



Formulasi dan Karakterisasi SNEDDS (Self Nanoemulsifying Drug Delivery System) Mengandung Minyak Jintan Hitam dan Minyak Zaitun

(Formulation and characterization of SNEEDS (self nanoemulsifying drug delivery system) containing black cumin seed oil and olive oil)

Sani Ega Priani*, Sri Yulianingsih Somantri, & Ratih Aryani

Program Studi Farmasi Universitas Islam Bandung, Jl. Ranggagading No. 8, Kota Bandung, Jawa Barat 40116

ABSTRACT: Self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) is known to enhance intestinal absorption of a hydrophobic compound like black seed oil. The objectives of this study were to develop and characterize the SNEDDS containing a combination of black seed oil and olive oil. Black seed oil and olive oil were characterized using Gas Chromatography-Mass Spectrophotometry (GC-MS). The optimization formula was carried out using various comparisons of oil, surfactant, and cosurfactant. The physical properties of SNEDDS were determined by transmittance percentage, dispersibility, robustness, thermodynamics (heating-cooling cycle, centrifugation, freeze-thaw cycle), globule size, and globule morphology tests. The optimum formula of SNEDDS was obtained at a comparison of surfactant and cosurfactant 3:2 and a comparison of oil and surfactant mixtures 1:7. The preparation met the requirement of percent transmittance ($97.27 \pm 0.06\%$), dispersibility (grade A) and stable based on robustness and thermodynamic stability tests. Diluted SNEDDS had an average globule size 99 nm with spherical morphology. SNEDDS preparation containing black seed oil and olive oil has good physical characteristics.

Keywords: SNEDDS; black cumin seed oil; olive oil.

ABSTRAK: *Self Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) diketahui mampu meningkatkan absorpsi oral dari senyawa senyawa hidrofob. Penelitian ini bertujuan untuk memformulasi dan mengkarakterisasi sediaan SNEDDS mengandung kombinasi minyak jintan hitam dan minyak zaitun. Penelitian diawali dengan analisis kandungan senyawa pada minyak jintan hitam dan minyak zaitun dengan metode *Gas Chromatography Mass Spectrophotometry* (GC-MS). Optimasi formula dilakukan dengan variasi konsentrasi minyak, surfaktan, dan kosurfaktan. Sediaan SNEDDS selanjutnya dikarakterisasi dengan pengujian persen transmisi, dispersibilitas, *robustness*, termodinamika (sentrifugasi, *heating cooling cycle*, *freeze thaw cycle*), penentuan ukuran serta morfologi globul nanoemulsi. Formula SNEDDS terbaik mengandung surfaktan *cremophor* RH 40 dan kosurfaktan PEG 400 (3:2) dengan perbandingan fase minyak dan campuran surfaktan kosurfaktan 1:7. Sediaan tersebut memenuhi persyaratan persen transmisi ($97,27 \pm 0,06\%$), uji dispersibilitas (*grade A*), stabil pada pengujian *robustness* dan termodinamika. Sediaan SNEDDS mampu membentuk nanoemulsi secara spontan dengan rata-rata ukuran globul 99 nm dengan globul berbentuk sferis. Studi ini menyimpulkan bahwa sediaan SNEDDS yang mengandung minyak jintan hitam dan minyak zaitun pada formula optimum memiliki karakteristik fisik yang baik.

Kata kunci: SNEDDS; minyak jintan hitam; minyak zaitun.

Pendahuluan

Minyak jintan hitam dan minyak zaitun diketahui sebagai bahan alam yang potensial digunakan untuk menurunkan kadar kolesterol. Minyak jintan hitam diketahui dapat mengurangi total kolesterol, trigliserida, *low-density lipoprotein* (LDL), serta meningkatkan kadar *high-density lipoprotein* (HDL) [1,2]. Timokuinon merupakan komponen bioaktif dari minyak jintan hitam [3]. Sedangkan minyak zaitun mengandung *Monounsaturated Fatty Acid* (MUFA) seperti asam oleat yang dapat menurunkan kadar LDL dan

meningkatkan HDL [4]. Suatu penelitian terdahulu telah menguji pengaruh kombinasi minyak jintan hitam dan minyak zaitun terhadap kadar kolesterol dan trigliserida. Hasilnya menunjukkan bahwa kombinasi minyak jintan hitam dan minyak zaitun pada perbandingan 3:1 mampu memberikan efek sinergis untuk menurunkan kadar kolesterol dan trigliserida dibandingkan penggunaan tunggalnya [5].

Pengantaran obat ke

Article history

Received: 16 Feb 2020
Accepted: 04 April 2020
Published: 30 April 2020

Access this article



*Corresponding Author: Sani Ega Priani

Program Studi Farmasi UNISBA, Jl. Ranggagading No.8, Tamansari,
Kota Bandung, Jawa Barat 40116 | Email: egapriani@gmail.com

Tabel 1. *Grade* pengujian dispersibilitas

Grade	Keterangan
A	Sistem membentuk nanemulsi dengan cepat (<1 menit) dengan penampilan jernih
B	Sistem membentuk nanoemulsi dengan cepat (<1 menit) dengan penampilan kurang jernih (kusam)
C	Emulsi putih susu yang terbentuk dalam waktu < 2 menit
D	Emulsi tidak jernih berwarna putih keabu abuan dengan penampilan sedikit berminyak dan lambat membentuk nano emulsi (> 2 menit)
E	Sedikit teremulsifikasi dan terlihat gubul minyak berukuran besar di permukaan

reseptor untuk menghasilkan efek terapi yang diinginkan dipengaruhi oleh desain sediaan. Minyak jintan hitam mempunyai sifat hidrofobik yang menyebabkan ia memiliki bioavailabilitas oral yang rendah sehingga terbatas dalam efek terapeutiknya [6]. Pengembangan sediaan dengan sistem nanoteknologi terus berkembang untuk zat aktif yang memiliki masalah dalam kelarutan, sifat lipofilisitas, permeabilitas, dan efek degradasi fisiologis tubuh [7].

Pengembangan sediaan farmasi dalam bentuk SNEDDS menjadi sangat potensial bagi sediaan yang mengandung bahan yang bersifat hidrofob. SNEDDS merupakan campuran isotropik minyak, surfaktan, dan kosurfaktan yang akan membentuk nanoemulsi secara spontan ketika bercampur dengan air melalui agitasi yang ringan dalam saluran pencernaan. Nanoemulsi yang terbentuk memiliki ukuran globul kurang dari 100 nm [8,9]. Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa formulasi SNEDDS mampu meningkatkan bioavailabilitas minyak temu putih dengan nilai C_{max} 2,5 kali lebih tinggi dibandingkan dengan minyak murninya [10]. Penelitian lainnya juga menunjukkan bahwa formulasi SNEDDS mampu meningkatkan disolusi dan bioavailabilitas oral dari beberapa senyawa aktif [11]. Penelitian lainnya berhasil memformulasi sediaan SNEDDS yang mengandung minyak jintan hitam tunggal [12]. Pada penelitian ini, dikembangkan sediaan SNEDDS mengandung kombinasi minyak jintan hitam dan minyak zaitun yang diketahui memiliki efek sinergis sebagai antihiperlipidemia.

Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan sediaan SNEDDS yang mengandung minyak jintan hitam dan minyak zaitun dengan perbandingan minyak 3:1. Sediaan yang dihasilkan akan diuji karakteristik dan stabilitas fisiknya.

Metode Penelitian

Bahan

Minyak jintan hitam (Lantabura Internasional, Indonesia), minyak zaitun (Lantabura Internasional, Indonesia), tween 80 (Bratachem, Indonesia), *cremophor* RH 40 (BASF, Indonesia), Transcutol (Gattefosse, Prancis), PEG 400 (Bratachem, Indonesia), propilenglikol (Bratachem, Indonesia).

Penentuan Kandungan Senyawa Aktif

Minyak jintan hitam dan minyak zaitun dikarakterisasi dengan pengujian Gas Chromatography–Mass Spectrometry (Shimadzu GCMS-QP2010 Ultra, Jepang) untuk mengetahui kandungan senyawa dalam kedua minyak yang digunakan.

Uji Ketercampuran Kombinasi Minyak

Uji ketercampuran dilakukan antara kombinasi minyak dengan surfaktan dan kosurfaktan. Surfaktan yang

Tabel 2. Hasil uji ketercampuran minyak

Jenis	Nama Zat	Perbandingan Ketercampuran
Surfaktan	Tween 80	1:9
	<i>Cremophor</i> RH 40	1:4
Kosurfaktan	PEG 400	1:4
	Transcutol	1:7
	Propilenglikol	1:6

Tabel 3. Hasil optimasi perbandingan surfaktan dan kosurfaktan

Formula	Minyak : Smix	Surfaktan : Kosurfaktan	Transmitan (%)
F1	1:9	1:1	96,77 ± 0,32
F2	1:9	3:2	97,97 ± 0,21
F3	1:9	2:1	92,20 ± 1,35
F4	1:9	3:1	96,57 ± 0,23

digunakan adalah *cremophor* RH 40 dan tween 80 sedangkan kosurfaktan yang digunakan adalah propilenglikol, transcutool, dan PEG 400. Uji ketercampuran dilakukan dengan menyiapkan 1 mL campuran minyak dalam tabung reaksi, selanjutnya ditambahkan dengan surfaktan/kosurfaktan. Pengadukan dan pengamatan diberikan setiap penambahan 1 mL surfaktan/kosurfaktan. Surfaktan/kosurfaktan ditambahkan sampai diperoleh campuran bening [13].

Optimasi Perbandingan Surfaktan dan Kosurfaktan

Optimasi formula SNEDDS dilakukan dengan memvariasikan konsentrasi surfaktan dan kosurfaktan pada perbandingan minyak dan campuran surfaktan: kosurfaktan (Smix) 1:9. Perbandingan surfaktan dan kosurfaktan yang digunakan adalah 3:1; 2:1; 3:2; dan 1:1. SNEDDS dibuat dengan cara mencampurkan minyak, surfaktan, dan kosurfaktan kemudian diaduk sampai homogen. Sediaan SNEDDS yang dihasilkan dikarakterisasi dengan pengujian persen transmitan [14,15].

Optimasi Perbandingan Minyak dan Campuran Surfaktan pada Formulasi SNEDDS

Pada optimasi tahap ini, sejumlah enam formula SNEDDS dikembangkan dengan memvariasikan perbandingan minyak dan campuran surfaktan (Smix) (1:9;

1:8; 1:7; 1:6; 1:5 dan 1:4). Sediaan SNEDDS dibuat dengan metode yang sama. Terhadap sediaan dilakukan pengujian persen transmitan, dispersibilitas, *robustness*, stabilitas termodinamika (sentrifugasi, *heating-cooling cycle*, *freeze-thaw cycle*), dan terhadap formula terbaik dilakukan penentuan ukuran serta morfologi globul nanoemulsi. [14,15].

Evaluasi Sediaan SNEDDS

Penentuan Transmitan

Sebanyak 100 µL formula SNEDDS diencerkan hingga 100 mL menggunakan air suling. Pengukuran persen transmitan dilakukan pada panjang gelombang 650 nm menggunakan air suling sebagai blanko. Pengukuran dilakukan menggunakan spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu-UV mini-1240, Jepang) [16].

Pengujian Dispersibilitas

Pengujian dispersibilitas dilakukan dengan menggunakan alat uji disolusi tipe II (Vanguard, USA). Sebanyak 1 ml formula SNEDDS dimasukkan ke dalam 500 ml air suling dalam labu disolusi dan diaduk pada 37 ± 0,5 °C dengan kecepatan 50 rpm. Pengamatan secara visual dilakukan sesuai dengan tingkat emulsifikasi. Tingkat/*grade* dispersibilitas ditetapkan berdasarkan pedoman pada Tabel 1. Untuk memperoleh formulasi SNEDDS yang baik, sediaan harus berada pada *grade* A atau *grade* B [17].

Tabel 4. Hasil optimasi perbandingan surfaktan dan kosurfaktan

Formula	Minyak: Smix	Surfaktan:Kosurfaktan	Transmitan (%)
F2A	1:9	3:2	97,97 ± 0,21
F2B	1:8	3:2	97,33 ± 0,15
F2C	1:7	3:2	97,27 ± 0,06
F2D	1:6	3:2	89,50 ± 0,53
F2E	1:5	3:2	88,23 ± 0,06
F2F	1:4	3:2	15,47 ± 0,15

Tabel 5. Hasil uji dispersibilitas, *robustness*, termodinamika

	Evaluasi	F2A	F2B	F2C
Dispersibilitas	Waktu emulsifikasi (detik)	29,24 ± 0,01	32,32 ± 0,33	34,51 ± 0,19
	Penampilan	Jernih	Jernih	Jernih
	Grade	A	A	A
Robustness	Aquadest	Stabil	Stabil	Stabil
	HCl 0,1 N	Stabil	Stabil	Stabil
	Dapar fosfat pH 6,8	Stabil	Stabil	Stabil
Termodinamika	Heating cooling	Stabil	Stabil	Stabil
	Sentrifugasi	Stabil	Stabil	Stabil
	Freze thaw	Stabil	Stabil	Stabil

Pengujian Robustness

1 mL formula SNEDDS masing-masing dicampurkan dalam 100 mL media air suling, HCl 0,1 N dan dapar fosfat pH 6,8. Pengadukan dilakukan menggunakan *magnetic stirrer* (Termolyne S131120-33Q) dengan kecepatan 100 rpm pada suhu 37 °C. Larutan disimpan pada suhu kamar selama 24 jam, kemudian diamati secara visual setiap tanda-tanda pemisahan fasa [18].

Pengujian Stabilitas Termodinamika [19]

Pengujian dilakukan dengan 3 tahapan yakni sentrifugasi, *heating-cooling cycle*, dan *freeze-thaw cycle*. Uji sentrifugasi dilakukan pada kecepatan 2500 rpm selama 40 menit. Sediaan SNEDDS yang memenuhi syarat kemudian dilanjutkan dengan pengujian *heating-cooling cycle* dan *freeze-thaw cycle*. Pengujian *heating-cooling cycle* dilakukan selama 6 siklus antara suhu lemari pendingin (4 °C) dan 45 °C dengan penyimpanan pada setiap suhu tidak kurang dari 48 jam. Pengujian *Freeze-thaw cycle* dilakukan dengan menyimpan sediaan pada suhu -21 °C dan 25 °C dengan penyimpanan pada setiap suhu tidak kurang dari 48 jam sebanyak tiga siklus.

Penentuan Ukuran Globul

Ukuran globul ditentukan dengan menggunakan alat *Particle Size Analyzer* (Beckman Coulter LS 13 320). Sebanyak 100 µL formula SNEDDS dilarutkan ke dalam 100 mL air suling kemudian dianalisis dengan menggunakan alat PSA [20].

Pengujian Visualisasi Morfologi Nanoemulsi

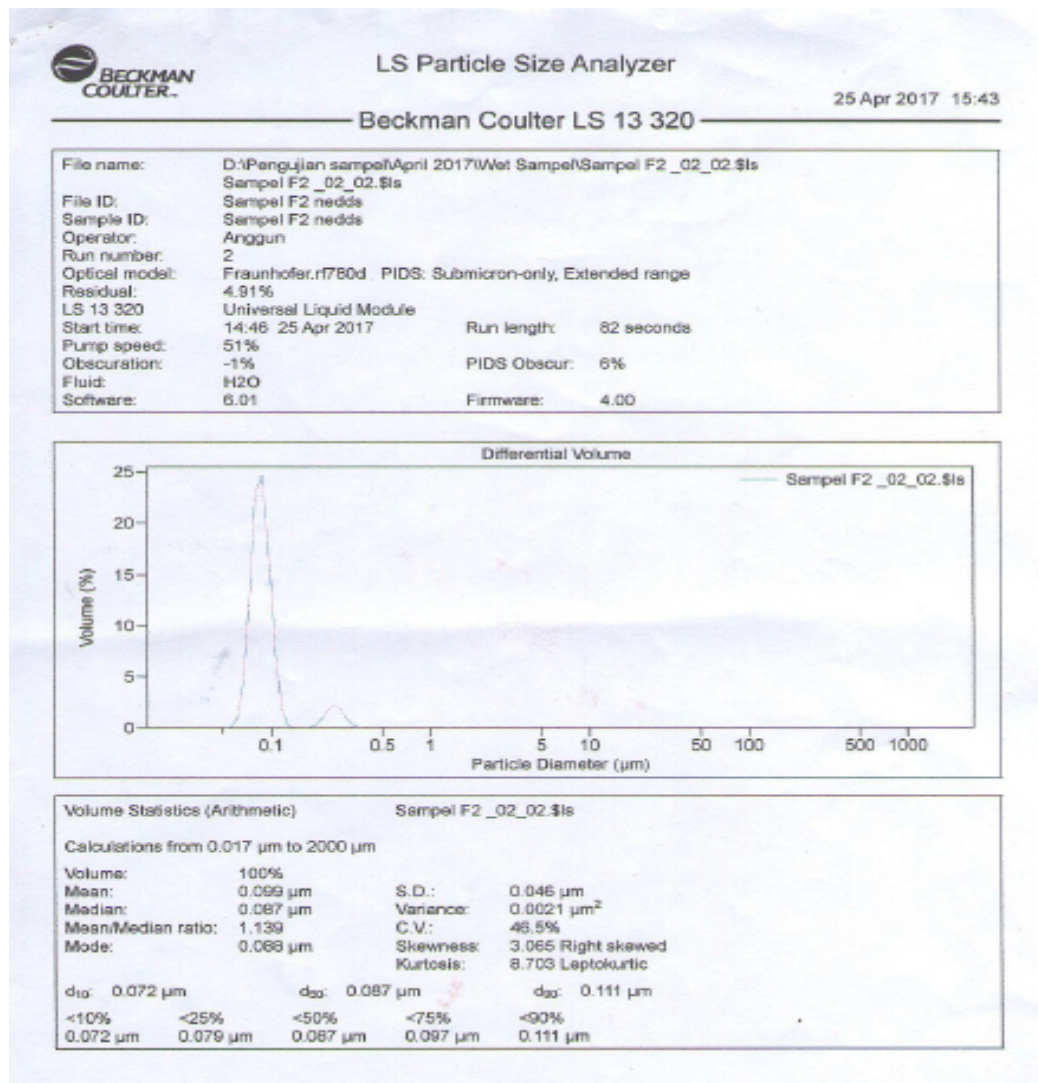
Penentuan morfologi dari nanoemulsi secara visual dilakukan dengan menggunakan *Transmission Electron Microscopy*/ TEM (JEOL JEM 1400, USA). Formulasi

SNEDDS dilarutkan dalam *aqua bidestillata* dengan perbandingan 1:10 sebelum dilakukan pengamatan [21].

Hasil dan Diskusi

Analisis kandungan senyawa aktif minyak jintan hitam dengan menggunakan metode GC-MS menunjukkan adanya senyawa timokuinon dengan konsentrasi 18,14%. Senyawa timokuinon adalah salah satu senyawa aktif dalam minyak jintan hitam yang memberikan efek antihiperkolesterolemia. Timokuinon dapat menurunkan aktivitas HMG-CoA reduktase dan peningkatan kadar reseptor *Low Density Lipoprotein* (LDL) sehingga mengakibatkan penurunan kadar LDL dalam darah [22]. Sedangkan minyak zaitun mengandung senyawa yang diketahui memiliki aktivitas antihiperkolesterol yaitu *Monounsaturated Fatty Acid* (MUFA). MUFA yang terdeteksi paling tinggi dalam minyak zaitun berdasarkan hasil GC-MS adalah asam oleat dengan kadar 57,17%. Asam oleat dapat menghambat absorpsi kolesterol sehingga kadar kolesterol dalam darah menurun [6,23].

Surfaktan dan kosurfaktan yang mampu bercampur baik dengan fase minyak akan meningkatkan efektivitas pembentukan sistem nanoemulsi. Dari hasil pengujian yang diperlihatkan pada Tabel 2, diketahui bahwa surfaktan *cremophor* RH 40 dan kosurfaktan PEG 400 memiliki ketercampuran yang baik dengan kombinasi minyak jintan hitam dan minyak zaitun. Surfaktan dan kosurfaktan dalam sistem nanoemulsi bekerja sama membentuk sistem antarmuka yang baik dan fleksibel, serta menurunkan nilai tegangan permukaan sampai mendekati nol sehingga mendukung terbentuknya globul berukuran nano yang stabil [11, 24].

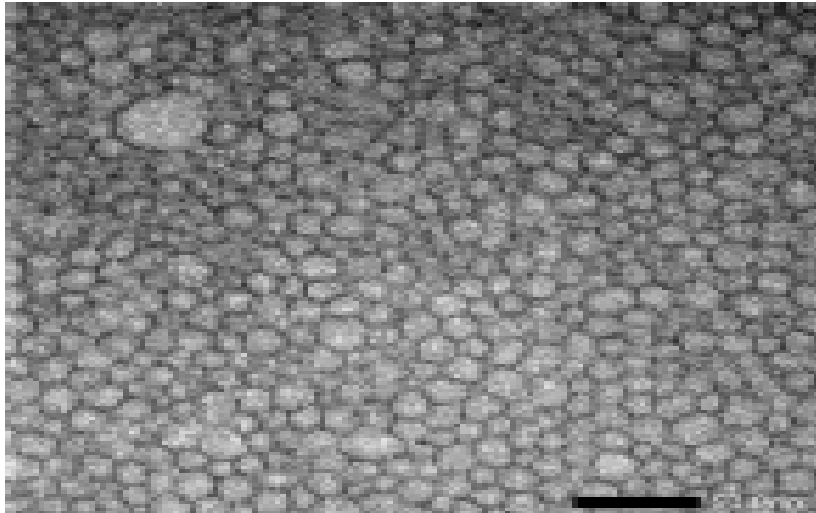


Gambar 1. Hasil uji penentuan ukuran globul

Optimasi formula yang pertama adalah untuk menentukan perbandingan surfaktan dan kosurfaktan yang paling baik. Surfaktan dan kosurfaktan yang digunakan adalah *cremophor* RH 40 dan PEG 400. Proporsi surfaktan dibuat lebih tinggi atau sama dengan kosurfaktan (1:1; 3:2; 2:1; dan 3:1). Hal tersebut dikarenakan surfaktan memiliki pengaruh yang lebih besar dibandingkan kosurfaktan dalam pembentukan lapisan antarmuka. Seluruh sediaan SNEDDS diuji nilai transmitannya. Pengujian transmitan dilakukan untuk mengetahui formula yang memiliki nilai kejernihan yang paling baik. Formula SNEDDS yang baik adalah yang memiliki nilai persen transmitan lebih dari 95%, dimana mengindikasikan terbentuknya globul-globul berukuran nano [25]. Dari hasil uji pada Tabel 3, diketahui bahwa perbandingan 3:2 dari surfaktan dan kosurfaktan adalah perbandingan terbaik karena memberikan nilai persen transmitan yang tertinggi.

Hasil optimasi untuk menentukan perbandingan minyak dan campuran surfaktan kosurfaktan (Smix) diperlihatkan pada Tabel 4. Hasil uji menunjukkan bahwa perbandingan minyak dan Smix 1:9; 1:8; dan 1:7 memenuhi persyaratan SNEDDS dengan nilai persen transmitan lebih dari 95%. Oleh karena itu evaluasi lebih lanjut dilakukan terhadap ketiga formula tersebut (F2A, F2B, dan F2C). Uji lanjut yang dilakukan adalah pengujian dispersibilitas, *robustness*, dan stabilitas termodinamik (Tabel 5).

Uji dispersibilitas dilakukan untuk melihat proses dan waktu yang dibutuhkan untuk terbentuknya *nanoemulsi* secara *in-vitro* dengan mengamati secara visual menggunakan sistem *grading*. Penetapan *grade* berdasarkan pada Tabel 1. Hasil uji menunjukkan bahwa seluruh formula memenuhi kriteria *grade* A untuk uji dispersibilitas, yang mengindikasikan bahwa sediaan SNEDDS akan mampu membentuk sistem *nanoemulsi* yang jernih dengan



Gambar 2. Hasil TEM nanoemulsi yang terbentuk

cepat ketika masuk ke saluran cerna. Terbentuknya sistem *nanoemulsi* pada sediaan SNEDDS yang didispersikan dalam air terjadi karena adanya surfaktan dan kosurfaktan dalam formula serta pengadukan yang akhirnya mampu membentuk lapisan antar muka yang rapat pada suatu sistem nanoglobul [17,18].

Pengujian *robustness* dilakukan untuk melihat kemampuan SNEDDS dalam membentuk sistem yang stabil ketika berada pada saluran cerna yang diketahui memiliki nilai pH yang berbeda-beda [18]. Seluruh sediaan SNEDDS yang didispersikan pada media air suling, HCl 0,1 N (kondisi lambung), dan dapar fosfat pH 6,8 (kondisi usus halus) menunjukkan terbentuknya sistem nanoemulsi yang jernih, transparan, dan tidak terjadi pemisahan setelah disimpan selama 24 jam.

Pengujian tahap terakhir adalah uji termodinamika yang terutama ditujukan untuk mengetahui stabilitas dari sediaan SNEDDS. Hasilnya menunjukkan bahwa seluruh sediaan SNEDDS memiliki stabilitas fisik yang baik secara termodinamika. Uji sentrifugasi pada sediaan SNEDDS dilakukan untuk melihat ketahanan sediaan terhadap gaya gravitasi. Ukuran globul yang kecil pada sediaan dapat meminimalkan gaya gravitasi dan gerak Brown pada partikel yang dapat mencegah terjadinya *creaming* dan *sedimentasi*. Uji lanjutan yakni uji *heating cooling* dan *freeze thaw* dilakukan untuk melihat ketahanan SNEDDS dari terjadinya pemisahan dan pengendapan akibat perubahan suhu [17].

Berdasarkan ketiga hasil evaluasi tersebut diketahui bahwa ketiga formula SNEDDS (F2A, F2B, dan F2C) menunjukkan karakteristik dan stabilitas fisik yang baik. Dari ketiga formula tersebut, formula optimum yang dipilih adalah F2C yang memiliki perbandingan minyak

dengan campuran surfaktan kosurfaktan sebesar 1:7. Formula tersebut dipilih karena masih tetap menghasilkan sediaan SNEDDS yang baik meskipun dengan jumlah surfaktan yang lebih sedikit namun. Formula ini diharapkan bisa meminimalisasi risiko efek yang tidak diinginkan dari penggunaan surfaktan dan kosurfaktan. Terhadap formula akhir dilakukan evaluasi untuk menentukan rata-rata ukuran globul dan juga morfologi dari globul yang dihasilkan.

Ukuran tetesan globul setelah SNEDDS bercampur dengan cairan saluran cerna adalah faktor penting karena berpengaruh terhadap tingkat pelepasan obat serta penyerapan obat. Ukuran globul yang kecil akan meningkatkan luas permukaan, menyebabkan penyerapan yang lebih cepat, dan diharapkan mampu meningkatkan bioavailabilitas. Diketahui bahwa sediaan SNEDDS mampu membentuk nanoemulsi secara spontan dengan penambahan air dan menghasilkan globul dengan ukuran rata-rata 99 nm dengan nilai standar deviasi menurut hasil PSA 46 nm (Gambar 1). Hal tersebut memenuhi kriteria SNEDDS yakni harus mampu membentuk sistem nanoemulsi dengan ukuran globul kurang dari 100 nm [26]. Kecilnya ukuran globul dapat dikaitkan dengan penggunaan campuran surfaktan dan kosurfaktan yang tepat. Hal ini memberikan pengurangan yang memadai dalam energi bebas yang dapat melawan ketidakstabilan termodinamika. Untuk mengetahui morfologi dari nanoemulsi secara visual, dilakukan pengujian dengan menggunakan *Transmission Electron Microscopy* (TEM). Hasil pengamatan dapat dilihat pada Gambar 2. Gambar tersebut menunjukkan globul berbentuk sferis, terdispersi homogen dengan ukuran yang memenuhi kriteria nanometrik yang dibutuhkan untuk formulasi nanoemulsi. [27].

Kesimpulan

Formula SNEDDS kombinasi minyak jintan hitam dan minyak zaitun dengan menggunakan surfaktan *cremophor* RH 40 dan kosurfaktan PEG 400 (3:2) dengan perbandingan minyak dan campuran surfaktan 1:7 merupakan formula optimum. Sediaan tersebut memenuhi persyaratan nilai transmitan (97,27%), uji dispersibilitas (*grade* A), dan stabil berdasarkan pengujian *robustness* dan termodinamika. Sediaan SNEDDS mampu membantuk sistem nanoemulsi dengan ukuran globul 99 nm dengan morfologi globul yang berbentuk sferis.

Ucapan Terimakasih

Terimakasih kepada Prodi Farmasi Unisba yang telah membantu terlaksananya penelitian ini. Terimakasih terhadap PT. Lantabura Internasional untuk pemberian bahan baku minyak jintan hitam dan minyak zaitun.

Referensi

- Akram KM, Afzal M. Chemical composition of *Nigella sativa* Linn: Part 2 Recent advances. *Inflammopharmacology*. 2016;24(2-3):67-79. <https://doi.org/10.1007/s10787-016-0262-7>
- Al-Naqeep G, Al-Zubairi AS, Ismail M, Amom ZH, Esa NM. Antiatherogenic Potential of *Nigella sativa* Seeds and Oil in Diet-Induced Hypercholesterolemia in Rabbits. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:213628. <https://doi.org/10.1093/ecam/neaq071>
- Ahmad A, Husain A, Mujeeb M, Khan SA, Najmi AK, Siddique NA, Damanhoury ZA, Anwar F. A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: A miracle herb. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2013;3(5):337-52. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(13\)60075-1](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(13)60075-1)
- Djaelani M. Profil Kolesterol Darah Tikus Setelah Pemberian Virgin Coconut Oil Dan Minyak Zaitun. *Bioma: Berkala Ilmiah Biologi*. 2015 Dec;17(2):102-5. <https://doi.org/10.14710/bioma.17.2.102-105>
- Mohammad AJ. Role of Black Seed Oil (*Nigella sativa*) and Olive Oil Combination on Serum Rabbit Treated with Cholesterol. *IJSR*. 2015; 4(7): 654-8.
- Rushmi ZT, Nasrin A, Rabeya JM, Merina A, Moshin K, Marcel DM, Mahbubur R, Mohammad HS. The Impact of Formulation Attributes and Process Parameters on Black Seed Oil Loaded Liposomes and Their Performance in Animal Model of Analgesia. *Saudi Pharm J*. 2017;25(3):404-12. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2016.09.011>
- Date AA, Neha D, Rahul D, Mangal N. Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System: Formulation Insights Applications and Advances. *Nanomedicine*. 2010; 5(10):1596-616. <https://doi.org/10.2217/nnm.10.126>
- Alwadei M, Kazi M, Alanazi FK. Novel oral dosage regimen based on self-nanoemulsifying drug delivery systems for codelivery of phytochemicals - Curcumin and thymoquinone. *Saudi Pharm J*. 2019;27(6):866-6. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2019.05.008>
- Dokania S, Amita KJ. Self-Microemulsifying Drug Delivery System (SMEEDS) – Challenges and Road Ahead. *Drug Deliv*. 2015;22(6): 675-90. <https://doi.org/10.3109/10717544.2014.896058>
- Zhao Y, Changguang W, Albert HL, Ke R, Tao G, Zhirong Z, Ying Z. Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) for Oral Delivery of Zedoary Essential Oil: Formulation and Bioavailability Studies. *Int J Pharm*. 2010;383:170-177. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.08.035>
- Baloch J, Sohail MF, Sarwar HS, Kiani MH, Khan GM, Jahan S, Rafay M, Chaudhry MT, Yasinzai M, Shahnaz G. Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) for Improved Oral Bioavailability of Chlorpromazine: In Vitro and In Vivo Evaluation. *Medicina*. 2019; 55(5):210. <https://doi.org/10.3390/medicina55050210>
- Wahyuningsih I, Khoirunnisa H. The Effects of SNEDDS (Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System) Black Cumin Oil Seeds (*Nigella sativa* L) to The Histopathology of Lung Organs of The Sprague Dawley Rats That Induced by DMBA. *ADICS PSH Conference*. 2019: 126-30. <https://doi.org/10.2991/adics-phs-19.2019.4>
- Priani SE, Nurrayan, Fitrianti D. Formulation self nano emulsifying drug delivery system glimepiride using oleic acid as oil phase. *Pharmacia*. 2017;7(2): 267-76. <https://doi.org/10.12928/pharmacia.v7i2.7387>
- Amrutkar C, Salunkhe K, Chaudhari S. Study on Self Nano Emulsifying Drug Delivery System of Poorly Water Soluble Drug Rosuvastatin Calcium. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2014;3(4):337-43. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2013.08.025>
- Shah SR, Parikh RH, Chavda JR, Sheth NR. Self-nanoemulsifying drug delivery system of glimepiride: design, development, and optimization. *PDA J Pharm Sci Technol*. 2013;67(3):201-13. <https://doi.org/10.5731/pdajpst.2013.00914>
- Senapati PC, Sahoo SK, Sahu AN. Mixed Surfactant Based (SNEDDS) Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System Presenting Efavirenz for Enhancement of Oral Bioavailability. *Biomed Pharmacother*. 2016;80:42-51. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.02.039>
- Gautham S, Kuma SA. Self Nanoemulsifying Drug Delivery System-A Novel Approach For Improving Bioavailability. *J Drug Deliv Ther*. 2014;4(6), 33-8. <https://doi.org/10.22270/jddt.v4i6.989>
- Nasr A, Gardouh A, Ghorab M. Novel Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (S-SNEDDS) for Oral Delivery of Olmesartan Medoxomil: Design, Formulation, Pharmacokinetic and Bioavailability Evaluation. *Pharmaceutics*. 2016;8(3):20. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics8030020>
- Alhasani KF, Kazi M, Ibrahim MA, Shahba AA, Alanazi FK. Self-nanoemulsifying ramipril tablets: a novel delivery system for the enhancement of drug dissolution and stability. *Int J Nanomedicine*. 2019;14:5435-48. <https://doi.org/10.2147/IJN.S203311>
- Balakumar K, Raghavan CV, Selvan NT, Prasad RH, Abdu S. Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) of Rosuvastatin Calcium: Design, Formulation, Bioavailability and Pharmacokinetic Evaluation. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2012;112:337-43. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2013.08.025>
- Salunkhe SS, Thorat JD, Bhatia MS, Choudhari PB, Bhatia NM. Formulation, Development and Evaluation of Ibuprofen Loaded Nanoemulsion Prepared by Nanoprecipitation Technique: Use of Factorial Design Approach as a Tool of Optimization Methodology. *Int J Pharm Investig*. 2014;44(4):273-90. <https://doi.org/10.1007/s40005-014-0125-4>
- Ahmad S, Beg ZH. Elucidation of mechanisms of actions of thymoquinone-enriched methanolic and volatile oil extracts from *Nigella sativa* against cardiovascular risk parameters in experimental hyperlipidemia. *Lipids Health Dis*. 2013;12:86-92. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-12-86>
- Allman-Farinelli MA, Gomes K, Favaloro EJ, Petocz P. A diet rich in high-oleic-acid sunflower oil favorably alters low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, and factor VII coagulant activity. *J Am Diet Assoc*. 2005;105(7):1071-9. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2005.04.008>
- Priani SE, Annisa, Gita CED. 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(5s):3768-72.
- Reddy BS, Harish G, Ul-Haq F. Formulation And In-Vitro Characterisation Of Solid- Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (S-Snedds) Of Rilpivirine. *Int. J Pharm Sci Res*. 2016; 7(7):3117-3129. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.7\(7\).3117-29](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.7(7).3117-29)

[26]. Shahba AA, Mohsin K, Alanazi FK. Novel self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) for oral delivery of cinnarizine: design, optimization, and in-vitro assessment. *AAPS PharmSciTech*. 2012;13(3):967-77. <https://doi.org/10.1208/s12249-012-9821-4>

[27]. Kazi M, Al-Swairi M, Ahmad A, Raish M, Alanazi FK, Badran MM, Khan AA, Alanazi AM, Hussain MD. Evaluation of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems (SNEDDS) for Poorly Water-Soluble Talinolol: Preparation, in vitro and in vivo Assessment. *Front Pharmacol*. 2019;10:459. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00459>



Copyright © 2020 The author(s). You are free to share (copy and redistribute the material in any medium or format) and adapt (remix, transform, and build upon the material for any purpose, even commercially) under the following terms: Attribution — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; ShareAlike — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)