

Review: Pendekatan Formulasi Sediaan SNEDDS terhadap BCS Kelas II, III, dan IV

Review: SNEDSS Preparation Formulation Approach for BCS Class II, III, dan IV

Isniah Sekar Sari¹, T. N. Saifullah Sulaiman^{2*}, Marlyn Dian Laksitorini³

¹ Magister Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

² Departemen Farmasetika, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

Corresponding author: T. N. Saifullah Sulaiman | Email: tn_saifullah@ugm.ac.id

Submitted: 11-07-2024

Revised: 06-08-2025

Accepted: 13-08-2025

ABSTRAK

Self Nano-emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) dengan basis lipid yang mampu membawa zat aktif sukar larut dalam air, permeabilitas dan ketersediaan hayati yang rendah. Kombinasi komponen SNEDDS merupakan campuran isotropik yang stabil dan memberikan pengaruh pada pengujian sediaan. Karakteristik fisik dan stabilitas sediaan yang baik berbanding lurus dengan pengujian *in-vitro* dan *in-vivo*, dapat diartikan bahwa zat aktif dalam sistem SNEDDS dapat meningkatkan ketersediaan hayati oral. *Review* artikel ini bertujuan untuk memberikan informasi terkait karakteristik fisik, ketersediaan hayati, dan stabilitas sediaan SNEDDS dengan *natural oil* sebagai fase minyak yang berperan secara sinergis dengan zat aktif. Penelusuran jurnal ilmiah diambil pada laman *Sciencedirect*, *Researchgate*, dan MDPI dalam kurun waktu lima tahun terakhir. Pencarian jurnal ilmiah dengan kata kunci diantaranya *bio-active*, SNEDDS, *stability*, *bioavailability*, *anticancer*, *antiinflammation*, dan *antioxidant*. Jurnal ilmiah yang di-*review* menunjukkan bahwa zat aktif berupa ekstrak hingga senyawa sintesis yang diformulasikan dalam sistem SNEDDS mampu meningkatkan ketersediaan hayati oral, stabilitas sediaan, dan karakteristik fisik. *Self Nano-emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)* dengan komponen yang sesuai mampu meningkatkan ketersediaan hayati, mencapai target terapi yang diinginkan, dan berpotensi sebagai pilihan terapi penyakit.

Kata kunci: Bioaktif; Nanoemulsi; Stabilitas; Ketersediaan Hayati

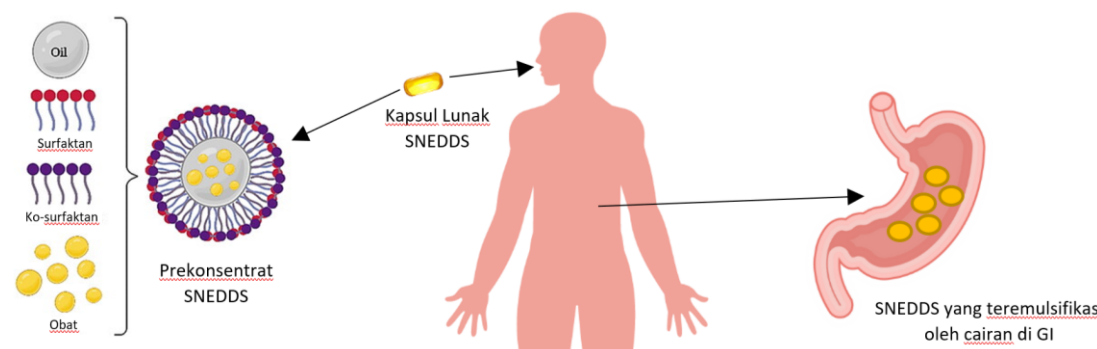
ABSTRACT

Self Nano-emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) with lipid base which is capable of carrying active substances that are difficult to dissolve in water, has low permeability and bioavailability. The combination of SNEDDS components is stable isotropic mixture and has an influence on preparation testing. The good physical characteristics and stability of the preparation are directly proportional to *in-vitro* and *in-vivo* test, meaning that the active substances in the SNEDDS system can increase oral bioavailability. This review article aims to provide information regarding the physical characteristics, bioavailability and stability of SNEDDS with natural oil as oil phase which contribute a synergistic role with the active substance. Searches for scientific journals were taken on the Sciencedirect, Researchgate and MDPI pages within the last five years. Search for scientific journals with keywords including bio-active, SNEDDS, stability, bioavailability, anticancer, anti-inflammation, and antioxidant. Reviewed scientific journals show that active substances in the form of extracts and synthetic compounds formulated in the SNEDDS system are able to increase oral bioavailability, stability and physical characteristics. Self Nano-emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) with appropriate components is able to increase bioavailability, achieve the desired therapeutic target, and has potential as a disease therapy option.

Keywords: Bioactive; Nanoemulsion; Stabilitas; Bioavailability

PENDAHULUAN

Sifat kelarutan obat yang sukar larut dalam air merupakan faktor utama tidak tercapainya aktivitas farmakologi yang diinginkan. Obat yang terdispersi dengan baik dalam pelarut dapat memfasilitasi absorpsi dengan baik pada saluran cerna, sehingga ketersediaan hayati secara oral



Gambar 1. Mekanisme SNEDDS dalam Saluran Cerna

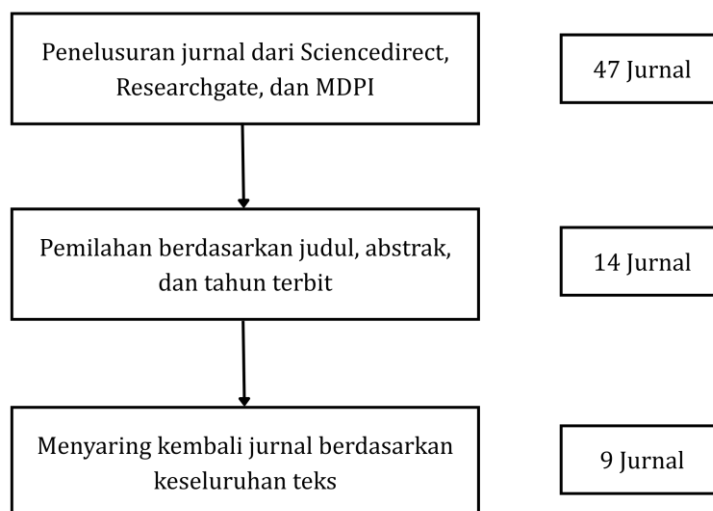
akan tercapai. Obat yang sukar larut akan mempengaruhi meningkatnya dosis yang akan diberikan untuk mencapai konsentrasi obat dalam plasma. *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) mengategorikan sifat obat menjadi empat kelas: 1. Kelarutan tinggi, permeabilitas tinggi; 2. Kelarutan rendah, permeabilitas tinggi; 3. Kelarutan tinggi, permeabilitas rendah; 4. Kelarutan rendah, permeabilitas rendah. Pengkategorian ini dapat mempermudah farmasis memformulasikan suatu obat dalam formula dan penggunaan yang tepat (Darna & Padma Ganesh, 2020).

Self Nano-emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) merupakan sistem penghantaran obat yang diformulasikan untuk meningkatkan kelarutan dan ketersediaan hayati obat yang larut dalam air. Zat aktif dengan BCS kelas II, III, dan IV dapat diformulasikan dalam sistem SNEDDS. Nanoemulsi dapat menjadi dua tipe emulsi yaitu minyak dalam air dan air dalam minyak yang memiliki ukuran *droplet* pada rentang nanometer (0-200nm) (Wang dkk., 2019). Ukuran *droplet* yang kecil dapat meningkatkan luas permukaan obat yang mengarah pada peningkatan ketersediaan hayati. Komponen SNEDDS, obat diformulasikan ke dalam fase minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan yang sesuai untuk membentuk nanoemulsi yang stabil setelah kontak dengan cairan saluran cerna (Zhu dkk., 2016). Fase minyak dalam sistem SNEDDS terdapat dua macam, yaitu alami dan sintesis. Minyak alami atau *natural oil* merupakan campuran trigliserida yang memiliki perbedaan pada panjang pendeknya rantai karbon (C) dan tingkat kejenuhan. Selain itu, kombinasi dengan surfaktan dan ko-surfaktan yang sesuai berpengaruh pada kemampuan kelarutan zat aktif, karakteristik fisik, ketersediaan hayati, dan stabilitas sediaan (Karavasili dkk., 2020).

Sistem SNEDDS meningkatkan permeabilitas obat dalam lumen. Komponen lipid dalam saluran pencernaan dapat meningkatkan sekresi *bile salt*, *phospholipid*, dan *cholesterol*, sehingga pada lingkungan tersebut memacu pembuatan nanoemulsi secara spontan dan meningkatkan kapasitas kelarutan zat aktif pada saluran pencernaan. Selain itu, sistem SNEDDS dapat melewati *first pass metabolism* (Li dkk., 2016; Nasr dkk., 2016). Pemberian SNEDDS yang diikuti pergerakan peristaltik lambung memberikan efek nanoemulsi minyak dalam air secara spontan dengan perkiraan ukuran *droplet* pada rentang nanometrik (<200 nm). Partikel nano yang terdiri dari obat, fase minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan akan mempermudah obat terdispersi dan terabsorpsi dalam saluran GI (Gambar 1). Sistem SNEDDS memberikan stabilitas zat aktif dari biodegradasi yang mungkin terjadi (Chime dkk., 2014).

METODE

Peninjauan pustaka berupa jurnal internasional berbahasa Inggris yang diakses dari Scencedirect, Researchgate, dan MDPI. Penelusuran dilakukan dengan kata kunci *bio-active*, SNEDDS, *stability*, *bioavailability*, *anticancer*, *antiinflammation*, dan *antioxidant*. Setelah pengumpulan literatur, kemudian pemilahan berdasarkan kriteria inklusi. Pemilahan literatur berdasarkan judul, abstrak, dan tahun terbit. Kriteria inklusi jurnal ilmiah dipilih pada tahun terbitan 2018-2023 dengan tema penelitian pengembangan formulasi sediaan SNEDDS dengan menggunakan *natural oil* sebagai fase minyak pada sistem SNEDDS. Kriteria eksklusinya yaitu *review article*. Hasil pengumpulan awal diperoleh 47 jurnal, kemudian setelah pemilahan terdapat 9 jurnal. Jurnal ilmiah



Gambar 2. Seleksi Jurnal

yang relevan sebanyak 9 jurnal yang didapat dari *Scimedirect* (n=4), *Researchgate* (n=2), dan MDPI (n=3).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) merupakan campuran isotropik dari minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan yang kemudian ditambahkan zat aktif ke dalam nanoemulsi tersebut (Soni dkk., 2014). SNEDDS merupakan bentuk *preconcentrate* dari nanoemulsi karena tidak mengandung air pada sediaan SNEDDS. Sediaan akan membentuk nanoemulsi secara spontan ketika berinteraksi dengan cairan pada saluran pencernaan dan gerak peristaltik (M. Kumar dkk., 2019).

Zat aktif yang diformulasikan dengan SNEDDS menunjukkan waktu pelepasan obat sampai 90% dengan waktu sekitar 15 menit, sedangkan sediaan tablet konvensional hanya 30%. Sehingga SNEDDS memiliki profil pelepasan obat yang baik secara *in vitro* dan meningkatkan ketersediaan hayati zat aktif karena ukuran *droplet* yang berukuran nanometer dan stabil (Ahmad & Hafeez, 2023).

Sistem SNEDDS mempunyai keuntungan, seperti meningkatkan keseragaman hayati dari zat aktif yang sukar larut dalam air (Mošovská dkk., 2016), memperbaiki stabilitas zat aktif (Yadav dkk., 2020), dosis rendah dengan efektivitas yang maksimal (Mahmoudi dkk., 2022), dan memiliki difusi yang baik karena luas permukaan yang luas (Liu dkk., 2020).

Aplikasi Formula SNEDDS

Memperbaiki kelarutan dari zat aktif yang sukar larut dalam air

SNEDDS berperan penting dalam memperbaiki kelarutan zat aktif yang sukar larut dalam air dan meningkatkan ketersediaan hayati oral dengan cara memperbaiki karakteristik fisik dan stabilitas zat aktif (Karavasili dkk., 2020).

Penggunaan nanoemulsi sebagai penghantar obat

Nanoemulsi (SNEDDS) telah digunakan diberbagai aspek sistem penghantaran obat termasuk kosmetik, sediaan transdermal, terapi kanker, vaksin, dan teknologi sel kultur. Formulasi dengan komponen-komponen SNEDDS yang tepat untuk zat aktif sangat penting untuk meningkatkan karakteristik fisik, stabilitas sediaan, dan ketersediaan hayati oral (Abushal dkk., 2022).

Mencegah degradasi zat aktif

Stabilitas suatu sediaan farmasi merupakan parameter penting yang selalu diukur pada interval waktu tertentu untuk memastikan bahwa sediaan yang diproduksi masuk dalam persyaratan yang diacu, seperti Farmakope Indonesia (Nandi dkk., 2021).

Table I. Manfaat Natural oil dalam Sistem SNEDDS

No.	Nama	Senyawa	Karakteristik bioaktif	Referensi
1.	Minyak Jinten Hitam	<i>Thymoquinone</i> 30-48%	Antioksidan, imunomodulasi, dan anti-inflamasi	Zielińska dkk., 2021
2.	Minyak Kayu Manis	Sinamaldehyd (65-80%); eugenol (5-10%)	Anti bakteri, anti jamur, antioksidan, sitotoksitas, anti-diabetes, anti inflamasi	Cardador Martínez & Rodríguez García, 2018
3.	Minyak Kelapa	Tokotrienol, tokoferol (vitamin E), dan sterol	Antioksidan, anti bakteri	Wickramasinghe Mudiyansele & Wickramasinghe, 2023
4.	Minyak Zaitun	Triasilgliserol	Anti inflamasi, anti tumor, antibakteria, metabolisme lipid, osteoporosis	Jimenez-Lopez dkk., 2020
5.	Minyak Jarak	Asam Risonoleat (90%)	Antimikrobia, metabolisme lipid	Marwat dkk., 2017

Komponen SNEDDS

Komponen SNEDDS terdiri dari tiga bahan yang berperan penting dalam sediaan, yaitu surfaktan, ko-surfaktan, dan fase minyak:

Fase Minyak

Pemilihan minyak yang dapat memfasilitasi pembentukan *self-emulsification* untuk meningkatkan jumlah obat terlarut, sehingga dalam sistem SNEDDS dapat meningkatkan absorpsi obat pada saluran cerna (Feeney dkk., 2016). Pemilihan fase minyak yang sesuai dengan sifat kepolaran zat aktif serta memiliki kombinasi yang tepat dengan surfaktan dan ko-surfaktan akan secara sinergis dapat meningkatkan karakteristik fisik, *drug loading*, dan efek terapi yang ditargetkan. Fase minyak dapat mempengaruhi pembentukan, karakteristik, dan stabilitas nanoemulsi yang dihasilkan (Krstić dkk., 2018).

Trigliserida dibagi menjadi tiga macam berdasarkan panjang rantai karbon (C), yaitu *short chain triglyceride* (SCT) yang memiliki <5 karbon, *medium chain triglyceride* (MCT) yang memiliki 6-12 karbon, dan *long chain triglyceride* (LCT) yang memiliki >12 karbon. *Long chain triglyceride* (LCT) dapat meningkatkan transport obat melalui sistem limfatik dan stabilitas sediaan (Baloch dkk., 2019). Pada penelitian Baloch dkk. (2019) penggunaan *natural oil* dengan *long chain triglyceride* (LCT) berupa *linseed oil* dan *olive oil* memiliki karakteristik fisik, uji emulsifikasi, stabilitas, ketersediaan hayati yang lebih baik dibanding *short* dan *medium chain triglyceride*.

Surfaktan

Surfaktan merupakan molekul dan ion yang dapat menurunkan tegangan antarmuka. Surfaktan berperan sebagai *nano-emulsifying agent* atau pengemulsi sendiri yang mampu melarutkan obat dalam minyak (*oil in water*). Surfaktan dibagi menjadi empat macam, yaitu Anionik merupakan kelompok hidrofilik yang memiliki muatan negatif; Kationik merupakan kelompok hidrofilik yang memiliki muatan positif; Non-ionik merupakan kelompok hidrofilik yang tidak bermuatan yang mudah larut dalam air karena mengandung gugus fungsi yang cukup kuat; Amfolitik atau *Zwitterionic* merupakan komponen yang mengandung muatan positif dan negatif.

Non-ionik surfaktan yang digunakan dalam formulasi SNEDDS memiliki ketoksikan yang rendah, lebih kompatibel dengan sistem biologis, dan tidak mudah terdegradasi dengan pH. Pemilihan surfaktan yang akan digunakan formulasi SNEDDS berdasarkan efisiensi emulsifikasi kemampuan untuk membantu kelarutan dari zat aktif. Efisiensi emulsifikasi dapat dilihat dari nilai *hydrophilic-lipophilic balance* (HLB) dari surfaktan (Sokkula & Gande, 2020).

Table II. Macam-macam Surfaktan

Nama Surfaktan	Tipe Surfaktan	Perkiraan Nilai HLB	Referensi
Tween 80 (Polysorbate 80)	Hidrofilik (Non-ionik)	15	Buya dkk., 2020
Tween 20 (Polysorbate 20)	Hidrofilik (Non-ionik)	16.7	
Span 80 (Sorbitan Monooleate)	Lipofilik (Non-ionik)	4.3	
Span 20 (Sorbitan Monolaurate)	Lipofilik (Non-ionik)	8.6	
Cremophor EL (Polyoxyl 35 Castor Oil)	Hidrofilik (Non-ionik)	12.0 - 14.0	Xi dkk., 2009
Cremophor RH40 (Polyoxyl 40 Hydrogenated Castor Oil)	Hidrofilik (Non-ionik)	14.0 - 16.0	
Labrasol (Caprylocaproyl Polyoxylglycerides)	Hidrofilik (Non-ionik)	14	
Gelucire 44/14 (Lauroyl Polyoxylglycerides)	Hidrofilik (Non-ionik)	14	
Natrium Lauril Sulfat (SLS)	Hidrofilik, Anionik	40	D & Prasanna J, 2021
Natrium Stearat	Hidrofilik, Anionik	18	
Kalium Alkohol Stearat	Lipofilik, Anionik	4-15	

Ko-surfaktan

Tujuan penambahan ko-surfaktan yaitu untuk meningkatkan disolusi dan absorpsi. Ko-surfaktan merupakan single chain surfactant yang berfungsi sebagai penurun tegangan permukaan. Komponen ko-surfaktan yang berinteraksi dengan fase minyak, surfaktan, dan air akan membentuk lapisan monomolekuler yang dapat disebut dengan lapisan krital cair. Penggunaan ko-surfaktan sangat dibutuhkan dalam formulasi *Self Nano-emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) untuk menurunkan tegangan antarmuka antara air dengan minyak. Penambahan ko-surfaktan pada formulasi membantu menghasilkan *droplet* yang berukuran nanometer sehingga meningkatkan kelarutan dari zat aktif yang bersifat hidrofobik dan memperbaiki stabilitas (Sokkula & Gande, 2020). Beberapa contoh ko-surfaktan, yaitu Transcutol P, Propilenglikol, Gliserin, Labrafil, dan PEG 400.

Beberapa Zat Aktif yang Diformulasikan dalam Sistem SNEDDS**Apigenin**

Penelitian ini menguji beberapa minyak bioaktif yang akan dikombinasikan dengan surfaktan non-ionik untuk membentuk sistem SNEDDS yang tepat untuk Apigenin. Polaritas *natural oil* dan surfaktan memiliki pengaruh terhadap karakteristik sediaan (Kazi, A. Nasr, dkk., 2020). Pada formula optimum, yaitu minyak kelapa: Capmul MCM : Transcutol P (3:1:1)/HCO30 (1/1) memiliki ukuran *droplets*, PDI, dan zeta potensial berturut-turut 57 nm, 0,419, dan -13,09 mV. Pada media FeSSIF (*Fes State Stimulated Intestinal Fluid*) Apigenin bio-SNEDDS memiliki pelepasan obat maksimal disbanding Apigenin kapsul selama 120 menit, yaitu sebesar 89,2%. Minyak kelapa yang ditambahkan berpengaruh dalam pelepasan zat aktif yang diformulasikan. Pada uji aktivitas antimikrobal minyak kelapa berperan untuk mencegah pertumbuhan mikroba ataupun bakteri (Iyer dkk., 2012). Hal ini dibuktikan dengan zona hambat yang baik dibandingkan Apigenin komersial, Ampisilin, Kanamisin, Nistatin, dan DMSO (dimetil sulfoksida). Sedangkan pada uji farmakokinetik, Apigenin bio-SNEDDS dapat meningkatkan ketersediaan hayati, seiring meningkatnya kelarutan dapat mempengaruhi peningkatan nilai AUC (*Area Under Curve*).

Ekstrak *Beta vulgaris* L.

Formula optimum yang digunakan yaitu minyak zaitun (9%), Tween 80 (60,75%), dan DMSO (20,25%) memiliki ukuran *droplets*, PDI, dan potensial zeta berturut-turut 16,06 nm, 0,162, dan -12,76. Pada formula optimum mengandung asam lemak bebas relatif tinggi dari formula lainnya.

Table III. Macam-macam Ko-surfaktan

Nama Ko-surfaktan	Tipe Ko-surfaktan	Perkiraan Nilai HLB	Referensi
Etanol		7-8	
Propilen Glikol		3,4-3,8	
Gliserol	Hidrofilik, Non-ionik	3-6,5	D & Prasanna J, 2021
Labrafil		4	
Etilen Glikol		9-10	
Transcutol (P/HP)	Lipofilik, Non-ionik	4	Mardiyanto dkk., 2018
Polietilen Glikol (PEG) 400		12,25-16,9	

Asam lemak bebas dan monogliserida pada minyak zaitun dapat meningkatkan absorpsi di saluran cerna. Uji *in-vitro* menunjukkan pelepasan sediaan pada pH 1,2 (0,1 N HCl) dan 6,8 (buffer fosfat). Selama 8 jam uji *in-vitro*, pH 1,2 memberikan pelepasan yang maksimal, yaitu 83,9%-96,87%. Kemudian, uji *in-vivo* *Beta vulgaris* L. SNEDDS memiliki kemampuan melawan hepatotoksitas induksi TAA pada hewan uji dengan menurunkan enzim serum hati, seperti ALT (*alanin transaminase*), AST (*aspartate transaminase*), ALP (*alkali phosphatase*), menurunkan kadar oksidatif stres, dan mediator inflamasi. Formula SNEDDS meningkatkan ketersediaan hayati dengan memperbaiki kelarutan dan absorpsi, pembentukan nanoemulsi yang spontan pada cairan GI serta memiliki ukuran *droplet* yang relatif kecil memberikan luas permukaan yang luas.

Seftriakson

Seftriakson merupakan generasi ketiga dari Sefalosporin yang memiliki peran untuk melawan bakteri gram positif dan negatif serta sangat stabil dalam melawan β -laktam (Chong dkk., 2023). Seftriakson merupakan antibiotik spektrum luas untuk infeksi bakteri, seperti meningitis, kolikobasilus, profilaksis, infeksi pernapasan, dan infeksi saluran kemih (Ebrahimi dkk., 2020). Namun, Seftriakson merupakan BCS kelas III, memiliki kelarutan yang tinggi dan permeabilitas yang rendah. Penelitian ini membuat sediaan SNEDDS yang bertujuan memperbaiki permeabilitas Seftriakson, sehingga dapat meningkatkan ketersediaan hayati oral. Pada formula optimum, Minyak Kayu Manis (43,33%), Tween 80 (30%), dan Propilenglikol (26,77%) *w/w* memiliki ukuran *droplets*, PDI, zeta potensial berturut-turut, yaitu 166,03 nm, 0,3, dan -14 mV. Minyak kayu manis mengandung senyawa sinamaldehyd yang dapat meningkatkan obat yang bersifat hidrofilik (Elnaggar dkk., 2009). Uji pelepasan obat secara *in-vitro* diuji dalam pH 4,6 dan 6,8. Seftriakson SNEDDS memiliki pelepasan obat secara maksimal pada jam ke enam sebesar 65%. Pada uji *in-vivo* Seftriakson SNEDDS secara signifikan dibandingkan Seftriakson tablet. Sistem SNEDDS membuat dispersibilitas yang baik pada cairan gastrointestinal, sehingga dapat melewati lapisan epitel usus dengan baik. Selain itu, SNEDDS langsung melewati sistem limfatik dan melewati sitokrom P-450 (Janardhan dkk., 2023).

Kurkumin

Kurkumin merupakan polifenolik hidrofobik yang diisolasi dari rimpang *Curcuma longa*. Kurkumin memiliki aktivitas farmakologi seperti antioksidan, antibakteria, antikanker, dan anti inflamasi (Mošovská dkk., 2016). Kurkumin memiliki kelarutan yang rendah, sehingga untuk mencapai target terapi tidak maksimal. Oleh karena itu, kurkumin dapat diformulasikan dengan sistem nanoteknologi yang dapat meningkatkan ketersediaan hayati kurkumin, *first pass metabolism* *by liver*, dan mencegah degradasi dari zat aktif.

Penelitian Kanwal dkk. (2021), formula optimum dengan komponen Minyak Kayu Manis (40%), Tween 80 (30%), dan PEG 200 (30%) dengan ukuran *droplets*, PDI, dan zeta potensial berturut-turut 106,44 nm, 0,3, dan -26,2 mV. Uji pelepasan obat diuji pada media pH 1,2, 4,6, dan 6,8. Pelepasan Kurkumin SNEDDS secara maksimal terjadi pada media pH 6,8 selama 10 jam sebesar 99%. Pelepasan obat dipengaruhi oleh ukuran *droplet* dalam ukuran nanometer. Analisis farmakokinetik secara signifikan meningkatkan ketersediaan hayati secara oral. Hal ini disebabkan

Kurkumin SNEDDS terdispersi secara baik pada saluran cerna gastrointestinal dan melewati lapisan epitelium.

Penelitian Kazi dkk. (2020), formula optimum dengan komponen Minyak Jinten Hitam (35%), Imwitor 988 (15%), KolliphorEL (50%) w/w dengan ukuran *droplets*, PDI, dan zeta potensial berturut-turut 28,53 nm, 0,129, dan -22,17. Uji pelepasan obat diuji pada media FaSSGF (*Fasted Stated Simulated Gastric Fluid*) dan FeSSIF (pH 5,0) pada suhu 37°C. Formula optimum secara maksimal mengalami pelepasan obat pada media FeSSIF sebesar 90% selama 4 jam dan tidak ada pengendapan. Kemudian, formula optimum memberikan aktivitas antioksidan, antimikrobia, dan anti kanker, sehingga memiliki potensi sebagai kombinasi terapi kanker.

Fisetin

Fisetin yang formulasikan pada sistem SNEDDS, yaitu minyak jarak dan Lauroglycol FCC (10%), Tween 80 (40%), dan Transcutol P (60%) menghasilkan ukuran *droplets*, PDI, dan potensial zeta berturut-turut 154 nm, 0,20, dan -37 mV. Uji toksisitas pada sel menunjukkan sediaan fisetin SNEDDS yang telah diemulsifikasikan lebih rendah toksisitas selnya dibanding dengan Fisetin tunggal. Uji pelepasan obat selama 60 menit pada pH 1,2 meningkat secara maksimal sebanyak 99%, sedangkan pada pH 6,8 hanya 84,87%. Permeabilitas merupakan parameter penting untuk mengetahui gambaran ketersediaan hayati obat dengan melihat permeasi obat yang mungkin lepas pada sirkulasi sitemik. Sejauh ini, pendekatan nanoteknologi merupakan teknologi yang menjanjikan untuk zat aktif yang sukar larut dalam air, sehingga dapat memperbaiki permeabilitas dan ketersediaan hayati. Selain itu, sistem SNEDDS dapat memberikan kestabilan zat aktif saat penyimpanan obat.

Flavonoid Buckwheat

Buckwheat (*genus: Fagopyrum; family: Polygonaceae*) memiliki kandungan flavonoid yang memiliki struktur benzo-g-pyrone dan fenolik dengan struktur utama 15-karbon (C₆-C₃-C₆). Buckwheat memiliki efek farmakologi, seperti antioksidan, antikanker, dan anti inflamasi (Xu dkk., 2019; Zhou dkk., 2019). Formula optimum dengan komponen Minyak Castor (16,5%), HCO-40:PG (38,7%), dan air (44,8%) memiliki ukuran *droplets*, PDI, dan zeta potensial berturut-turut 23,22 nm, 0,22, dan -20,92 mV. Pada uji pelepasan obat dengan ketersediaan hayati berbanding lurus untuk meningkatkan efek terapi yang ditargetkan. Buckwheat SNEDDS dapat diabsorpsi dua kali lipat dibandingkan Buckwheat saja. Dengan demikian, sistem SNEDDS berhasil memperbaiki kelarutan dan absorpsi dari zat aktif, sehingga tercapainya target efek terapies, seperti antioksidan dan antikanker.

Pitavastatin

Pitavastatin merupakan BCS kelas II, sukar larut dalam air dan memiliki ketersediaan hayati yang rendah. Pitavastatin dimetabolisme melewati metabolisme di hati secara glukoronidasi dan dikeluarkan melalui urin dan feses. Oleh karena itu, Pitavastatin dapat diformulasikan dengan basis lipid, salah satunya SNEDDS untuk memperbaiki ketersediaan hayati dan meningkatkan efek terapi (Nandi dkk., 2021). Formula optimum dengan komposisi Minyak Kayu Manis (40%), Tween 80 (40%), PEG 400 (20%) memiliki ukuran *droplets*, PDI, dan zeta potensial berturut-turut yaitu 104 nm, 0,198, dan -29. Uji pelepasan obat secara *in-vitro* dimedia pH 6,8 pada suhu 37°C selama 12 jam sebesar 98,5%, yang berarti memperbaiki pelepasan Pitavastatin. Pada analisis farmakokinetik, Pitavastatin SNEDDS memiliki parameter yang lebih baik dibandingkan suspensi Pitavastatin. Proses absorpsi SNEDDS pada empedu dapat meningkatkan pelepasan obat, memperbaiki penetrasi obat untuk melewati saluran pencernaan, sehingga meningkatkan ketersediaan hayati zat aktif.

Sitagliptin dan Dapaglifozin

SNEDDS mengandung beberapa komponen yang mempengaruhi ukuran droplet pada saluran GI. Hasil analisis ukuran droplet dapat menggambarkan uji pelepasan sediaan yang akan diuji secara *in-vitro* dan *in-vivo*. Uji *in-vitro* pelepasan obat selama 24 jam pada media FaSSIF dan FeSSIF pada formula optimum, yaitu 99%. Pada uji *in-vivo* dapat meningkatkan dua kali lipat Dapaglifozin dibanding obat konvensional (tablet). Hasil ini berpotensi untuk meningkatkan ketersediaan

Table IV. Evaluasi Karakteristik Fisik Formula Optimum SNEDDS

Zat Aktif	Target	BCS	Formula Optimum	Karakteristik			Referensi
				Ukuran Droplets	PDI	ZP	
Apigenin	Meningkatkan Ketersediaan Hayati Oral	2	Minyak kelapa:CMCM:TC (3:1:1)/HCO30 (1/1)	57,00 ± 14,80	0,419	12,90 ± 0,24	Kazi, Alhajri, dkk., 2020
Ekstrak Beta vulgaris L.	Aktivitas Hepatoprotektif	2	Minyak zaitun (9%); Tween 80 (60,75%); DMSO (20,25%)	16,06 ± 5,56	0,162	-12,76 ± 1,83	Kassem dkk., 2020
Seftriakson	Meningkatkan Ketersediaan Hayati Oral	3	Minyak kayu manis (43,33%); Tween 80 (30%); PG (26,77%) (w/w%)	166,03 ± 37,69	0,3	-14 ± 0,50	Kanwal dkk., 2019
Kurkumin	Anti kanker	4	Minyak kayu manis (40%), Tween 80 (30%), PEG 200 (30%)	106,44 ± 22,27	0,30 ± 0,11	-26,2 ± 2,43	Kanwal dkk., 2021
Kurkumin	Kanker Payudara sel MCF-7	4	Minyak jinten hitam/Imwitor 988/KolliphorEL (35/15/50) % w/w	28,53 ± 0,8	0,129	-22,17 ± 2,90	Kazi, A. Nasr, dkk., 2020
Fisetin	Penilaian Sitotoksik	2	Minyak jarak (0,1mL), Lauroglycol FCC (0,1mL), Tween 80 (0,4mL), Transcutol P (0,6mL)	154	0,20	-37	R. Kumar dkk., 2019
Flavonoid Buckwheat	Aktivitas Antikanker	2	Minyak jarak (16,5%), HCO-40:PG (38,7%), Water (44,8%)	23,22 ± 0,13	0,22 ± 0,06	-20,92 ± 0,27	Zhao dkk., 2020
Pitavastatin	Meningkatkan Ketersediaan Hayati Oral	2	Minyak kayu manis (40%), Tween 80 (40%), PEG 400 (20%)	104 ± 1,50	0,198	-29	Ashfaq dkk., 2022
Sitagliptin & Dapagliflozin	Diabetes Melitus Tipe 2	3	Minyak jinten hitam (15%), CMCM (35%), CrEL (50%) (%w/w)	66,57 ± 5,33 nm	0,140	-16,10 ± 4,77	Kazi dkk., 2021

Polydispersity Index (PDI); Zeta Potensial (ZP); Capmul MCM (CMCM); Transcutol (TC); Hydrogenated Castor Oil (HCO); Propilen Glikol (PG); Cremophor EL(CrEL); Biopharmaceutical Classification System (BCS)

hayati secara oral obat antidiabetes Dapagliflozin, yang memiliki kombinasi yang baik dengan Sitagliptin untuk terapi Diabetes Melitus tipe 2. Selain itu, minyak jinten hitam yang mengandung *thymoquinone* dapat mereduksi glukosa, menurunkan resisten insulin, meningkatkan fungsi sel beta, dan mereduksi *glycosylated hemoglobin* (HbA1c) pada manusia. Pada penelitian ini, Sitagliptin dan

Table V. Stabilitas Sediaan SNEDDS

No.	Zat Aktif	Uji Stabilitas			
		<i>Accelerated</i>	Suhu Ruang	<i>Freeze-thaw cycle</i>	<i>Heating-cooling cycle</i>
1.	Apigenin	✓	-	-	-
2.	Ekstrak Beta vulgaris L.	-	-	✓	✓
3.	Seftriakson	-	-	✓	✓
4.	Kurkumin	-	-	✓	✓
5.	Kurkumin	-	✓	-	-
6.	Fisetin	-	-	-	✓
7.	Flavonoid Buckwheat	-	-	✓	✓
8.	Pitavastatin	✓	-	-	-
9.	Sitagliptin & Dapagliflozin	-	✓	-	-

*Accelerated: 40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH, selama 0-90 hari; *Penyimpanan suhu ruang selama 90 hari; *Siklus *Freeze-thaw* dan *Heating-cooling*, 3 siklus

Dapagliflozin yang ditambah minyak jinten sebagai fase minyak memiliki pengaruh dalam menurunkan glukosa. Sitagliptin berperan sebagai perangsang sekresi insulin, sedangkan Dapagliflozin menghambat penyerapan glukosa yang akan dieksresikan melalui urin. Sehingga sediaan pada formula optimum mencegah glukosa terabsorpsi dan minyak jinten hitam berperan secara sinergis dengan zat aktifnya.

Stabilitas Sediaan SNEDDS

Stabilitas sediaan SNEDDS merupakan aspek krusial dalam pengembangan formulasi farmasi. Meskipun SNEDDS dirancang untuk membentuk nanoemulsi secara spontan saat kontak dengan cairan tubuh, menjaga stabilitas fisik dan kimia sediaan sebelum digunakan adalah tantangan utama. Berbagai faktor seperti jenis dan rasio komponen (minyak, surfaktan, ko-surfaktan), suhu penyimpanan, pH, hingga interaksi dengan wadah dapat memengaruhi stabilitas. Ketidakstabilan dapat berpengaruh dalam perubahan organoleptik (warna, bau, kejernihan), pemisahan fase (*creaming, flocculation, coalescence*), perubahan ukuran *droplet*, dan penurunan efektivitas obat.

Untuk memastikan stabilitas SNEDDS, serangkaian uji stabilitas perlu dilakukan sesuai pedoman yang berlaku, seperti pedoman ICH (*International Council for Harmonisation*). Uji stabilitas fisik umum meliputi uji siklus panas-dingin (*heating-cooling cycle*) dan uji siklus beku-cair (*freeze-thaw cycle*). Pengujian ini dirancang untuk mempercepat proses degradasi atau ketidakstabilan dengan memberikan tekanan termal dan mekanis pada sediaan. Parameter yang diamati meliputi kejernihan, homogenitas, ada tidaknya pemisahan fase, perubahan ukuran *droplet*, dan indeks polidispersitas (PDI) nanoemulsi yang terbentuk saat diencerkan.

Pada Tabel III, sediaan SNEDDS stabil pada pengujian stabilitas dipercepat (*accelerated*), suhu ruang, *freeze-thaw cycle*, dan *heating-cooling cycle*. Formula optimum diuji stabilitasnya dalam suhu dan kelembapan yang ekstrim. Stabilitas dipercepat diuji dalam suhu dan kelembapan 40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH, *freeze-thaw cycle* diuji pada suhu -20°C dan 25°C, dan *heating-cooling cycle* diuji pada suhu 4°C dan 40-45°C. Hasil pengujian menunjukkan bahwa karakteristik fisik sediaan optimum setelah mengalami keadaan ekstrim tidak berubah secara signifikan secara visual (*creaming, flocculation, coalescence*), ukuran *droplet*, nilai PDI, dan nilai zeta potensial.

KESIMPULAN

Senyawa-senyawa aktif dalam sediaan optimum SNEED menghasilkan karakteristik fisik, seperti ukuran *droplet* (<200nm), nilai PDI (<0,5), dan nilai zeta potensial (20-40mV) yang memenuhi persyaratan. Sediaan optimum mampu mencapai efek terapi yang diinginkan, seperti kurkumin dari penelitian Kazi, dkk. (2021) yang dapat menghambat sel MCF7 (kanker payudara). Sediaan optimum SNEDDS dalam suhu dan kelembapan yang ekstrim menghasilkan sediaan yang stabil. Dengan demikian, formulasi dengan kombinasi fase minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan

menghasilkan karakteristik sediaan SNEDDS yang dipersyaratkan, dapat meningkatkan ketersediaan hayati atau efektivitas zat aktif, dan sediaan yang stabil.

UCAPAN TERIMA KASIH

Review artikel ditulis oleh Isnia Sekar Sari dari Departemen Pascasarjana Farmasi, Universitas Gadjah Mada.

DAFTAR PUSTAKA

- Abushal, A. S., Aleanizy, F. S., Alqahtani, F. Y., Shakeel, F., Iqbal, M., Haq, N., & Alsarra, I. A. (2022). Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) of Apremilast: In Vitro Evaluation and Pharmacokinetics Studies. *Molecules*, 27(10), 3085. <https://doi.org/10.3390/molecules27103085>
- Ahmad, S., & Hafeez, A. (2023). Formulation and Development of Curcumin–Piperine-Loaded S-SNEDDS for the Treatment of Alzheimer’s Disease. *Molecular Neurobiology*, 60(2), 1067–1082. <https://doi.org/10.1007/s12035-022-03089-7>
- Ashfaq, M., Shah, S., Rasul, A., Hanif, M., Khan, H. U., Khames, A., Abdelgawad, M. A., Ghoneim, M. M., Ali, M. Y., Abourehab, M. A. S., Maheen, S., Iqbal, O., Abbas, G., & El Sisi, A. M. (2022). Enhancement of the Solubility and Bioavailability of Pitavastatin through a Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS). *Pharmaceutics*, 14(3), 482. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14030482>
- Baloch, J., Sohail, M. F., Sarwar, H. S., Kiani, M. H., Khan, G. M., Jahan, S., Rafay, M., Chaudhry, M. T., Yasinzai, M., & Shahnaz, G. (2019). Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) for Improved Oral Bioavailability of Chlorpromazine: In Vitro and In Vivo Evaluation. *Medicina*, 55(5), 210. <https://doi.org/10.3390/medicina55050210>
- Buya, A. B., Beloqui, A., Memvanga, P. B., & Pr eat, V. (2020). Self-Nano-Emulsifying Drug-Delivery Systems: From the Development to the Current Applications and Challenges in Oral Drug Delivery. *Pharmaceutics*, 12(12), 1194. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12121194>
- Cardador Mart inez, A., & Rodríguez García, V. M. (Ed.). (2018). *Essential oils production, applications and health benefits*. Nova Science Publishers.
- Chime, S. A., Kenechukwu, F. C., & Attama, A. A. (2014). Nanoemulsions—Advances in Formulation, Characterization and Applications in Drug Delivery. Dalam A. D. Sezer (Ed.), *Application of Nanotechnology in Drug Delivery*. InTech. <https://doi.org/10.5772/58673>
- Chong, X., Wang, L., Hu, C., & He, L. (2023). Quality control and consistency evaluation of ceftriaxone sodium for injection. *Journal of Chemotherapy*, 35(6), 477–490. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2022.2153314>
- D, S., & Prasanna J, L. (2021). A Literature Review on Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS). *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 70(1). <https://doi.org/10.47583/ijpsrr.2021.v70i01.011>
- Darna, B., & Padma Ganesh, B. S. (2020). Development and In vivo Evaluation of Pitavastatin Self-emulsifying Drug Delivery Systems. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 13(03), 295–302. <https://doi.org/10.25004/IJPSDR.2021.130309>
- Ebrahimi, S., Farhadian, N., Karimi, M., & Ebrahimi, M. (2020). Enhanced bactericidal effect of ceftriaxone drug encapsulated in nanostructured lipid carrier against gram-negative Escherichia coli bacteria: Drug formulation, optimization, and cell culture study. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 9(1), 28. <https://doi.org/10.1186/s13756-020-0690-4>
- Elnaggar, Y. S. R., El-Massik, M. A., & Abdallah, O. Y. (2009). Self-nanoemulsifying drug delivery systems of tamoxifen citrate: Design and optimization. *International Journal of Pharmaceutics*, 380(1–2), 133–141. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.07.015>
- Feeney, O. M., Crum, M. F., McEvoy, C. L., Trevaskis, N. L., Williams, H. D., Pouton, C. W., Charman, W. N., Bergström, C. A. S., & Porter, C. J. H. (2016). 50 years of oral lipid-based formulations: Provenance, progress and future perspectives. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 101, 167–194. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.04.007>
- Iyer, M. N. H., Sarmah, B. C., Tamuli, M. K., Das, A., & Kalita, D. (2012). Effect of dietary sunflower oil and coconut oil on adipose tissue gene expression, fatty acid composition and serum lipid

- profile of grower pigs. *Archives of Animal Nutrition*, 66(4), 271–282. <https://doi.org/10.1080/1745039x.2012.683324>
- Janardhan, H. P., Jung, R., & Trivedi, C. M. (2023). Lymphatic System in Organ Development, Function, and Regeneration. *Circulation Research*, 132(9), 1181–1184. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.123.322867>
- Jimenez-Lopez, C., Carpena, M., Lourenço-Lopes, C., Gallardo-Gomez, M., Lorenzo, J. M., Barba, F. J., Prieto, M. A., & Simal-Gandara, J. (2020). Bioactive Compounds and Quality of Extra Virgin Olive Oil. *Foods*, 9(8), 1014. <https://doi.org/10.3390/foods9081014>
- Kanwal, T., Kawish, M., Maharjan, R., Ghaffar, I., Ali, H. S., Imran, M., Perveen, S., Saifullah, S., Simjee, S. U., & Shah, M. R. (2019). Design and development of permeation enhancer containing self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) for ceftriaxone sodium improved oral pharmacokinetics. *Journal of Molecular Liquids*, 289, 111098. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.111098>
- Kanwal, T., Saifullah, S., Rehman, J. ur, Kawish, M., Razzak, A., Maharjan, R., Imran, M., Ali, I., Roome, T., Simjee, S. U., & Shah, M. R. (2021). Design of absorption enhancer containing self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) for curcumin improved anti-cancer activity and oral bioavailability. *Journal of Molecular Liquids*, 324, 114774. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.114774>
- Karavasili, C., Andreadis, I. I., Tsantarliotou, M. P., Taitzoglou, I. A., Chatzopoulou, P., Katsantonis, D., Zacharis, C. K., Markopoulou, C., & Fatouros, D. G. (2020). 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*, 21(6), 208. <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01765-2>
- Kassem, A. A., Abd El-Alim, S. H., Salman, A. M., Mohammed, M. A., Hassan, N. S., & El-Gengaihi, S. E. (2020). Improved hepatoprotective activity of *Beta vulgaris* L. leaf extract loaded self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS): *In vitro* and *in vivo* evaluation. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 46(10), 1589–1603. <https://doi.org/10.1080/03639045.2020.1811303>
- Kazi, M., A. Nasr, F., Noman, O., Alharbi, A., Alqahtani, M. S., & Alanazi, F. K. (2020). Development, Characterization Optimization, and Assessment of Curcumin-Loaded Bioactive Self-Nanoemulsifying Formulations and Their Inhibitory Effects on Human Breast Cancer MCF-7 Cells. *Pharmaceutics*, 12(11), 1107. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12111107>
- Kazi, M., Alhajri, A., Alshehri, S. M., Elzayat, E. M., Al Meanazel, O. T., Shakeel, F., Noman, O., Altamimi, M. A., & Alanazi, F. K. (2020). Enhancing Oral Bioavailability of Apigenin Using a Bioactive Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (Bio-SNEDDS): In Vitro, In Vivo and Stability Evaluations. *Pharmaceutics*, 12(8), 749. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12080749>
- Kazi, M., Alqahtani, A., Ahmad, A., Noman, O. M., Aldughaim, M. S., Alqahtani, A. S., & Alanazi, F. K. (2021). Development and optimization of sitagliptin and dapagliflozin loaded oral self-nanoemulsifying formulation against type 2 diabetes mellitus. *Drug Delivery*, 28(1), 100–114. <https://doi.org/10.1080/10717544.2020.1859001>
- Krstić, M., Medarević, Đ., Đuriš, J., & Ibrić, S. (2018). Self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) and self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS) as lipid nanocarriers for improving dissolution rate and bioavailability of poorly soluble drugs. Dalam *Lipid Nanocarriers for Drug Targeting* (hlm. 473–508). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813687-4.00012-8>
- Kumar, M., Bishnoi, R. S., Shukla, A. K., & Jain, C. P. (2019). Techniques for Formulation of Nanoemulsion Drug Delivery System: A Review. *Preventive Nutrition and Food Science*, 24(3), 225–234. <https://doi.org/10.3746/pnf.2019.24.3.225>
- Kumar, R., Khursheed, R., Kumar, R., Awasthi, A., Sharma, N., Khurana, S., Kapoor, B., Khurana, N., Singh, S. K., Gowthamarajan, K., & Wadhvani, A. (2019). Self-nanoemulsifying drug delivery system of fisetin: Formulation, optimization, characterization and cytotoxicity assessment. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 54, 101252. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101252>

- Li, P., Nielsen, H. M., & Müllertz, A. (2016). Impact of Lipid-Based Drug Delivery Systems on the Transport and Uptake of Insulin Across Caco-2 Cell Monolayers. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 105(9), 2743–2751. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.01.006>
- Liu, C., Wang, R., He, S., Cheng, C., & Ma, Y. (2020). The stability and gastro-intestinal digestion of curcumin emulsion stabilized with soybean oil bodies. *LWT*, 131, 109663. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.109663>
- Mahmoudi, A., Kesharwani, P., Majeed, M., Teng, Y., & Sahebkar, A. (2022). Recent advances in nanogold as a promising nanocarrier for curcumin delivery. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 215, 112481. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2022.112481>
- Mardiyanto, M., Fithri, N. A., & Tandry, M. (2018). Characterization and Optimization of Capryol-90, Polysorbate-80, And Peg-400 Proportion in Mefenamic Acid Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) With Simplex-Lattice-Design. *Science and Technology Indonesia*, 3(4), 164. <https://doi.org/10.26554/sti.2018.3.4.164-172>
- Marwat, S. K., Rehman, F., Khan, E. A., Baloch, M. S., Sadiq, M., Ullah, I., Javaria, S., & Shaheen, S. (2017). Review—Ricin *communis*—Ethnomedicinal uses and pharmacological activities. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 30(5), 1815–1827.
- Mošovská, S., Petáková, P., Kaliňák, M., & Mikulajová, A. (2016). Antioxidant properties of curcuminoids isolated from *Curcuma longa* L. *Acta Chimica Slovaca*, 9(2), 130–135. <https://doi.org/10.1515/acs-2016-0022>
- Nandi, U., Ajiboye, A. L., Patel, P., Douroumis, D., & Trivedi, V. (2021). Preparation of Solid Dispersions of Simvastatin and Soluplus Using a Single-Step Organic Solvent-Free Supercritical Fluid Process for the Drug Solubility and Dissolution Rate Enhancement. *Pharmaceuticals*, 14(9), 846. <https://doi.org/10.3390/ph14090846>
- Nasr, A., Gardouh, A., & Ghorab, M. (2016). Novel Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (S-SNEDDS) for Oral Delivery of Olmesartan Medoxomil: Design, Formulation, Pharmacokinetic and Bioavailability Evaluation. *Pharmaceutics*, 8(3), 20. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics8030020>
- Sokkula, S. R., & Gande, S. (2020). A Comprehensive Review on Self-Nano Emulsifying Drug Delivery Systems: Advancements & Applications. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 576–583. <https://doi.org/10.25004/IJPSDR.2020.120522>
- Soni, M. G. C., Prajapati, S. K., & Chaudhri, N. (t.t.). SELF NANOEMULSION: ADVANCE FORM OF DRUG DELIVERY SYSTEM. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3(10).
- Wang, L., Mu, R.-J., Li, Y., Lin, L., Lin, Z., & Pang, J. (2019). Characterization and antibacterial activity evaluation of curcumin loaded konjac glucomannan and zein nanofibril films. *LWT*, 113, 108293. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2019.108293>
- Wickramasinghe Mudiyansele, D. R., & Wickramasinghe, I. (2023). Comparison of physicochemical characteristics of virgin coconut oils from traditional and hybrid coconut varieties. *Journal of Agriculture and Food Research*, 12, 100554. <https://doi.org/10.1016/j.jafr.2023.100554>
- Xi, J., Chang, Q., Chan, C. K., Meng, Z. Y., Wang, G. N., Sun, J. B., Wang, Y. T., Tong, H. H. Y., & Zheng, Y. (2009). Formulation Development and Bioavailability Evaluation of a Self-Nanoemulsified Drug Delivery System of Oleanolic Acid. *AAPS PharmSciTech*, 10(1), 172–182. <https://doi.org/10.1208/s12249-009-9190-9>
- Xu, Q., Wang, L., Li, W., Xing, Y., Zhang, P., Wang, Q., Li, H., Liu, H., Yang, H., Liu, X., & Ma, Y. (2019). Scented Tartary Buckwheat Tea: Aroma Components and Antioxidant Activity. *Molecules*, 24(23), 4368. <https://doi.org/10.3390/molecules24234368>
- Yadav, P., Rastogi, V., & Verma, A. (2020). Application of Box–Behnken design and desirability function in the development and optimization of self-nanoemulsifying drug delivery system for enhanced dissolution of ezetimibe. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 6(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s43094-020-00023-3>
- Zhao, Z., Cui, X., Ma, X., & Wang, Z. (2020). Preparation, characterization, and evaluation of antioxidant activity and bioavailability of a self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) for buckwheat flavonoids. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 52(11), 1265–1274. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmaa124>

- Zhou, X.-L., Chen, Z.-D., Zhou, Y.-M., Shi, R.-H., & Li, Z.-J. (2019). The Effect of Tartary Buckwheat Flavonoids in Inhibiting the Proliferation of MGC80-3 Cells during Seed Germination. *Molecules*, 24(17), 3092. <https://doi.org/10.3390/molecules24173092>
- Zhu, H., Xu, T., Qiu, C., Wu, B., Zhang, Y., Chen, L., Xia, Q., Li, C., Zhou, B., Liu, Z., & Liang, G. (2016). Synthesis and optimization of novel allylated mono-carbonyl analogs of curcumin (MACs) act as potent anti-inflammatory agents against LPS-induced acute lung injury (ALI) in rats. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 121, 181–193. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.05.041>
- Zielińska, M., Dereń, K., Polak-Szczybyło, E., & Stępień, A. E. (2021). The Role of Bioactive Compounds of *Nigella sativa* in Rheumatoid Arthritis Therapy—Current Reports. *Nutrients*, 13(10), 3369. <https://doi.org/10.3390/nu13103369>