

## Formulation self nano emulsifying drug delivery system glimepiride using oleic acid as oil phase

### Formulasi *self nano emulsifying drug delivery system* (SNEDDS) glimepirid dengan fasa minyak asam oleat

Sani Ega Priani\*, Nurrayan, Fitrianti Darusman

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung  
Jl.Rangga Malela No.1, Bandung 40116

Submitted: 23-09-2017

Reviewed: 26-10-2017

Accepted: 22-11-2017

#### ABSTRAK

Glimepirid adalah obat antidiabetika golongan sulfonilurea generasi ketiga. Glimepirid memiliki kelarutan yang rendah dalam air sehingga dapat berpengaruh buruk pada disolusi dan bioavailabilitasnya. *Self nanoemulsifying drug delivery systems* (SNEDDS) banyak dikembangkan sebagai pembawa untuk obat yang sukar larut dalam air. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengembangkan SNEDDS glimepirid yang mampu memperbaiki disolusi dan bioavailabilitasnya. SNEDDS diformulasi menggunakan asam oleat sebagai fasa minyak, tween 80 sebagai surfaktan, dan transcutool sebagai kosurfaktan karena kemampuan melarutkan zat aktif dengan baik. Sediaan SNEDDS dievaluasi meliputi penentuan % transmisi, dispersibilitas, stabilitas termodinamik, bentuk dan ukuran globul serta kecepatan disolusi. Hasil menunjukkan bahwa sediaan SNEDDS glimepirid mampu menghasilkan nanoemulsi dengan cepat dan spontan yang stabil berdasarkan uji termodinamika. Hasil *transmission electron microscopy* menunjukkan globul emulsi berbentuk sferis dalam ukuran nanometer. Rata-rata ukuran globul emulsi adalah 45 nm. Sediaan SNEDDS mampu meningkatkan disolusi glimepirid secara signifikan dibandingkan zat aktif murninya.

**Kata kunci:** SNEDDS, glimepirid, asam oleat, disolusi

#### ABSTRACT

Glimepiride is a third generation sulphonylurea antidiabetic drug. Glimepiride is poorly water soluble drug that may cause poor dissolution and unpredicted bioavailability. Self nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) have become a popular formulation option as nanocarriers for poorly water-soluble drugs. The objective of this research was to develop SNEDDS formulation of glimepiride to improve oral dissolution and bioavailability. Glimepiride SNEDDS was formulated using oleic acid as oil phase, tween 80 as surfactant, and transcutool as co-surfactant due to their higher solubilization effect. The formulated SNEDDS were evaluated for % transmittance, dispersibility, thermodynamic stability, dissolution, globule size and morphology analysis. The results showed that the glimepiride SNEDDS was rapidly formed clear emulsion and stable based on thermodynamic test.

---

**Penulis korespondensi:**

Sani Ega Priani

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

Jln. Ranga Malela No.1 Bandung

Email:egapriani@gmail.com

Transmission electron microscopy demonstrated the spherical droplets morphology in nanometer range. The globule average diameter size was 45 nm. The SNEDDS formulation significantly increase dissolution of glimepiride compared with pure drug.

**Keywords:** SNEDDS, glimepiride, oleic acid, dissolution

## PENDAHULUAN

Glimepirid merupakan obat anti diabetika oral yang bekerja merangsang sekresi insulin dengan mengikat reseptor sulfonilurea pada membran plasma sel beta pankreas. Glimepirid merupakan obat golongan BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) kelas II karena memiliki kelarutan yang rendah dalam air namun memiliki permeabilitas yang tinggi (Shah *et al.*, 2013). Sifatnya yang sukar larut dalam air, akan menimbulkan masalah pada disolusi dan absorpsinya di saluran cerna. Oleh karena itu, perlu dilakukan pengembangan formula yang mampu meningkatkan disolusi dari glimepirid. Salah satu bentuk sediaan yang diketahui mampu meningkatkan disolusi senyawa yang sukar larut dalam air adalah *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS).

SNEDDS merupakan sistem penghantaran obat multikomponen yang terdiri dari minyak, surfaktan, dan kosurfaktan yang dengan pengadukan sedang, dapat membentuk nanoemulsi minyak dalam air (ukuran globul <100 nm) saat kontak dengan media air misalnya dengan cairan gastrointestinal (Seema and Kuma., 2014). Globul berukuran nano tersebut menyebabkan terjadinya pelepasan dan absorpsi zat aktif dengan cepat di saluran cerna. Oleh karena itu, formulasi sediaan SNEDDS diketahui mampu memperbaiki disolusi dan bioavailabilitas dari zat yang bersifat lipofil atau sukar larut dalam air (Soni *et al.*, 2014; Wang *et al.*, 2015). Dibandingkan dengan sediaan nanoemulsi konvensional, kelebihan dari sediaan SNEDDS adalah meningkatnya stabilitas fisika dan kimia dari sediaan karena diformulasi tanpa air dan sediaan SNEDDS dapat dikemas dalam sediaan dosis tunggal menggunakan kapsul keras dan kapsul lunak (Shahba *et al.*, 2012).

Pada penelitian ini dilakukan pembuatan sediaan SNEDDS dengan kandungan zat aktif glimepirid untuk meningkatkan disolusi glimepirid dalam saluran gastrointestinal, sehingga pada akhirnya diharapkan mampu meningkatkan bioavailabilitasnya. Sediaan SNEDDS diformulasi menggunakan berbagai formula dengan variasi konsentrasi minyak, surfaktan dan kosurfaktan dan kemudian dievaluasi untuk mengetahui karakteristik fisika dan kimianya.

## Metode Penelitian

### Alat dan Bahan

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah spektrofotometer UV (Shimadzu UV mini-1240), *Particle Size Analyzer* (Beckman Coulter LS 13 320), *Transmission Electron Microscopy* (JEOL JEM 1400), vortex (Thermo Scientific), alat uji disolusi, sonikator (Bransonic CPX2800H-E), *magnetic stirrer* (Termolyne S131120-33Q), *stopwatch* (Digitec).

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah glimepirid (PT. Kimia Farma, Tbk.), isopropil miristat, minyak biji bunga matahari, minyak zaitun, asam oleat, tween 80, *cremophor* RH 40, propilenglikol, PEG 400, dan *transcutol*.

## Cara Kerja

### Uji kelarutan glimepirid

Dilakukan uji kelarutan glimepirid dalam berbagai pembawa (minyak, surfaktan dan kosurfaktan). Dibuat berbagai perbandingan glimepirid dan pembawa (dalam tabung terpisah) kemudian dilihat kelarutannya setelah diaduk menggunakan vortex selama 5 menit. Perbandingan yang digunakan adalah 1:1; 1:2; 1:3; 1:4 ;1:5 ;1:6 ;1:7 ;1:8. Pengujian dihentikan bila sudah diketahui perbandingan yang mampu melarutkan glimepirid dengan sempurna (Chavda *et al.*, 2013).

### Optimasi konsentrasi minyak, surfaktan, dan kosurfaktan dalam formula SNEDDS

Dibuat 9 formula SNEDDS dengan perbandingan minyak dan (surfaktan+kosurfaktan) 1:9; 1:8 dan 1:7 serta perbandingan surfaktan: kosurfaktan 3:1; 2:1; 3:2. SNEDDS dibuat dengan cara

mencampurkan fase minyak, surfaktan dan kosurfaktan dan diaduk menggunakan vortex sampai homogen setelah dipanaskan pada suhu 40°C. Terhadap formula hasil optimasi dilakukan evaluasi meliputi pengukuran nilai persen transmittan dan pengujian dispersibilitas (Shah *et al.*, 2013).

#### **Pembuatan formula SNEDDS glimepirid**

Setelah diperoleh formula optimum SNEDDS, dibuat formula akhir SNEDDS yang mengandung glimepirid 1 mg/mL. SNEDDS dibuat dengan mencampurkan minyak (asam oleat), surfaktan (tween 80) dan kosurfaktan (trancutol) terpilih. Campuran dipanaskan pada suhu 40°C, lalu ditambahkan glimepirid dan divortex sampai homogen kemudian dilanjutkan dengan sonikasi selama 15 menit (Shah *et al.*, 2013; Wadhwa *et al.*, 2015).

#### **Evaluasi formula SNEDDS**

Terhadap formula SNEDDS glimepirid dilakukan evaluasi meliputi:

##### **Pengukuran persen transmittan**

Sebanyak 1 mL formula SNEDDS masing-masing ditambahkan dengan 100 mL aquades lalu dikocok hingga homogen. Selanjutnya dilakukan pengukuran persen transmittan pada panjang gelombang 650 nm menggunakan aquades sebagai blangko (Senapati *et al.*, 2016).

##### **Pengujian dispersibilitas**

Pengujian dispersibilitas dilakukan dengan menggunakan alat uji disolusi tipe II. Sebanyak 1 mL formula SNEDDS masing-masing ditambahkan ke dalam 500 mL aquades pada suhu 37±0.5 °C dengan kecepatan 50 rpm. Formulasi SNEDDS dinilai dari tampilan secara visual sesuai dengan tingkat emulsifikasi, dievaluasi menggunakan sistem penilaian pada Tabel I (Nasr *et al.*, 2016).

**Tabel I. Interpretasi hasil pengujian dispersibilitas**

<b>Grade</b>	<b>Keterangan</b>
A	Cepat membentuk nanoemulsi (dalam 1 menit), memiliki penampilan yang jernih
B	Cepat membentuk nanoemulsi, emulsi sedikit kurang jernih, memiliki penampilan putih kebiruan
C	Emulsi putih susu yang terbentuk dalam waktu 2 menit
D	Kusam, emulsi putih keabu abuan dengan penampilan sedikit berminyak yang lambat membentuk emulsi (lebih dari 2 menit)
E	Formulasi menunjukkan sedikit teremulsifikasi dengan ukuran globul minyak besar di permukaan

##### **Pengujian robustness**

Sebanyak 1 mL formula SNEDDS masing-masing dimasukkan dalam 100 mL media aquades, HCl 0,1 N dan dapar fosfat pH 6,8, lalu dilakukan pengadukan menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 100 rpm pada suhu 37°C. Selanjutnya dilakukan penyimpanan pada suhu kamar selama 24 jam. Kemudian diamati secara visual setiap tanda-tanda pemisahan fase (Nasr *et al.*, 2016).

##### **Pengujian termodinamika**

Terdapat 3 macam pengujian termodinamika, yaitu *heating cooling cycle*, sentrifuga dan *freeze thaw cycle*.

##### **Heating cooling cycle**

Pengujian dilakukan pada formula SNEDDS dengan 6 siklus antara suhu lemari pendingin 4°C dan 45°C dengan penyimpanan pada setiap suhu tidak kurang dari 48 jam (Vilas, 2014).

##### **Sentrifuga**

Formulasi SNEDDS disentrifugasi dengan kecepatan 2500 rpm selama 40 menit (Vilas, 2014).

##### **Freeze thaw cycle**

Formula SNEDDS diuji menggunakan *freeze thaw cycle* pada suhu -21°C dan 25°C dengan penyimpanan pada setiap suhu tidak kurang dari 48 jam (Vilas, 2014).

### Penentuan ukuran partikel/globul

Penentuan ukuran partikel dilakukan menggunakan alat *particle size analyzer* (PSA). Sebanyak 100  $\mu\text{L}$  formula SNEDDS dilarutkan kedalam 100 mL aquades dan diameter globul diukur menggunakan alat PSA (Zhao *et al.*, 2010).

### Pengujian visualisasi morfologi nanoemulsi

Untuk mengetahui morfologi dari nanoemulsi secara visual, dilakukan pengujian dengan menggunakan *transmission electron microscopy* (TEM). Formula SNEDDS dilarutkan dalam aqua p.i dengan perbandingan 1:1000, lalu diamati morfologi nya menggunakan TEM (Salunkhe *et al.*, 2014; Kaur *et al.*, 2013).

### Penetapan kadar

SNEDDS glimepirid ditimbang sebanyak 10 mg lalu dilarutkan kedalam dapar fosfat pH 7,4. Selanjutnya larutan disonikasi selama 10 menit lalu disaring. Absorbansi filtrat diukur menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum (Reddy *et al.*, 2015). Sebelumnya dilakukan penentuan panjang gelombang maksimum dan dibuat kurva kalibrasi glimepirid pada konsentrasi 6, 8, 10, 12 dan 14 ppm.

### Pengujian disolusi

Dilakukan uji disolusi terhadap formula SNEDDS glimepirid dan glimepirid murni dengan menggunakan alat uji disolusi tipe II dengan kecepatan putaran 50 rpm dalam 900 mL dapar fosfat pH 7,4 pada suhu 37°C. 5 mL aliquot diambil pada waktu 5, 10, 15, dan 30 menit. Selanjutnya konsentrasi glimepirid diukur menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimumnya (Shah *et al.*, 2013; Reddy *et al.*, 2015). Dilakukan juga pengujian uji disolusi terhadap basis SNEDDS (tanpa glimepirid) dengan kondisi uji yang sama. Sampel yang diperoleh pada uji terhadap basis pada setiap interval waktu, digunakan sebagai blanko pada pengujian spektrofotometri UV sampel uji disolusi SNEDDS Glimpirid. Hal tersebut dilakukan untuk menghilangkan pengaruh absorbansi yang ditimbulkan basis.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Uji kelarutan glimepirid

Dalam formulasi SNEDDS, kelarutan zat aktif dalam pembawa (minyak, surfaktan dan kosurfaktan) akan mempengaruhi karakteristik sediaan akhir yang dihasilkan. Semakin baik kelarutan zat aktif dalam pembawa akan semakin banyak jumlah zat aktif yang dapat dicampurkan ke dalam sediaan SNEDDS. Hasil pengujian kelarutan glimepirid dalam berbagai pembawa ditampilkan pada Tabel II. Berdasarkan hasil pengujian, pembawa yang mampu melarutkan glimepirid paling baik yaitu asam oleat sebagai fase minyak, tween 80 sebagai surfaktan dan *transcutol* sebagai kosurfaktan.

**Tabel II. Hasil uji kelarutan glimepirid**

Jenis	Bahan	Kelarutan Glimepirid (mg) dalam pembawa (mL)
Minyak	Minyak Zaitun	1:4
	Minyak Biji Bunga Matahari	1:3
	Isopropil Miristat	1:3
	Asam Oleat	1:1
Surfaktan	Tween 80	1:4
	Cremophor RH 40	1:7
Kosurfaktan	Transcutol	1:1
	PEG 400	1:3
	Propilenglikol	1:3

### Optimasi konsentrasi minyak, surfaktan, dan kosurfaktan dalam formula SNEDDS

Untuk mendapatkan formula SNEDDS optimum di buat 9 variasi formula. Terhadap formula yang dihasilkan dilakukan uji persen transmitan dan uji dispersibilitas untuk mengetahui formula terbaik. Pengujian persen transmitan dilakukan untuk melihat kejernihan sediaan setelah dilakukan pengenceran 1 : 100 (Senapati *et al.*, 2016). Formula SNEDDS yang baik adalah formula yang memiliki nilai persen transmitan mendekati 100% karena dengan begitu diperkirakan globul yang terbentuk telah mencapai ukuran nanometer (Amrutkar *et al.*, 2014). Dari hasil pengujian dipilih 4 formula terbaik yakni F2, F3, F4 dan F5 yang memiliki nilai persen transmitan >95% (Tabel III). Nilai persen transmitan >95% mengindikasikan pembentukan emulsi yang jernih (Reddy *et al.*, 2016).

**Tabel III. Hasil pengujian persen transmitan pada optimasi formula**

Formula	Perbandingan M : (S+K)	Perbandingan (S:K)	% Transmitan
F1	1:9	3:2	94,0 ± 0,265
F2	1:9	2:1	98,7 ± 0,700
F3	1:9	3:1	95,7 ± 2,797
F4	1:8	3:2	96,8 ± 0,100
F5	1:8	2:1	97,6 ± 0,700
F6	1:8	3:1	93,0 ± 2,170
F7	1:7	3:2	88,5 ± 0,751
F8	1:7	2:1	81,1 ± 1,677
F9	1:7	3:1	56,5 ± 1,986

Selanjutnya terhadap ke-4 formula, dilakukan pengujian dispersibilitas. Uji dispersibilitas dilakukan untuk mengukur kecepatan terbentuknya nanoemulsi, dan melihat secara visual tingkat emulsifikasi yang terjadi. Pada pengujian ini ditetapkan penilaian *grade*, dimana pembentukan emulsi *grade A* dan *B* menunjukkan keberhasilan terbentuknya nanoemulsi pada formula (Nasr *et al.*, 2016). Hasil uji menunjukkan keempat formula memenuhi persyaratan uji dispersibilitas (Tabel IV). Hal tersebut ditunjukkan dengan waktu dispersibilitas yang <1 menit dan terbentuk larutan yang jernih yang mengindikasikan pembentukan nanoemulsi.

**Tabel IV. Hasil uji dispersibilitas pada optimasi fomula**

Formula	Waktu Dispersibilitas (Detik)	Kejernihan	Grade
F2	20,78 ± 1,17	Jernih	A
F3	14,26 ± 1,00	Jernih	A
F4	15,25 ± 1,26	Jernih	A
F5	24,33 ± 1,61	Jernih	A

### Optimasi formula SNEDDS glimepirid

Kedalam 4 formula SNEDDS optimum dilakukan penambahan glimepirid dengan konsentrasi 1 mg/mL. Untuk skrining awal keberhasilan SNEDDS dilakukan pengujian persen transmitan terhadap formula SNEDDS glimepirid (Tabel V). Dari hasil pengujian diketahui bahwa formula F3A memiliki nilai persen transmitan terbaik dan mengindikasikan kejernihan sistem emulsi karena nilai persen transmitannya >95% (Reddy *et al.*, 2016). Hasil uji dispersibilitas terhadap formula F3A menunjukkan waktu dispersibilitas 19,01 ± 1,40 detik yang memenuhi kriteria emulsifikasi *grade A*.

**Tabel V. Hasil pengujian persen transmittan optimasi SNEDDS glimepirid**

Formula	% Transmittan
F2A	62,10 ± 0,569
F3A	95,77 ± 0,473
F4A	92,5 ± 0,200
F5A	82,9 ± 1,328

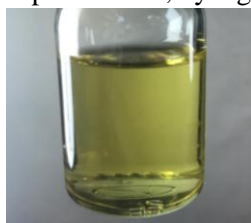
**Evaluasi sediaan SNEDDS glimepirid**

Terhadap sediaan SNEDDS F3A dilakukan evaluasi lebih lanjut untuk menentukan karakteristik fisika dan kimia sediaan SNEDDS yang dihasilkan. Hasil uji dapat dilihat pada Tabel VI.

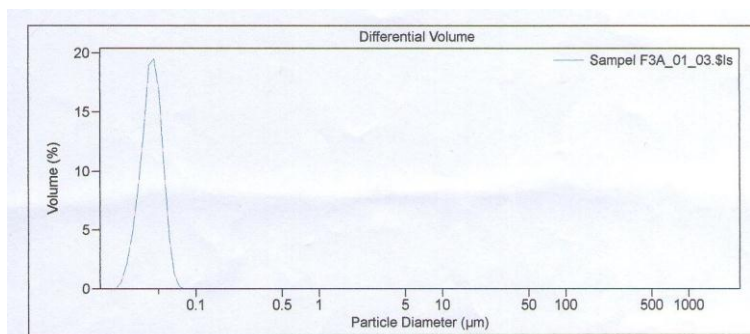
**Tabel VI. Hasil evaluasi SNEDDS glimepirid 1 mg/mL (Fomula F3A)**

Jenis Pengujian	Hasil	
Waktu dispersibilitas dan <i>Robustness</i>	Aquadest	32,8 detik (Stabil)
	Dapar Fosfat pH 6,8	21,01 detik (Stabil)
	HCl 0,1 N	27,23 detik (Stabil)
Stabilitas Termodinamika	<i>Heating cooling</i>	Stabil
	Sentrifugasi	Stabil
	<i>Freeze thaw</i>	Stabil
Kadar zat aktif	100,64 ± 0,108 %	
Rata rata ukuran globul	45 nm	

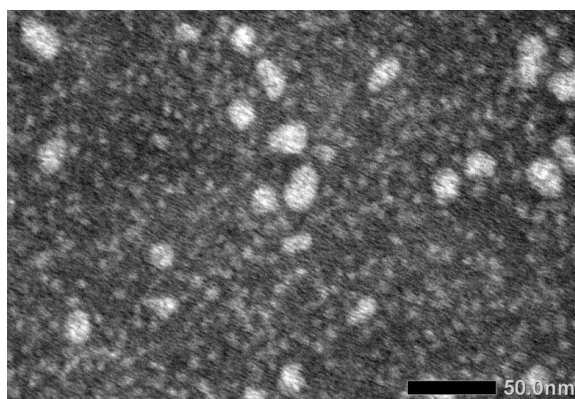
Sediaan SNEDDS glimepirid yang dihasilkan membentuk caitan kental yang bening dengan warna kekuningan (Gambar 1). Dari hasil evaluasi sediaan terlihat bahwa sediaan SNEDDS memenuhi persyaratan dilihat dari aspek kemampuan terdispersi spontan membentuk sistem emulsi yang bening dan aspek stabilitas termodinamik. Pengujian *robustness* dan dipersibilitas pada tiga jenis pelarut menggambarkan bahwa sediaan mampu membentuk emulsi spontan baik pada lingkungan pH asam yang mewakili kondisi lambung atau pada dapar fosfat 6,8 yang mewakili kondisi usus halus.

**Gambar 1. SNEDDS Glimepirid**

Hasil penentuan ukuran globul menggunakan alat *particle size analyzer* menunjukkan bahwa rata-rata ukuran globul 45 nm (Gambar 2). Hal tersebut menunjukkan bahwa sediaan yang terbentuk memenuhi persyaratan SNEDDS karena mampu membentuk nanoemulsi secara spontan dengan ukuran globul <100 nm (Seema and Kuma, 2014). Selanjutnya dilakukan pengujian untuk melihat morfologi globul nanoemulsi yang terbentuk menggunakan *transmission electron microscopy* (TEM). Hasilnya memperlihatkan globul-globul berukuran nano dengan bentuk sferis (Gambar 3).

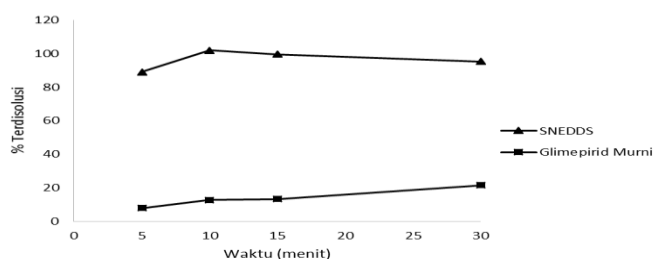


**Gambar 2.** Hasil pengujian ukuran globul SNEDDS menggunakan alat PSA



**Gambar 3.** Hasil TEM SNEDDS glimepirid

Untuk melihat pengaruh sediaan SNEDDS terhadap disolusi glimepirid dilakukan uji disolusi secara *in vitro* dan dibandingkan dengan kecepatan disolusi zat aktif murninya. Profil laju disolusi pada sediaan SNEDDS glimepirid menunjukkan laju disolusi yang jauh lebih tinggi dibandingkan laju disolusi glimepirid murni (Gambar 4). Dalam bentuk sediaan SNEDDS, glimepirid sudah terdisolusi sempurna pada waktu 10 menit. Hal ini menunjukkan bahwa pembuatan sediaan SNEDDS dapat memperbaiki laju disolusi glimepirid, dikarenakan terdapat fase minyak yang dapat melarutkan glimepirid lebih baik, juga terdapat surfaktan dan kosurfaktan yang membantu peningkatan kelarutan dari glimepirid. Terbentuknya globul berukuran nano disaluran cerna memungkinkan pelepasan zat yang lebih baik dan mampu memperbaiki disolusinya (Soni *et al.*, 2014).



**Gambar 4.** Hasil uji disolusi glimepirid

## KESIMPULAN

Telah berhasil dibuat SNEDDS glimepirid 1mg/mL dengan menggunakan fasa minyak asam oleat, surfaktan tween 80 dan kosurfaktan *transcutol* dengan perbandingan minyak : (surfaktan & kosurfaktan) 1:9 dan perbandingan surfaktan : kosurfaktan 3:1. SNEDDS yang terbentuk memenuhi persyaratan uji persen transmittan, dispersibilitas, *robustness*, dan stabilitas termodinamika. SNEDDS glimepirid memenuhi kriteria sediaan nano dengan ukuran globul rata-rata 45 nm dan berbentuk sferis. Sediaan SNEDDS terbukti dapat meningkatkan disolusi dari zat aktif glimepirid dibandingkan dengan glimepirid murni.

## DAFTAR PUSTAKA

- Amrutkar, C., Salunkhe K., Chaudhari S., 2014, Study on Self Nano Emulsifying Drug Delivery System of Poorly Water Soluble Drug Rosuvastatin Calcium, *World Journal of Pharmaceutical Research*, 3(4), 2137-2151.
- Chavda, H., Patel J., Chavda G., Dave S., Patel A., Patel C., 2013, Self-Nanoemulsifying Powder of Isotretinoin: Preparation and Characterization, *Journal of Powder Technology*, 2013: 1-9.
- Kaur, G., Chandel P., Harikumar S.L., 2013, Formulation Development Of Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (Snedds) Of Celecoxib For Improvement Of Oral Bioavailability, *Pharmacophore*, 4(4): 120-133.
- Nasr, A., Gardouh A., Ghorab M., 2016, Effect of Oils, Surfactants and Cosurfactants on Phase Behavior and Physicochemical Properties of Self- Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) for Irbesartan and Olmesartan, *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 8(1): 1-9.
- Reddy, M.S., Sowjanya N., 2015, Formulation and in-vitro Characterization of Solid Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (s-SNEDDS) of Simvastatin, *Journal of Pharmaceutical and Science*, 7(1): 40-48.
- Reddy, M.S., G. Harish, Md. Fazal U., 2016, Formulation and in-vitro characterization S-SNEDDS of Rilpivirine, *Int J Pharm Sci Res*, 7(7): 3117-3129.
- Salunkhe, S.S., Thorat J.D., Bhatia M.S., Bhatia N.M., Choudhari P.B., 2014, Formulation, Development and Evaluation of Ibuprofen Loaded Nanoemulsion Prepared by Nanoprecipitation Technique: Use of Factorial Design Approach as a Tool of Optimization Methodology, *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 44(4): 273-290.
- Seema, G., Kuma, S.A., 2014, Self Nanoemulsifying Drug Delivery System- A Noval Approach For Improving Bioavailability, *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 6: 2191-2194.
- Senapati, P.C., Sahoo S.K., Sahu A.N., 2016, Mixed Surfactant Based (SNEDDS) Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System Presentig Efavirenz for Enhancement of Oral Bioavailability, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 80: 42-51
- Shahba, A.W., Kazi M., Fars K.A., 2012, Novel Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems (SNEDDS) for Oral Delivery of Cinnarizine: Design, Optimization, and *In-Vitro* Assessment, *AAPS PharmSciTech*, 13(3): 967-977.
- Shah, S.E., Parikh R.H., Chavda J.R., Sheth N.R., 2013, Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System of Glimepiride: Design, Development and Optimization, *J Pharm Sci and Tech*, 67(3): 201-213.
- Soni, G.C., Prajapati S.K., Chaudhri, N., 2014, Self Nanoemulsion: Advance Form Of Drug Delivery System, *World journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3(10): 410-436.
- Vilas, P.C., 2014, Preparation and In Vitro Evaluation of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Containing Clopidogrel, *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res*, 25(1): 10-15.
- Wadhwa, J., Asthana A., Shilakari G., Chopra A.K., Singh R., 2015, Development and Evaluation of Nanoemulsifying Preconcentrate of Curcumin for Colon Delivery, *The Scientific World Journal*, 2015:1-15.
- Wang, H., Li Q., Deng W., Siaw E.O., Wang Q., Wang S., Cao X., Xu X., Yu J., 2015, Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System of Trans-Cinnamic Acid: Formulation Development



- and Pharmacodynamic Evaluation in Alloxan Induced Type 2 Diabetic Rat Model, *Drug Development Research*, 76 (2): 82-93.
- Zhao, Y., Wang C., Chow A.H.L., Ren K., Gong T., Zhang Z., Zhenga Y. , 2010, Self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) for oral delivery of Zedoary essential oil: Formulation and bioavailability studies, *International Journal of Pharmaceutics*, 383: 170-177.

