emulsifikasi dihitung ketika SNEDDS kontak dengan *water for injection* hingga teremulsifikasi seluruhnya. Visual setiap formulasi SNEDDS teremulsifikasi diamati.

### b. Pengukuran Ukuran Droplet

Pengukuran ukuran droplet dilakukan pada SNEDDS yang sudah teremulsifikasi seluruhnya oleh *water for injection*. Campuran diletakkan dalam kuvet gelas dan dimasukkan ke dalam *particle size analyzer*. Pengukuran ukuran partikel dilakukan pada suhu 25°C dan sudut 90°<sup>(12)</sup>. Pembacaan dilakukan sebanyak 3 kali.

### c. Pengukuran Indeks Polidispersitas

Pengukuran indeks polidispersitas dilakukan pada SNEDDS yang sudah teremulsifikasi seluruhnya oleh *water for injection*. Campuran diletakkan dalam kuvet gelas dan dimasukkan ke dalam *particle size analyzer*. Pengukuran ukuran partikel dilakukan pada suhu 25°C dan sudut 90°<sup>(12)</sup>. Pembacaan dilakukan sebanyak 3 kali.

## Hasil

### Kelarutan Asiklovir dalam Transcutol HP

Asiklovir memiliki kelarutan dalam transcutol HP sebesar  $2,139 \pm 0,174$  mg/mL.

### Optimasi Basis SNEDDS

Semua formula basis SNEDDS stabil selama penyimpanan 24 jam dengan visual transparan sebelum teremulsifikasi. Formula basis SNEDDS dengan perbandingan asam oleat dan S<sub>mix</sub> yaitu 1:9, 1:8 dan 1:7, memiliki visual transparan dengan ukuran droplet masing-masing sebesar 12,51, 14,61 dan 56,31 nm, sedangkan formulasi basis SNEDDS lainnya mengalami kekeruhan setelah teremulsifikasi dengan ukuran droplet lebih dari 100 nm. Basis SNEDDS untuk asiklovir dipilih dengan perbandingan asam oleat dan S<sub>mix</sub> (chremophor RH 40 dan transcutol HP) adalah 1:9. Visual dan ukuran droplet basis SNEDDS teremulsifikasi tertera pada **Tabel 1**.

### Waktu Emulsifikasi dan Visual

SNEDDS asiklovir memiliki waktu emulsifikasi rata-rata sebesar  $12,667 \pm 0,577$  detik. SNEDDS menghasilkan nanoemulsi dengan visual transparan setelah teremulsifikasi dalam *water for injection*. Visual SNEDDS dan nanoemulsi asiklovir dapat dilihat pada **Gambar 1**.

### Ukuran Droplet

SNEDDS asiklovir memiliki ukuran droplet rata-rata sebesar  $14,803 \pm 4,07$  nm ketika teremulsifikasi dalam *water for injection*. Ukuran droplet SNEDDS asiklovir dapat dilihat pada **Gambar 2**.

### Indeks Polidispersitas

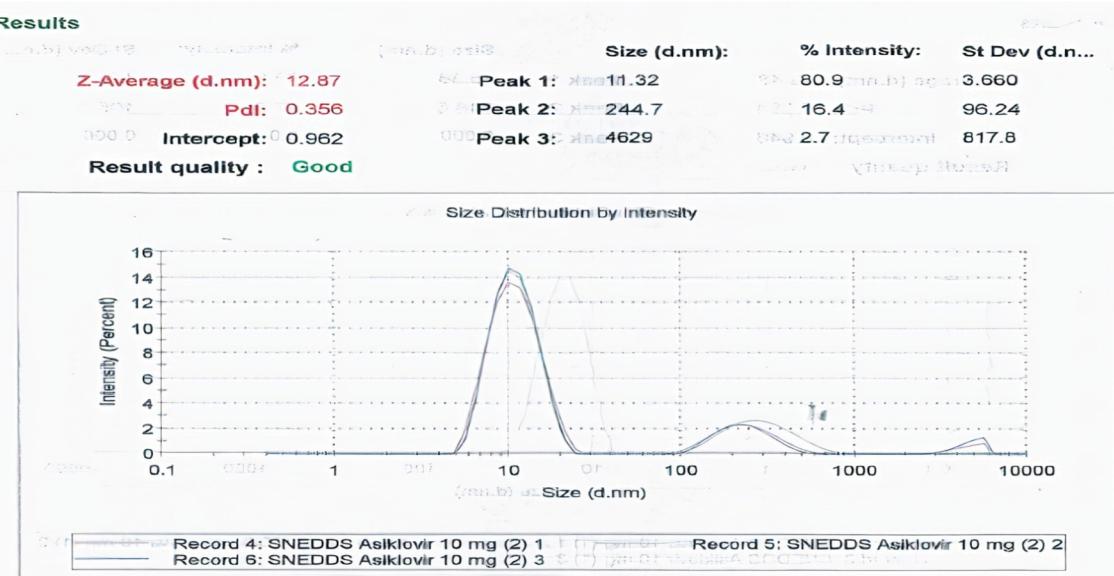
SNEDDS asiklovir memiliki indeks polidispersitas rata-rata sebesar  $0,310 \pm 0,104$ . Indeks polidispersitas SNEDDS asiklovir dapat dilihat pada **Gambar 2**.

**Tabel 1** Visual dan ukuran droplet Basis SNEDDS teremulsifikasi

Formula	Asam Oleat:S <sub>mix</sub>	Chremophor RH 40:Transcutol HP	Visual	Ukuran Droplet (nm)
1	1:9		Transparan dan tidak berwarna	12,51
2	1:8		Transparan dan tidak berwarna	14,61
3	1:7		Transparan dan tidak berwarna	56,31
4	1:6	3:1	Agak keruh berwarna putih	182,4
5	1:5		Agak keruh berwarna putih	249,1
6	1:4		Agak keruh berwarna putih	261,2
7	1:3		Keruh berwarna putih	194,7
8	1:2		Pemisahan	201,5
9	1:1		Pemisahan	176,6



**Gambar 1** Visual SNEDDS (1) dan nanoemulsi asiklovir (2)



**Gambar 2** Ukuran droplet dan indeks polidispersitas SNEDDS asiklovir teremulsifikasi

## Pembahasan

### Uji Kelarutan Asiklovir dalam Transcutol HP

Uji kelarutan dilakukan untuk memprediksi jumlah maksimal asiklovir yang dapat larut dalam transcutol HP. Asiklovir yang dicampurkan ke dalam transcutol HP menghasilkan larutan jenuh karena asiklovir mencapai kelarutan maksimal dalam transcutol HP. Sonikasi dapat menghomogenkan dan meningkatkan jumlah zat terlarut dalam pembawa<sup>(9)</sup>. Sonikator dilakukan untuk memaksimalkan jumlah asiklovir terlarut dalam keadaan maksimal. Sentrifugasi dilakukan untuk memisahkan endapan asiklovir yang tidak terlarut. Panjang gelombang maksimal UV dipilih 250 nm karena larutan asiklovir dalam buffer posfat pH 7,4 menghasilkan absorbansi maksimal pada  $\lambda_{\text{max}}$  250 nm. Berdasarkan literatur sebelumnya, nilai  $\lambda_{\text{max}}$  larutan asiklovir dalam air adalah 252 nm<sup>(20)</sup>. Nilai  $\lambda_{\text{max}}$  larutan asiklovir antara dalam bufer posfat pH 7,4 dan air tidak begitu jauh berbeda.

### Optimasi Basis SNEDDS

Optimasi basis SNEDDS dilakukan untuk mendapatkan basis SNEDDS yang memiliki kriteria berupa visual transparan, ukuran droplet kurang dari 200 nm dan stabil selama penyimpanan. Pemanasan berfungsi untuk menurunkan viskositas campuran sehingga mudah untuk diaduk dengan *stirrer* bersama dengan asiklovir. Sonikasi dapat menghomogenkan dan meningkatkan jumlah zat terlarut dalam pembawa<sup>(14)</sup>. Asiklovir yang dicampur dengan basis SNEDDS dan disonikasi selama 10 menit menyebabkan campuran menjadi homogen. Hasil pengukuran ukuran droplet, 3 formula memiliki visual transparan setelah teremulsifikasi,

stabil selama penyimpanan dan ukuran droplet kurang dari 200 nm yaitu formula SNEDDS dengan perbandingan asam oleat dan  $S_{mix}$  sebesar 1:9, 1:8 dan 1:7. Peningkatan jumlah chremophor RH 40 menunjukkan pengecilan ukuran partikel. Berdasarkan literatur, perbandingan chremophor RH 40 dan transcutol HP dalam formulasi SNEDDS adalah 2:1<sup>(13)</sup>. Asiklovir memiliki nilai log P (oktanol-air) sebesar -1,56 sehingga bersifat hidrofil. Peningkatan rasio chremophor RH 40 dan transcutol HP menjadi 3:1 bertujuan untuk meningkatkan kelarutan asiklovir dalam SNEDDS. Hal ini dibuktikan dengan basis SNEDDS terpilih (asam oleat: $S_{mix}$  = 1:9) yang stabil selama penyimpanan 24 jam tanpa terjadi pembentukan endapan dan pemisahan setelah ditambahkan asiklovir. Dosis asiklovir yang dicampurkan ke dalam basis SNEDDS terpilih (*drug loading*) adalah 10,0 mg karena menghasilkan SNEDDS yang stabil selama penyimpanan 24 jam dengan visual opaq. Peningkatan dosis hingga 40,0 mg menghasilkan SNEDDS dengan visual berwarna putih susu yang berpotensi terjadinya pengendapan asiklovir meskipun selama penyimpanan 24 jam, SNEDDS tidak mengalami pemisahan. SNEDDS memiliki karakteristik berupa visual transparan dengan ukuran droplet kurang dari 200 nm ketika teremulsifikasi<sup>(9)(15)</sup>. Ukuran droplet basis SNEDDS teremulsifikasi paling kecil terdapat pada formula basis SNEEDS dengan perbandingan asam oleat dan  $S_{mix}$  adalah 1:9 dengan ukuran droplet sebesar 12,51 nm. Pemilihan asam oleat sebagai basis minyak karena asiklovir memiliki kelarutan dalam asam oleat sebesar 19,66 mg/mL<sup>(16)</sup>. Surfaktan dapat menghasilkan nanoemulsi tipe minyak dalam air apabila memiliki HLB lebih besar dari 10<sup>(15)</sup>. Surfaktan yang terlokalisasi pada droplet emulsi dapat menurunkan energi bebas antar muka dan menghasilkan barier terhadap koalesensi sehingga terjadi dispersi spontan secara termodinamika. Pemilihan chremophor RH 40 sebagai sebagai surfaktan karena chremophor RH 40 merupakan surfaktan non-ionik yang memiliki HLB 14-16 dan stabilitas yang baik dalam air<sup>(17)(18)</sup>. Transcutol HP berperan sebagai kosurfaktan yang berfungsi untuk meningkatkan dipersibilitas dan absorpsi dalam formulasi<sup>(19)</sup>. Kombinasi penggunaan chremophor RH 40 dan transcutol HP dapat meningkatkan kelarutan asiklovir dalam SNEDDS secara merata melalui mekanisme penurunan energi bebas yang dapat menurunkan tegangan antar muka antara asiklovir dan basis SNEDDS.

### Pembuatan SNEDDS Asiklovir

Pembuatan SNEDDS asiklovir dibedakan menjadi dua metode yaitu metode energi rendah dan energi tinggi. Metode emulsifikasi termasuk ke dalam metode pembuatan nanoemulsi dengan metode energi rendah, sedangkan sonikasi merupakan pembuatan nanoemulsi dengan metode energi tinggi. <sup>(21)</sup> Pemanasan dilakukan untuk menurunkan viskositas chremophor RH 40 sehingga mudah dicampurkan dengan asam oleat dan transcutol HP ketika diaduk dengan *stirrer*. Pemanasan dapat menurunkan viskositas pembawa yang memfasilitasi terlarutnya zat<sup>(11)</sup>. Chremophor RH 40 memiliki viskositas yang lebih kental dari pada asam oleat dan transcutol HP. Pengadukan asam oleat, chremophor RH 40 dan transcutol HP dengan *stirrer* menghasilkan basis SNEDDS yang homogen. Penambahan asiklovir ke dalam basis SNEDDS menghasilkan endapan asiklovir dalam basis SNEDDS sehingga dilakukan sonikasi untuk melarutkan asiklovir dalam basis SNEDDS.

## Waktu Emulsifikasi dan Visual

Waktu emulsifikasi menunjukkan seberapa cepat suatu SNEDDS teremulsifikasi dalam air ketika teraduk perlahan<sup>(19)</sup>. SNEDDS teremulsifikasi menghasilkan SNEDDS dengan visual transparan, stabil dan memiliki waktu emulsifikasi kurang dari 1 menit. Formulasi SNEDDS memiliki waktu emulsifikasi kurang dari 1 menit menunjukkan SNEDDS menghasilkan nanoemulsi yang baik<sup>(22)</sup>. Karakter SNEDDS yang stabil yaitu SNEDDS tidak mengalami pemisahan, presipitasi, koalesensi dan konversi menjadi emulsi<sup>(23)</sup>.

## Ukuran Droplet

Setiap SNEDDS asiklovir teremulsifikasi memiliki ukuran droplet kurang dari 200 nm. Salah satu karakteristik SNEDDS adalah ukuran droplet kurang dari 200 nm ketika teremulsifikasi. Peningkatan rasio minyak dan surfaktan menciptakan sistem yang stabil sehingga mendukung penurunan ukuran partikel ketika dalam bentuk nanoemulsi<sup>(24)</sup>. Surfaktan menurunkan tegangan permukaan dan antar muka seiring dengan penambahan konsentrasi surfaktan<sup>(25)</sup>. Penurunan tegangan antar muka menyebabkan penurunan energi bebas Gibbs sehingga menyebabkan penurunan ukuran partikel<sup>(26)</sup>. Faktor-faktor lain yang mempengaruhi ukuran partikel antara lain pengadukan, efek surfaktan dan viskositas relatif diantara fase terdispersi dan fase pendispersi<sup>(27)</sup>. Ukuran droplet SNEDDS asiklovir yang relatif kecil disebabkan efek chremophor RH 40 terhadap penurunan tegangan antar muka antara air dengan SNEDDS yang berakibat pada penurunan energi bebas Gibbs.

## Indeks Polidispersitas

Indeks polidispersitas merupakan ukuran keseragaman ukuran diameter partikel<sup>(28)</sup>. Nilai indeks polidispersitas kurang dari 0,2 menunjukkan distribusi ukuran partikel yang sempit, seragam dan monodispersi<sup>(28)(29)</sup>. Semakin kecil nilai indeks polidispersitas menunjukkan semakin seragam ukuran partikel. Persyaratan nilai indeks polidispersitas untuk sediaan nanopartikel adalah kurang dari 0,5<sup>(30)</sup>. Nilai indeks polidispersitas mendekati 1 menunjukkan sistem polidispersi<sup>(28)</sup>. SNEDDS asiklovir memiliki ukuran partikel yang seragam.

## Kesimpulan

Formula SNEDDS asiklovir dengan perbandingan asam oleat-S<sub>mix</sub> adalah 1:9 dan perbandingan chremophor RH 40 -transcutol HP adalah 3:1 merupakan formulasi SNEDDS asiklovir terbaik yang memenuhi persyaratan visual, waktu emulsifikasi, ukuran droplet dan indeks polidispersitas.

## Daftar Pustaka

1. Nair AB, Attimarad M, Al-Dhubiab BE, Wadhwa J, Harsha S, Ahmed M. Enhanced oral bioavailability of acyclovir by inclusion complex using hydroxypropyl-β-cyclodextrin. Drug Deliv. 2014;21(7):540–7.

2. Parr A, Hidalgo IJ, Bode C, Brown W, Yazdanian M, Gonzalez MA, et al. The Effect of Excipients on the Permeability of BCS Class III Compounds and Implications for Biowaivers. *Pharm Res.* 2016;33(1):167–76.
3. Moffat AC, Osselton MD, Widdop B. Clarke's Analysis Drugs and Poisons. Fourth Edition. London: Pharmaceutical Press; 2011.
4. Priani SE, Annisa A, Darma GCE. Dissolution enhancement of atorvastatin calcium by self-nanoemulsifying drug delivery system using cremophor RH 40 and Transcutol P as surfactants. *Drug Invent Today.* 2018;10(5):3768–72.
5. Astuti IY, Marchaban, Martien R, Nugroho AE. Physical characterization and dissolution study of pentagamavunon-0 loaded self nano-emulsifying drug delivery system. *Indones J Pharm.* 2018;29(2):60–5.
6. Singh G, Pai RS. Trans-resveratrol self-nano-emulsifying drug delivery system (SNEDDS) with enhanced bioavailability potential: Optimization, pharmacokinetics and in situ single pass intestinal perfusion (SPIP) studies. *Drug Deliv.* 2015;22(4):522–30.
7. Kazi M, Al-Swairi M, Ahmad A, Raish M, Alanazi FK, Badran MM, et al. Evaluation of self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) for poorly water-soluble talinolol: Preparation, in vitroand in vivoAssessment. *Front Pharmacol.* 2019;10:1–13.
8. Karavasili C, Andreadis II, Tsantarliotou MP, Taitzoglou IA, Chatzopoulou P, Katsantonis D, et al. Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems (SNEDDS) Containing Rice Bran Oil for Enhanced Fenofibrate Oral Delivery: In Vitro Digestion, Ex Vivo Permeability, and In Vivo Bioavailability Studies. *AAPS PharmSciTech.* 2020;21(208):1–10.
9. Ghai D, Sinha VR. Nanoemulsions as self-emulsified drug delivery carriers for enhanced permeability of the poorly water-soluble selective  $\beta$ 1-adrenoreceptor blocker Talinolol. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med.* 2012;8(5):618–26.
10. Jaiswal M, Dudhe R, Sharma PK. Nanoemulsion: an advanced mode of drug delivery system. *3 Biotech.* 2015;5(2):123–7.
11. Astuti I., Marchaban, Martien R, Nugroho A. Formulation of Self Nano-emulsifying Drug Delivery System Pentagamavunon-0 as a Candidate for Inflammatory Therapy. Proceeding of The 1<sup>st</sup> University of Muhammadiyah Purwokerto - Pharmacy International Conference 2015; 2015 June 5-6. Purwokerto, Indonesia: Horison Hotel Purwokerto:150-155.
12. Indrati O, Martien R, Rohman A, Nugroho AK. Application of simplex lattice design on the optimization of andrographolide self nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS). *Indones J Pharm.* 2020;31(2):124–30.
13. Mahmoud H. Design and optimization of self-nanoemulsifying drug delivery systems of simvastatin aiming dissolution enhancement. *African J Pharm Pharmacol.* 2013;7(22):1482–500.
14. Pereira SV, Colombo FB, De Freitas LAP. Ultrasound influence on the solubility of solid dispersions prepared for a poorly soluble drug. *Ultrason Sonochem.* 2016;29:461–9.

15. Kassem AA, Mohsen AM, Ahmed RS, Essam TM. Self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) with enhanced solubilization of nystatin for treatment of oral candidiasis: Design, optimization, in vitro and in vivo evaluation. *J Mol Liq.* 2016;218:219–32.
16. Puttachari S, Kalyane N V., Sarbaniduttagupta. Design and evaluation of self-micro emulsifying drug delivery systems of Acyclovir. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2014;6(4):677–81.
17. Larsen AT, Ogbonna A, Abu-Rmaileh R, Abrahamsson B, Østergaard J, Müllertz A. SNEDDS containing poorly water soluble cinnarizine; development and In vitro characterization of dispersion, digestion and solubilization. *Pharmaceutics.* 2012;4(4):641–65.
18. Fitria A, Hanifah S, Chabib L, Uno AM, Munawwarah H, Atsil N, et al. Design and characterization of propolis extract loaded self-nano emulsifying drug delivery system as immunostimulant. *Saudi Pharm J.* 2021;29(6):625–34.
19. Patel J, Kevin G, Patel A, Raval M, Sheth N. Design and development of a self-nanoemulsifying drug delivery system for telmisartan for oral drug delivery. *Int J Pharm Investig.* 2011;1(2):112.
20. Dongare U, Chemate S, Jadhav S, Pawar V. Spectrophotometric Determination And Validation Of Acyclovir In Tablet Dosage Form. *IntJPharmTech Res.* 2012;4(4):1841–5.
21. Hidajat MJ, Jo W, Kim H, Noh J. Article effective droplet size reduction and excellent stability of limonene nanoemulsion formed by high-pressure homogenizer. *Colloids and Interfaces.* 2020;4(1).
22. Sunitha, MR, Sowjanya N. Formulation and in-vitro characterization of solid self nanoemulsifying drug delivery system (S-SNEDDS) of Simvastatin. *J Pharm Sci Res.* 2015;7(1):40–8.
23. Anwer MK, Iqbal M, Aldawsari MF, Alalaiwe A, Ahmed MM, Muhamarram MM, et al. Improved antimicrobial activity and oral bioavailability of delafloxacin by self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS). *J Drug Deliv Sci Technol.* 2021;64(102572):1-8.
24. Bravo-Alfaro DA, Muñoz-Correa MOF, Santos-Luna D, Toro-Vazquez JF, Cano-Sarmiento C, García-Varela R, et al. Encapsulation of an insulin-modified phosphatidylcholine complex in a self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) for oral insulin delivery. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2020;57(101622):1-7.
25. Adisalamun, Mangunwidjaja DM, Suryani A, Sunarti T., Arkeman Y. Optimasi proses produksi surfaktan nonionik alkil poliglikosida (apg) dengan metode permukaan respons. 2012;22(1):51–7.
26. Yoshida M, Kato Y, Oumi Y, Sakurada O, Tanaka M, Wada M, et al. Homogeneous nucleation of corundum nanocrystallites by rapid heating of aluminum formate hydroxide-based precursor powder. *Sci Rep.* 2019;9(1):2–4.

27. Mahdi L, Sudibyo RS, Martien R. Self-nano emulsifying drug delivery system (SNEDDS) of curcuma mangga Val. essential oil and the stability study. Indones J Pharm. 2020;31(4):238–43.
28. Tubesha Z, Abu Bakar Z, Ismail M. Characterization and stability evaluation of thymoquinone nanoemulsions prepared by high-pressure homogenization. J Nanomater. 2013;2013.
29. Singh Y, Meher JG, Raval K, Khan FA, Chaurasia M, Jain NK, et al. Nanoemulsion: Concepts, development and applications in drug delivery. J Control Release. 2017;252:28–49.
30. Nurkhasanah. the development of chitosan nanoparticles sabdariffa L calyx extract from indonesia and thailand. Int J Pharm Sci Res. 2015;6(5):1855–ar

