



Formulasi dan Karakterisasi Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Esomeprazol Magnesium Trihidrat

(Formulation and characterization of self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) of esomeprazole magnesium trihydrate)

Fitrianti Darusman*, Aprian Dwiatama, & Sani Ega Priani

Universitas Islam Bandung, Tamansari, Kecamatan. Bandung Wetan, Kota Bandung, Jawa Barat, Indonesia

ABSTRACT: The Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) is developed as an effort to increase the solubility of lipophilic drugs such as esomeprazole magnesium trihydrate, so as to increase their dissolution rate and bioavailability. This study aims to make a SNEDDS formulation of esomeprazole magnesium trihydrate that meets pharmaceutical characteristics. The SNEDDS formulation consists of virgin coconut oil as oil, tween 80 as a surfactant and polyethylene glycol 400 as a co-surfactant. Evaluation of the optimum SNEDDS formula includes measurements of percent transmittance, dispersibility, stability (heating-cooling cycle, centrifugation, freeze-thaw cycle), robustness to dilution, refractive index, particle size, polydispersity index, zeta potential, drug content and dissolution rate. The best formula for SNEDDS esomeprazole magnesium trihydrate (F11) at a ratio of oil : Smix (surfactant : co-surfactant) 1:6 with a ratio of Smix (surfactant : co-surfactant) 2:1 because it is able to form nanoemulsions spontaneously, no phase separation occurred in the thermodynamic stability test, stable in the robustness to dilution test, fulfilling the requirements for percent of transmittance (99.346 ± 0.019 %), time dispersibility (16.44 ± 0.955 seconds), refractive index (1.346 ± 0.0002), globule size (78.03 ± 0.249 nm), polydispersity index (0.467 ± 0.005), zeta potential (-34.57 ± 1.837 mV) and drug content (100.337 ± 0.725 %). The results of the in vitro dissolution rate test at 30 minutes showed that the SNEDDS preparation of esomeprazole magnesium trihydrate was higher than pure esomeprazole magnesium trihydrate, namely 87.10 ± 2.104 % and 19.45 ± 0.50 %, respectively. It was concluded that esomeprazole magnesium trihydrate can be formulated in the dosage form SNEDDS with good pharmaceutical characteristics.

Keywords: SNEDDS; esomeprazole magnesium trihydrate; dissolution rate.

ABSTRAK: Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) dikembangkan sebagai upaya peningkatan kelarutan obat lipofilik seperti esomeprazol magnesium trihidrat, sehingga dapat meningkatkan laju disolusi dan bioavailabilitasnya. Penelitian ini bertujuan untuk membuat formulasi SNEDDS esomeprazol magnesium trihidrat yang memenuhi karakteristik farmasetika. Formulasi SNEDDS terdiri dari *virgin coconut oil* sebagai minyak, tween 80 sebagai surfaktan dan polietilenglikol 400 sebagai kosurfaktan. Evaluasi formula optimum SNEDDS meliputi pengukuran nilai persen transmitansi, dispersibilitas, stabilitas (*heating-cooling cycle*, sentrifugasi, *freeze-thaw cycle*), ketahanan terhadap pengenceran, indeks bias, ukuran partikel, indeks polidispersitas, potensial zeta, penetapan kadar dan laju disolusi. Formula SNEDDS esomeprazol magnesium trihidrat terbaik (F11) pada perbandingan minyak : Smix (surfaktan : kosurfaktan) 1:6 dengan perbandingan Smix (surfaktan : kosurfaktan) 2:1 karena mampu membentuk nanoemulsi secara spontan, tidak terjadi pemisahan fasa pada pengujian stabilitas termodinamika, stabil pada pengujian *robustness to dilution*, memenuhi persyaratan persen transmitansi ($99,346 \pm 0,019$ %), waktu dispersibilitas ($16,44 \pm 0,955$ detik), indeks bias ($1,346 \pm 0,002$), ukuran globul ($78,03 \pm 0,249$ nm), indeks polidispersitas ($0,467 \pm 0,005$), potensial zeta ($-34,57 \pm 1,837$ mV) dan kadar zat aktif ($100,337 \pm 0,725$ %). Hasil uji laju disolusi *in vitro* pada menit ke-30 menunjukkan bahwa sediaan SNEDDS esomeprazol magnesium trihidrat lebih tinggi dibandingkan dengan serbuk esomeprazol magnesium trihidrat murni, yaitu masing-masing sebesar $87,10 \pm 2,104$ % dan $19,45 \pm 0,50$ %. Disimpulkan bahwa esomeprazol magnesium trihidrat dapat diformulasikan dalam bentuk sediaan SNEDDS dengan karakteristik farmasetika yang baik.

Kata kunci: SNEDDS; esomeprazol magnesium trihidrat; laju disolusi.

Pendahuluan

Gangguan pencernaan merupakan kondisi patologis yang paling sering dialami oleh manusia mulai dari usia anak-anak hingga lansia. Gangguan pencernaan yang dialami diantaranya *maag*, *gastroesophageal reflux disease*

(GERD), tukak lambung, tukak duodenum [1], anoreksia, peritonitis, diare, dan sembelit [2]. Tukak lambung terjadi karena beberapa faktor seperti infeksi bakteri *Helicobacter pylori*, konsumsi

Article history

Received: 28 Okt 2022
Accepted: 21 Feb 2023
Published: 30 Apr 2023

Access this article



*Corresponding Author: Fitrianti Darusman

Universitas Islam Bandung, Jl. Tamansari No.1, Tamansari, Kec. Bandung Wetan, Kota Bandung, Jawa Barat 40116 | Email: efit.bien@gmail.com

jangka panjang obat golongan *non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAID), stress fisik, konsumsi makanan pedas jangka panjang dan konsumsi minuman beralkohol dimana angka kematian meningkat pada usia lansia yang dipengaruhi oleh penggunaan obat NSAID [3-5]. Tukak lambung memiliki prevalensi 11-14% pada pria dan 8-11% pada wanita. Tukak lambung di Indonesia memiliki tingkat prevalensi 6-15% pada usia 20-50 tahun. Menurut WHO bahwasannya kematian akibat dari tukak lambung di Indonesia mencapai 0,08% dari jumlah kematian di Indonesia [6]. Tukak lambung ini, salah satunya dapat diatasi dengan obat golongan *proton pump inhibitor* (PPI) seperti esomeprazol.

Esomeprazol (esomeprazol magnesium trihidrat) per-oral telah beredar di pasaran dalam bentuk *delayed release tablet* [7], *enteric-coated capsules* [8] dan granul untuk suspensi oral [9], sedangkan sediaan yang masih dalam proses pengembangan yaitu *delayed release powder* untuk suspensi oral [10], *microsphere* [11], nanosuspensi [12] dan *modified release pellets* [13]. Esomeprazol merupakan bentuk S-isomer dari omeprazol yang dapat mengatasi tukak lambung dengan menghambat sekresi asam lambung lebih baik dibandingkan omeprazol. Esomeprazol dapat mempertahankan pH asam lambung pada pH 4 sehingga memberikan bioavailabilitas yang tinggi dengan *area under curve* (AUC) 4-5 kali lebih tinggi dibandingkan omeprazol dan obat golongan PPI lainnya [7,14,15]. Namun esomeprazol termasuk ke dalam BCS kelas 2 dimana memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi serta bentuk garam berupa magnesium trihidrat memiliki kelarutan yang rendah apabila dibandingkan dengan bentuk garam lainnya seperti dihidrat sehingga berdampak pada absorpsi obat yang rendah. Oleh karena itu, perlu dilakukan modifikasi untuk mengatasi masalah tersebut, salah satunya dengan dibuat *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) [13,16].

SNEDDS merupakan suatu modifikasi sistem penghantaran obat yang dapat meningkatkan kelarutan obat. SNEDDS terdiri dari zat aktif, minyak, surfaktan dan kosurfaktan yang secara spontan membentuk nanoemulsi minyak dalam air (M/A) ketika kontak dengan cairan lambung diikuti agitasi ringan. Salah satu keuntungan SNEDDS yaitu dapat menghasilkan ukuran globul yang kecil yaitu < 100 nm sehingga dapat meningkatkan proses absorpsi obat lipofilik yang dapat memperbaiki bioavailabilitas obat [17-19].

Penelitian ini bertujuan untuk membuat formulasi SNEDDS esomeprazol magnesium trihidrat yang memenuhi karakteristik farmasetika, meliputi persen transmittan, dispersibilitas, stabilitas (*heating-cooling cycle*, sentrifugasi, *freeze-thaw cycle*), *robustness to dilution*, indeks bias, ukuran partikel, indeks polidispersitas, potensial zeta, kadar zat aktif dan laju disolusi. Hasil penelitian ini diharapkan sebagai upaya peningkatan kelarutan obat lipofilik, seperti esomeprazol magnesium trihidrat pada pengembangan sediaan oral dalam bentuk SNEDDS agar memiliki absorpsi dan bioavailabilitas yang baik.

Metode Penelitian

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan, yaitu esomeprazol magnesium trihidrat (Ultratech LTD, India), *virgin coconut oil* (Lantabura International, Indonesia), *olive oil* (Lantabura International, Indonesia), *sunflower oil* (Soon Soon Oilmills, Malaysia), tween 80 (Merck, Amerika Serikat), *cremophor* RH 40 (Merck, Amerika Serikat), polietilenglikol 400 (Merck, Amerika Serikat), propilenglikol (Merck, Amerika Serikat), asam klorida (Merck, Amerika Serikat), kalium dihidrogen fosfat (Merck, Amerika Serikat), metanol (Merck, Amerika Serikat), natrium hidroksida (Merck, Amerika Serikat).

Tabel 1. Hasil uji ketercampuran esomeprazol magnesium trihidrat

Komponen Pembawa	Bahan	Hasil Perbandingan Ketercampuran EMT (mg) Dalam Pembawa (mL)
Minyak	<i>Sunflower oil</i>	1:3
	Minyak Zaitun	1:4
	<i>Virgin Coconut Oil</i>	1:2
Surfaktan	Tween 80	1:3
	Cremophor RH 40	1:4
Kosurfaktan	Polietilenglikol 400	1:2
	Propilenglikol	1:3

Keterangan :

EMT = esomeprazol magnesium trihidrat

Tabel 2. Hasil pengujian nilai persen transmitan dan dispersibilitas pada formula basis SNEDDS

Formula Basis	Perbandingan Minyak : Smix [Virgin Coconut Oil : (Tween 80 : Polietilenglikol 400)]	Perbandingan Smix (Tween 80 : Polietilenglikol 400)	Transmitan (%)	Waktu Dispersibilitas (Detik)	Grade
F1		3:1	99,823 ± 0,150	15,89 ± 0,395	A
F2	1:9	2:1	99,611 ± 0,117	26,74 ± 1,14	A
F3		3:2	99,579 ± 0,047	16,66 ± 4,814	A
F4		3:1	99,766 ± 0,192	10,6 ± 0,229	A
F5	1:8	2:1	99,734 ± 0,056	11,72 ± 1,337	A
F6		3:2	99,418 ± 0,074	16,38 ± 2,309	A
F7		3:1	99,710 ± 0,044	23,46 ± 1,64	A
F8	1:7	2:1	99,494 ± 0,157	29,25 ± 2,60	A
F9		3:2	99,367 ± 0,050	24,68 ± 1,58	A
F10		3:1	99,725 ± 0,082	18,3 ± 0,253	A
F11	1:6	2:1	99,584 ± 0,080	16,57 ± 0,564	A
F12		3:2	98,642 ± 0,031	14,07 ± 0,48	A
F13		3:1	94,506 ± 0,562	84,16 ± 1,49	C
F14	1:5	2:1	94,909 ± 0,295	109,86 ± 1,13	C
F15		3:2	92,903 ± 0,175	99,58 ± 0,906	C
F16		3:1	68,426 ± 0,243	>120	D
F17	1:4	2:1	42,216 ± 0,213	>120	D
F18		3:2	33,653 ± 0,210	>120	D

Uji Ketercampuran Eesomeprazol Magnesium Trihidrat

Sebanyak 100 mg serbuk esomeprazol magnesium trihidrat dimasukkan ke dalam tabung reaksi masing-masing berisi pembawa (mulai 1 mL), yaitu minyak (*sunflower oil, olive oil, virgin coconut oil*), surfaktan (tween 80, *cremophor RH 40*) dan kosurfaktan (polietilenglikol 400, propilenglikol), kemudian di aduk menggunakan vortex (Thermo Scientific MAXI MIX II, Inggris) selama 5 menit dan diamati ketercampurannya secara visual [19,20]. Hasil uji ketercampuran dipilih berdasarkan perbandingan terbaik esomeprazol magnesium trihidrat tercampur/terlarut secara sempurna dalam masing-masing pembawa (minyak, surfaktan dan kosurfaktan) yang mulai dari perbandingan 1:1; 1:2; 1:3; 1:4; 1:5; 1:6; 1:7; dan 1:8.

Optimasi Basis SNEDDS

Optimasi dilakukan dengan membuat 18 formula basis SNEDDS pada perbandingan minyak dan Smix (surfaktan : kosurfaktan) dimulai dari 1:9; 1:8; 1:7; 1:6; 1:5; hingga 1:4 dengan perbandingan surfaktan : kosurfaktan 3:1; 2:1; dan 3:2 berdasarkan hasil penelitian sebelumnya [19,22]. Basis SNEDDS dibuat dengan cara mencampurkan minyak, surfaktan dan kosurfaktan menggunakan *hot plate*

magnetic stirrer (Thermo Scientific Cimarec, Inggris) pada suhu 40°C. Evaluasi basis SNEDDS meliputi nilai persen transmitan dan dispersibilitas hingga diperoleh 3 formula optimum basis SNEDDS [19,21,22].

Pembuatan SNEDDS Eesomeprazol Magnesium Trihidrat

Pembuatan SNEDDS esomeprazol magnesium trihidrat menggunakan dosis terendah untuk tukak lambung, yaitu 20 mg. Diketahui esomeprazol magnesium trihidrat sebagai anti tukak lambung pada dosis 20 mg dan 40 mg. SNEDDS dibuat dengan mencampurkan minyak, surfaktan dan kosurfaktan terpilih, ditambahkan esomeprazol magnesium trihidrat, kemudian dihomogenisasi menggunakan *hot plate magnetic stirrer* (Thermo Scientific Cimarec, Inggris) pada suhu 40°C. Selanjutnya dilakukan sonikasi (BRANSON Ultrasonic 2800, Inggris) selama 15 menit.

Evaluasi sediaan SNEDDS meliputi nilai persen transmitan, dispersibilitas, stabilitas termodinamika dan *robustness to dillution* hingga menghasilkan formula terbaik yang dievaluasi lanjutan, meliputi indeks bias, ukuran partikel, indeks polidispersitas, potensial zeta, penetapan kadar dan laju disolusi [19,21,22].

Tabel 3. *Grade* emulsifikasi pada pengujian dispersibilitas

Grade	Keterangan
A	Emulsi terbentuk dengan cepat (kurang dalam 1 menit), penampilan jernih atau kebiru-biruan
B	Emulsi terbentuk dengan cepat, penampilan sedikit kurang jernih atau putih kebiruan
C	Emulsi terbentuk seperti susu dalam waktu 2 menit
D	Emulsi membentuk warna putih keabuan yang pudar (lebih dari 2 menit), penampilan agak berminyak
E	Emulsi terbentuk sedikit dengan globul-globul yang besar pada permukaannya

Karakterisasi SNEDDS Esomeprazol Magnesium Trihidrat

Pengukuran Persen Transmitan

Sebanyak 1 mL formula SNEDDS ditambahkan ke dalam akuades sampai 100 mL, dikocok hingga homogen. Selanjutnya dilakukan pengukuran persen transmitan menggunakan spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu UV-1800, Jepang) dengan panjang gelombang 650 nm dengan akuades sebagai blanko [19,23].

Pengujian Dispersibilitas

Sebanyak 1 mL formula SNEDDS masing-masing ditambahkan ke dalam 500 mL akuades pada suhu 37°C dengan kecepatan 60 rpm. Pengujian ini dilakukan menggunakan alat uji disolusi tipe II (LID-6 Vanguard Pharmaceutical, Amerika Serikat) dengan menghitung waktu yang dibutuhkan untuk tercampur secara homogen. Tingkat emulsifikasi formulasi SNEDDS dinilai secara visual berdasarkan grade A, B, C, D atau E [19,24,25].

Pengujian Stabilitas Termodinamika

Heating-cooling cycle

Pengujian dilakukan pada formula SNEDDS sebanyak 3 siklus pada suhu yang berbeda, yaitu 4°C (Refrigerator, Toshiba-Japan) dan 45°C (Oven, Memmert-Germany) dengan waktu penyimpanan pada setiap suhu tidak kurang dari 24 jam. Formula dikatakan stabil jika tidak terjadi pemisahan fase yang dilanjutkan dengan uji sentrifugasi [26].

Sentrifugasi

Pengujian dilakukan dengan cara formula SNEDDS dimasukkan ke dalam tabung dan disentrifugasi pada kecepatan 2500 rpm (Benchmark LC-8 Series, USA) selama 40 menit. Formula dikatakan stabil jika tidak terjadi pemisahan fase yang dilanjutkan dengan uji *freeze-thaw cycle* [19,27].

Freeze-thaw cycle

Pengujian dilakukan pada formula SNEDDS sebanyak 3 siklus pada suhu beku yaitu -21°C dan suhu kamar yaitu 28 ± 3°C dengan waktu penyimpanan pada setiap suhu tidak kurang dari 24 jam. Formula dikatakan stabil jika tidak terjadi pemisahan fase [19,26,27].

Pengujian Robustness to Dillution

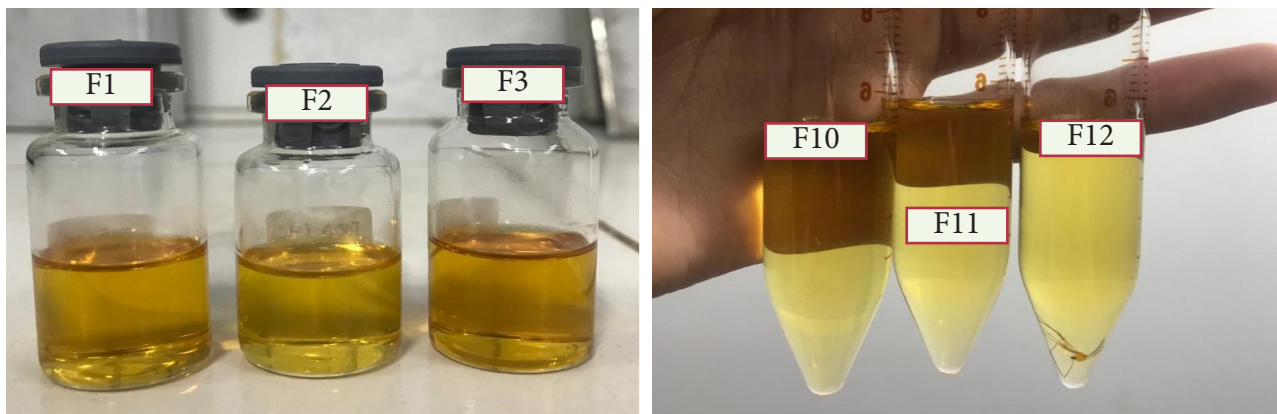
Pengujian ini dilakukan dengan menambahkan 1 mL masing-masing formula SNEDDS ke dalam 100 mL akuades, HCl 0,1 N dan dapar fosfat pH 6,8 kemudian diaduk dengan kecepatan 100 rpm pada suhu 37°C. Selanjutnya dilakukan penyimpanan pada suhu kamar selama 24 jam. Pengamatan dilakukan untuk melihat tanda-tanda pemisahan fase secara visual [19,24].

Indeks Bias

Pengujian dilakukan dengan cara meneteskan sediaan SNEDDS pada refraktometer (ATAGO, Jepang). Hasilnya berupa nilai indeks bias yang tertera pada monitor refraktometer [28].

Tabel 4. Hasil evaluasi formula SNEDDS esomeprazol magnesium trihidrat

Formula	Transmitan (%)	Waktu Dispersibilitas (detik)	Grade	Stabilitas Termodinamika	Robustness to dillution
F10	99,515 ± 0,065	16,96 ± 1,441	A	Stabil	Stabil
F11	99,346 ± 0,019	16,44 ± 0,955	A	Stabil	Stabil
F12	98,236 ± 0,019	13,66 ± 0,888	A	Stabil	Stabil



Gambar 1. Hasil pengujian stabilitas termodinamika formula SNEDDS esomeprazol magnesium trihidrat

Penentuan Ukuran Partikel, Indeks Polidispersitas dan Potensial Zeta

Pengujian dilakukan dengan cara 100 µL formula SNEDDS dilarutkan ke dalam 100 mL akuadest. Penentuan ukuran partikel, indeks polidispersitas dan potensial zeta dilakukan menggunakan *partice size analyzer* (PSA) (Horiba Scientific SZ-100, Amerika Serikat) [19,29].

Penetapan Kadar Zat Aktif

Sediaan SNEDDS esomeprazol magnesium trihidrat ditimbang setara dengan 20 mg serbuk esomeprazol magnesium trihidrat murni, lalu dimasukkan ke dalam labu takar 100 mL, ditambahkan metanol sampai tanda batas, diaduk hingga homogen. Kemudian dilakukan pengenceran dan diukur absorbansinya pada panjang gelombang serapan maksimum menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Sebelumnya dibuat larutan standar esomeprazol magnesium trihidrat dengan seri konsentrasi 5-10 ppm dalam pelarut metanol. Dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang 301 nm, lalu dibuat kurva absorbansi (y) terhadap konsentrasi (x) [30-32].

Pengujian Laju Disolusi

Larutan standar esomeprazol magnesium trihidrat dibuat dengan seri konsentrasi 5-10 ppm dalam pelarut dapar fosfat pH 7,4. Dianalisis menggunakan

spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang serapan maksimumnya, lalu dibuat kurva absorbansi (y) terhadap konsentrasi (x) [31].

Uji laju disolusi dilakukan menggunakan alat disolusi tipe II (LID-6 Vanguard Pharmaceutical, USA). Sediaan SNEDDS esomeprazol magnesium trihidrat ditimbang setara dengan 20 mg serbuk esomeprazol magnesium trihidrat, dimasukkan ke dalam 500 mL medium larutan dapar fosfat pH 7,4 dengan kecepatan 50 rpm dan suhu 37°C. Sampel alikuot diambil pada menit ke-5, 10, 15, 30, 45, dan 60, masing-masing sebanyak 5 mL. Medium yang terambil digantikan dengan medium baru dengan jumlah yang sama sehingga volume medium selalu konstan. Selanjutnya sampel alikuot disaring dan diukur absorbansinya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 301 nm [30-33].

Hasil dan Diskusi

Uji Ketercampuran Esomeprazol Magnesium Trihidrat

Hasil uji ketercampuran esomeprazol magnesium trihidrat dalam masing-masing komponen pembawa SNEDDS yaitu minyak, surfaktan, dan kosurfaktan dipilih berdasarkan kemampuannya untuk melarutkan esomeprazol magnesium trihidrat secara maksimal dengan pengamatan visual, dapat dilihat pada [Tabel 1](#). Esomeprazol

Tabel 5. Hasil karakterisasi SNEDDS esomeprazol magnesium trihidrat

Formula	Organoleptik	Transmitan (%)	Waktu Dispersibilitas (detik)	Indeks Bias	Ukuran Globul (nm)	Indeks Polidispersitas	Potensial Zeta (mV)	Kadar (% b/b)
F11	Jernih	99,346 ± 0,019	16,44 ± 0,955	1,346 ± 0,002	78,03 ± 0,249 nm	0,447 ± 0,005	-34,57 ± 1,837	98,82 ± 0,810



Gambar 2. Organoleptik SNEDDS Esomeprazol Magnesium Trihidrat (F11)

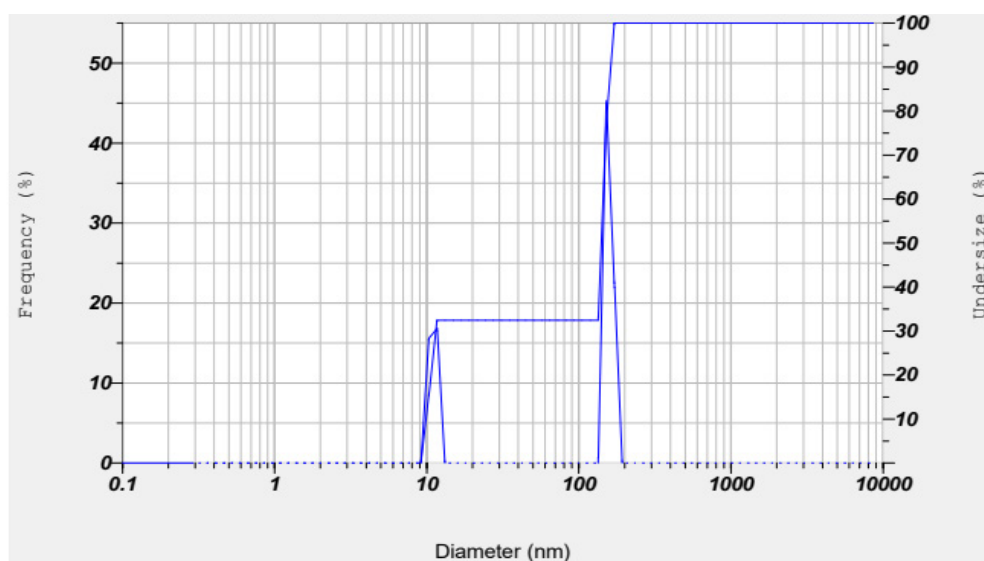
magnesium trihidrat dapat bercampur dengan baik dalam pembawa *virgin coconut oil* (minyak), tween 80 (surfaktan) dan polietilenglikol 400 (kosurfaktan).

Virgin coconut oil sebagai fase minyak, biasa digunakan dalam formulasi nanoemulsi karena memiliki *medium-chain fatty acids* yang dapat membentuk emulsi dengan solubilitas yang tinggi sehingga memungkinkan untuk mendapatkan wilayah *self-emulsification* yang lebih luas dengan ukuran globul kurang dari 100 nm [34,35]. Tween 80 sebagai surfaktan jenis non ionik yang memiliki toksisitas lebih rendah dibandingkan dengan jenis lainnya [36]. Surfaktan jenis non ionik ini dapat membantu meningkatkan stabilitas emulsi dengan membentuk lapisan antarmuka sehingga

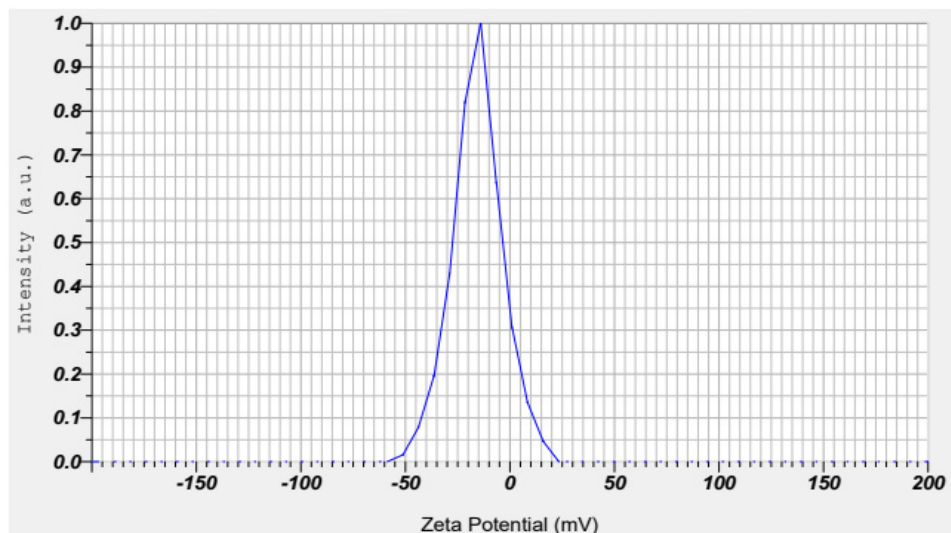
meminimalisir terjadinya koalesensi, yaitu penggabungan globul-globul kecil menjadi besar yang bersifat irreversibel [37]. Polietilenglikol 400 sebagai kosurfaktan dipilih karena memiliki nilai HLB 13,1 yang lebih tinggi dari propilenglikol dengan nilai HLB 11,6 [38]. Nilai HLB yang lebih tinggi menandakan bahwa komponen tersebut semakin hidrofilik sehingga dapat meningkatkan kemampuan *self-emulsification* dalam pembentukan SNEDDS [39].

Optimasi Formula Basis SNEDDS

Optimasi formula basis SNEDDS dilakukan untuk mendapatkan perbandingan komposisi antara fase minyak, surfaktan dan kosurfaktan yang mampu menghasilkan



Gambar 3. Hasil penentuan ukuran globul SNEDDS Esomeprazol Magnesium Trihidrat (F11)



Gambar 4. Hasil pengukuran nilai potensial zeta SNEDDS Eesomeprazol Magnesium Trihidrat (F11)

fase homogen dan jernih setelah pencampuran sehingga didapatkan formula basis SNEDDS terbaik berdasarkan nilai persen transmitan dan waktu dispersibilitas. Hasil pengujian dapat dilihat pada [Tabel 2](#).

Pengujian nilai persen transmitan dilakukan untuk melihat kejernihan basis setelah dilakukan pengenceran 1:100. Formula SNEDDS yang baik adalah yang memiliki nilai persen transmitan lebih dari 95% yang mengindikasikan bahwa formula basis SNEDDS terdispersi sempurna dan jernih, sehingga luas permukaan partikel meningkat dan area tegangan antarmuka meningkat sehingga pelepasan dan absorpsi obat di saluran pencernaan juga lebih cepat [19,24]. Pada [Tabel 2](#) menunjukkan bahwa dari 18 formula basis SNEDDS, formula F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7, F8, F9, F10, F11 dan F12 yang memiliki nilai transmitan lebih dari 95% dengan penampilan yang jernih sehingga dapat diprediksi dapat membentuk nanoemulasi [19,33].

Nilai persen transmitan yang tinggi karena adanya tween 80 yang mampu membentuk sistem nanoemulsi minyak dalam air (M/A) secara spontan dan stabil dengan membentuk jembatan antarmuka minyak dengan air. Semakin tinggi konsentrasi surfaktan yang digunakan, maka semakin tinggi pula nilai persen transmitan yang diperoleh [40,41]. Namun jika konsentrasi surfaktan yang digunakan terlalu tinggi pada sediaan oral dapat mengiritasi saluran pencernaan dengan mengikis lapisan mukosa lambung atau usus sehingga mengakibatkan perdarahan [42].

Pengujian dispersibilitas dilakukan untuk melihat proses dan waktu yang dibutuhkan untuk terbentuknya nanoemulsi secara *in vitro* dengan pengamatan visual menggunakan sistem *grading* yang tertera pada [Tabel 3](#) [43]. Pada [Tabel 2](#) menunjukkan bahwa dari 18 formula basis

SNEDDS, formula F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7, F8, F9, F10, F11 dan F12 yang terdispersi dengan cepat dan sempurna kurang dari 1 menit. Hal ini dapat disebabkan oleh adanya komponen surfaktan dan kosurfaktan yang dapat menurunkan tegangan permukaan antara fase air dan fase minyak sekaligus memodulasi waktu emulsifikasi sehingga mudah terdispersi dengan membentuk tipe emulsi minyak dalam air (M/A) [26,44].

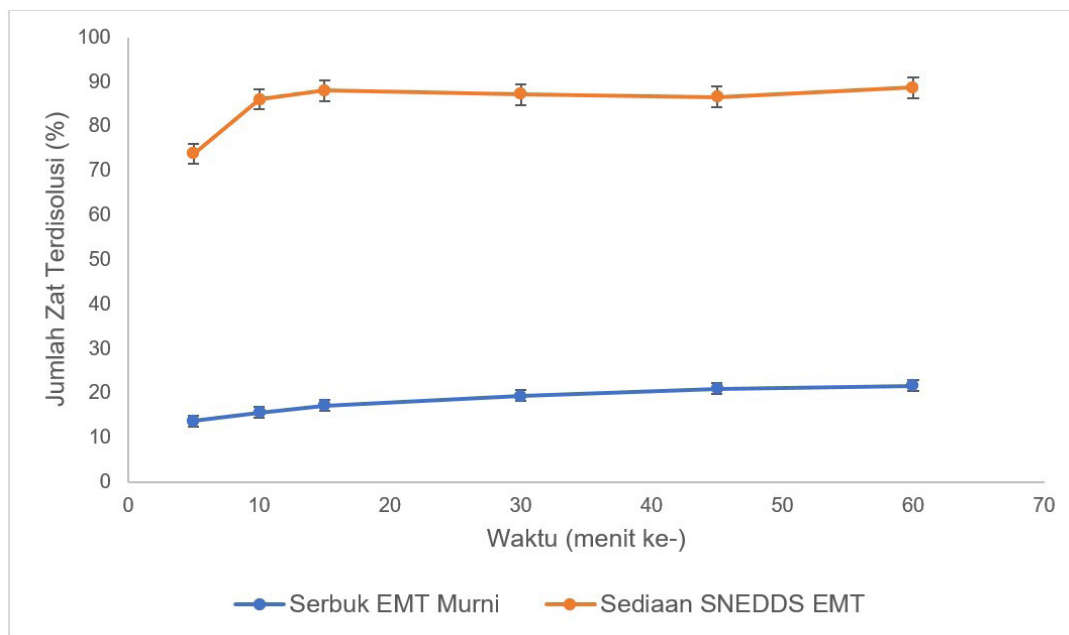
Optimasi formula basis SNEDDS dari 18 formula dipilih 3 formula terbaik, yaitu F10, F11 dan F12. Pemilihan ini berdasarkan perbandingan minyak : Smix (surfaktan : kosurfaktan) terendah yaitu 1:6 yang mampu membentuk *self-nanoemulsi* dengan nilai persen transmitan mendekati 100% dan waktu dispersibilitas yang relatif lebih cepat yaitu kurang dari 20 detik.

Pembuatan Formula SNEDDS Eesomeprazol Magnesium Trihidrat

Ketiga formula basis SNEDDS terbaik (F10, F11, F12) dilakukan penambahan esomeprazol magnesium trihidrat masing-masing pada konsentrasi 20 mg/3 mL. Formula SNEDDS esomeprazol magnesium trihidrat terbaik dipilih berdasarkan pengujian nilai persen transmitan, dispersibilitas, stabilitas termodinamika dan *robustness to dilution*. Hasil pengujian dapat dilihat pada [Tabel 4](#).

Ketiga formula SNEDDS esomeprazol magnesium trihidrat menghasilkan nilai persen transmitan mendekati 100% dengan waktu dispersibilitas kurang dari 20 detik. Hasil tersebut memenuhi persyaratan emulsifikasi *grade A* [19,33].

Pengujian stabilitas termodinamika formula



Gambar 5. Hasil uji disolusi SNEDDS Esomeprazol Magnesium Trihidrat (F11)

SNEDDS esomeprazol magnesium trihidrat dilakukan dengan metode *heating-cooling cycle*, sentrifugasi dan *freeze-thaw cycle*. Hasil pengujian dapat dilihat pada [Gambar 1](#) yang menunjukkan ketiga formula SNEDDS esomeprazol magnesium trihidrat stabil terhadap perubahan suhu dan gaya gravitasi, dimana tidak terjadi pemisahan fase dan pengendapan. Pengujian sentrifugasi menggambarkan ketahanan kinetik, sedangkan *heating-cooling cycle* dan *freeze-thaw cycle* menggambarkan ketahanan termodinamika sehingga dapat membedakan antara mikroemulsi atau nanoemulsi yang terbentuk dari makroemulsi. Pada dasarnya sediaan emulsi konvensional memiliki ketidakstabilan kinetik dan termodinamika yang dapat menyebabkan terjadinya pemisahan fasa [45-49].

Pengujian *robustness to dilution* bertujuan untuk mengetahui stabilitas formula SNEDDS ketika kontak dengan berbagai medium yang mewakili pH lambung (larutan HCl 0,1 N) dan pH usus halus (larutan natrium fosfat pH 6,8) tidak mengalami pemisahan fase atau pengendapan [19]. Hasil pengujian menunjukkan bahwa tidak terjadi pemisahan fase dan pengendapan pada ketiga formula setelah didiamkan selama 24 jam.

Formula SNEDDS esomeprazol magnesium trihidrat terbaik adalah F11 dengan nilai persen transmisi 99,346% \pm 0,019 dan waktu dispersibilitas 16,44 \pm 0,955 detik (*grade A*) serta tidak terjadi pemisahan fase maupun pengendapan pada uji stabilitas termodinamika dan *robustness to dilution*. Selain itu F11 dipilih karena konsentrasi surfaktan yang digunakan lebih kecil yaitu 40%, dibandingkan F10 dan

F12 yaitu 45%. Penggunaan surfaktan pada sediaan oral perlu diminimalisir karena dapat mengakibatkan iritasi pada saluran gastrointestinal [42].

Karakterisasi SNEDDS Esomeprazol Magnesium Trihidrat

Formula F11 dievaluasi lanjutan untuk menentukan karakteristik fisikokimia sediaan SNEDDS esomeprazol magnesium trihidrat yang dihasilkan. Hasil pengujian dapat dilihat pada [Tabel 5](#).

Formula SNEDDS esomeprazol magnesium trihidrat (F11) secara organoleptis berupa cairan kental bening kekuningan seperti pada [Gambar 2](#), dengan nilai indeks bias 1,346 \pm 0,002. Hal ini mirip dengan indeks bias air yaitu 1,333 [30]. F11 juga menunjukkan nilai transmisi lebih dari 99% ([Tabel 5](#)). Nilai Indeks bias dan persen transmisi menunjukkan formula SNEDDS tersebut transparan.

Hasil pengujian ukuran globul F11 dapat dilihat pada [Gambar 3](#) dengan ukuran globul 78,03 \pm 0,249 nm ([Tabel 5](#)). Hal tersebut menunjukkan bahwa F11 termasuk ke dalam range nanometer dengan ukuran globul kurang dari 100 nm sehingga dapat disebut *self-nanoemulsifying drug delivery systems* (SNEDDS) [19].

Indeks polidispersitas merupakan indikator homogenitas ukuran partikel/globul dengan range 0,0 hingga 1,0. Polidispersitas adalah rasio deviasi standar dari ukuran partikel/globul dalam suatu formulasi. Semakin tinggi indeks polidispersitasnya, semakin rendah

keceragaman ukuran partikel/globul dalam formulasi. Semakin mendekati nol indeks polidispersitas, semakin menunjukkan ukuran partikel/globul yang homogen. Indeks polidispersitas dengan nilai 0,0 sampai 0,5 menunjukkan formula monodispersi serta mengindikasikan formula memiliki keceragaman ukuran partikel/globul yang baik. Pada formula SNEDDS esomeprazol magnesium trihidrat (F11) diperoleh indeks polidispersitas sebesar $0,467 \pm 0,005$ (Tabel 5) yang mengindikasikan bahwa formula bersifat monodispersi [34,50-53].

Potensial zeta dilakukan untuk mengetahui nilai muatan globul dalam sediaan yang dapat memprediksi interaksi globul dalam sediaan, dimana semakin tinggi nilai potensial zeta maka stabilitas sediaan semakin baik dikarenakan adanya gaya tolak-menolak antar globul sehingga mencegah terjadinya agregasi dalam sediaan. Nilai potensial zeta yang baik yaitu kurang dari -30 mV atau lebih dari +30 mV. Pada formula SNEDDS esomeprazol magnesium trihidrat (F11) diperoleh nilai zeta potensial sebesar $-34,57 \pm 1,837$ mV (Tabel 5) yang mengindikasikan bahwa formula stabil [48,49,54,55].

Penetapan kadar zat aktif untuk menentukan kandungan esomeprazol magnesium trihidrat dalam formula SNEDDS. Menurut Farmakope, persyaratan kadar esomeprazol magnesium trihidrat berkisar antara 98,0 – 102,0%. Hasil penetapan kadar esomeprazol magnesium trihidrat dalam sediaan SNEDDS adalah $100,337 \pm 0,725\%$ (Tabel 5), sehingga dinyatakan bahwa kadar zat aktif memenuhi syarat [56].

Pengujian laju disolusi *in vitro* pada menit ke-30 menunjukkan bahwa formula SNEDDS esomeprazol magnesium trihidrat (F11) lebih tinggi dibandingkan dengan serbuk esomeprazol magnesium trihidrat murni, yaitu masing-masing sebesar $87,10 \pm 2,104\%$ dan $19,45 \pm 0,50\%$ (Gambar 5). Hasil pengujian ini memenuhi persyaratan laju disolusi sediaan oral esomeprazol magnesium trihidrat pada Farmakope, yaitu dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) [57]. Hal ini menunjukkan bahwa proses disolusi obat berhubungan dengan ukuran globul. Semakin kecil ukuran globul maka semakin luas permukaannya dan menghasilkan disolusi atau pelepasan obat yang lebih cepat [19,58].

Kesimpulan

Formula SNEDDS esomeprazol magnesium trihidrat (F11) menggunakan *virgin coconut oil* sebagai fase minyak, tween 80 sebagai surfaktan dan polietilenglikol 400 sebagai kosurfaktan dengan perbandingan fase minyak : Smix

(surfaktan dan kosurfaktan) 1:6 dan perbandingan Smix (surfaktan : kosurfaktan) 2:1 merupakan formula terbaik karena mampu membentuk nanoemulsi secara spontan, tidak terjadi pemisahan fasa pada pengujian stabilitas termodinamika, stabil pada pengujian *robustness to dilution*, memenuhi persyaratan persen transmitan ($99,346 \pm 0,019\%$), waktu dispersibilitas ($16,44 \pm 0,955$ detik), indeks bias ($1,346 \pm 0,002$), ukuran globul ($78,03 \pm 0,249$ nm), indeks polidispersitas ($0,467 \pm 0,005$), potensial zeta ($-34,57 \pm 1,837$ mV) dan kadar zat aktif ($100,337 \pm 0,725\%$). Hasil uji laju disolusi *in vitro* pada menit ke-30 menunjukkan bahwa sediaan SNEDDS esomeprazol magnesium trihidrat lebih tinggi dibandingkan dengan serbuk esomeprazol magnesium trihidrat murni, yaitu masing-masing sebesar $87,10 \pm 2,104\%$ dan $19,45 \pm 0,50\%$.

Ucapan Terimakasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Program Studi Farmasi dan Laboratorium Riset, FMIPA, Universitas Islam Bandung yang telah menyediakan semua fasilitas dalam melaksanakan penelitian ini.

Referensi

- [1]. Dewi, Sarini Vita dan Indah M. Rancangan Sistem Pakar Mendiagnosa Penyakit Lambung Menggunakan Metode Forward Chaining. J Informatics Comput Sci. 2019;5(1):147. <https://doi.org/10.33143/jics.vol4.iss2.541>
- [2]. Pratiwi SS, Tursina T, Pratiwi HS. Case Based Reasoning Diagnosis Gangguan Pencernaan pada Anak Menggunakan Metode Similarity Cosine Coefficient. J Sist dan Teknol Inf. 2018;6(4):174. <https://doi.org/10.26418/justin.v6i4.27902>
- [3]. Pratiwi AD. Efek Gastroprotektor Madu Terhadap Penyembuhan Tukak Lambung Gastroprotective Effect of Honey toward Peptic Ulcer Healing Pendahuluan Dispepsia didefinisikan sebagai kumpulan sensasi nyeri atau tidak nyaman pada daerah. J Ilm Kesehatan Sandi Husada. 2020;11(1):512–6. <https://doi.org/10.35816/jiskh.v10i2.340>
- [4]. Di Saverio S, Bassi M, Smerieri N, Masetti M, Ferrara F, Fabbri C, et al. Diagnosis and treatment of perforated or bleeding peptic ulcers: 2013 WSES position paper. World J Emerg Surg. 2014;9(1):1–15. <https://doi.org/10.1186/1749-7922-9-45>
- [5]. Amandeep K, Robin S, Ramica S, Sunil K. Peptic Ulcer: a Review on Etiology, Pathogenesis and Treatment. Asian J Pharm Educ Res. 2012;3(6):34–8.
- [6]. Raehana NS. Efek Gastroprotektif pemberian Rimpang Kunyit (*Curcuma domestica* Val.) dari Ulkus Lambung yang diinduksi oleh NSAID. J Med Utama. 2021;2(4):1053–9. Available from: <http://jurnalmedikahutama.com>
- [7]. Rukari, Tushar and Ahire G. Formulation and evaluation of Eesomeprazole delayed release tablets Academic Sciences Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research Formulation and Evaluation of Eesomeprazole Delayed Release Tablets. Asian J Pharm Clin Res. 2013;6(1).
- [8]. Subrahmanyam S. International Journal of Pharmacy & Therapeutics IJPT Formulation and Evaluation of Novel Eesomeprazole Enteric Coated Tablets. Int J Pharm Ther. 2013;4(3).

- [9]. Bladh N, Blychert E, Johansson K, Backlund A, Lundin C, Niazi M, et al. A new esomeprazole packet (sachet) formulation for suspension: in vitro characteristics and comparative pharmacokinetics versus intact capsules/tablets in healthy volunteers. *Clin Ther*. 2007;29(4):640–9. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.03.014>
- [10]. Kandhwal K. Therapeutic Equivalence of Two Eesomeprazole Delayed Release Powder for Oral Suspension Formulation. *J Bioequiv Availab*. 2012;4(3):4172.
- [11]. Jain A, Ravi Teja MN, Pariyani L, Balamuralidhara V, Vishal Gupta N. Formulation and evaluation of spray-dried esomeprazole magnesium microspheres. *Trop J Pharm Res*. 2013;12(3):299–304. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v12i3.4>
- [12]. Agarwal V, Bajpai M. Preparation and optimization of esomeprazole nanosuspension using evaporative precipitation-ultrasonication. *Trop J Pharm Res*. 2014;13(4):497–503. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v13i4.2>
- [13]. Kan SL, Lu J, Liu JP, Zhao Y. Preparation and in vitro/in vivo evaluation of esomeprazole magnesium-modified release pellets. *Drug Deliv*. 2016;23(3):866–73. <https://doi.org/10.3109/10717544.2014.919545>
- [14]. Lindberg P, Keeling D, Fryklund J, Andersson T, Lundborg P, Carlsson E. Review article: Eesomeprazole- Enhanced bio-availability, specificity for the proton pump and inhibition of acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(4):481–8. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01481.x>
- [15]. Goirand F, Ray I Le, Bardou M. Pharmacokinetic evaluation of esomeprazole for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014;10(9):1301–11. <https://doi.org/10.1517/17425255.2014.939627>
- [16]. Skieneh J, Najafabadi BK, Horne S, Rohani S. Crystallization of Eesomeprazole Magnesium Water/Butanol Solvate. *Molecules*. 2016;21(4):2–11. <https://doi.org/10.3390/molecules21040544>
- [17]. Pehlivanov I. Self-Emulsifying Drug Delivery Systems (Sedds): Excipient Selection, Formulation and Characterization. *J IMAB - Annu Proceeding (Scientific Pap)*. 2020;26(3):3226–33. <https://doi.org/10.5272/jimab.2020263.3226>
- [18]. Dalal L, Allaf AW, El-Zein H. Formulation and in vitro evaluation of self-nanoemulsifying liquisolid tablets of furosemide. *Sci Rep*. 2021;11(1):1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79940-5>
- [19]. Priani SE, Nurrayan A, Darusman F. Formulation self nano emulsifying drug delivery system glimepiride using oleic acid as oil phase. *Pharmaciana*. 2017;7(2):267. <https://doi.org/10.12928/pharmaciana.v7i2.7387>
- [20]. Chavda H, Patel J, Chavada G, Dave S, Patel A, Patel C. Self-Nanoemulsifying Powder of Isotretinoin: Preparation and Characterization. *J Powder Technol*. 2013;2013:1–9. <https://doi.org/10.1155/2013/108569>
- [21]. 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>
- [22]. Wadhwa J, Asthana A, Shilakari G, Chopra AK, Singh R. Development and evaluation of nanoemulsifying preconcentrate of curcumin for colon delivery. *Sci World J*. 2015;2015. <https://doi.org/10.1155/2015/541510>
- [23]. 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>
- [24]. Nasr A, Gardouh A, Ghonaim H, Abdelghany E, Ghorab M. Effect of oils, surfactants and cosurfactants on phase behavior and physicochemical properties of self-nanoemulsifying drug delivery system (Snedds) for irbesartan and olmesartan. *Int J Appl Pharm*. 2016;8(1):13–24.
- [25]. Baloch J, Sohail MF, Sarwar HS, Kiani MH, Khan GM, Jahan S, et al. Self-nanoemulsifying drug delivery system (Snedds) for improved oral bioavailability of chlorpromazine: In vitro and in vivo evaluation. *Med*. 2019;55(5). <https://doi.org/10.3390/medicina55050210>
- [26]. Aulia S, Aulia S, Winarti L, Wicaksono Y. Meloxicam Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System : Formulation And Release Kinetics Analysis. *Int J Appl Pharm*. 2021;13(4):188–93.
- [27]. Vilas PC, Gujarathi NA, Rane BR, Pawar SP. Preparation and in vitro evaluation of self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) containing clopidogrel. *Int J Pharm Sci Rev Res*. 2014;25(1):10–5.
- [28]. Novestiana T, Hidayanto E. Penentuan Indeks Bias Dari Konsentrasi Sukrosa (C12H22O11) Pada Beberapa Sari Buah Menggunakan Portable Brixmeter. *Youngster Phys J*. 2015;4(2):173–80.
- [29]. Zhao Y, Wang C, Chow AHL, Ren K, Gong T, Zhang Z, et al. Self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) for oral delivery of Zedoary essential oil: Formulation and bioavailability studies. *Int J Pharm*. 2010;383(1–2):170–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.08.035>
- [30]. Saritha D, Bose P, Nagaraju R. Formulation and Evaluation of Self Emulsifying Drug Delivery System (SEDDS) of Ibuprofen. *Int J Pharm Sci Res*. 2014;5(8):3511–9. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.5\(8\).3511-19](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.5(8).3511-19)
- [31]. Jhansi K, Chiranjeevi P, K VPR, Y SR, Deepthi R. A Validated UV Spectrophotometric Method for the Estimation of Eesomeprazole Magnesium Trihydrate In Bulk and Commercial Dosage Form. *J Glob Trends Pharm Sci*. 2020;11(4):8754–60.
- [32]. Darusman F, Amalia FAK, Priani SE. Development and Characterization of Orally Ibuprofen Self Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS). *Indones J Pharm Sci Technol*. 2022;9(2):65–72.
- [33]. Reddy B, Harish G. Formulation and In-Vitro Characterisation of Solid-Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (s-SNEDDS) of Rilpivirine. *Int J Pharm Sci Res*. 2016;7(7):3117–29. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.7\(7\).3117-29](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.7(7).3117-29)
- [34]. Suryani, Handoyo Sahumena M, Ryan Prasetya Putrawansya L, Nafisah Tendri Adjeng A, Aswan M. The Self-nanoemulsifying Drug Delivery System Formulation of Mefenamic Acid. *Asian J Pharm*. 2019;13(4):287. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.22377/ajp.v13i04.3399>
- [35]. Ayed OBH, Lassoued MA, Bahloul B, Sfar S. Self-emulsifying Drug Delivery System for Improved Dissolution and Oral Absorption of Quetiapine Fumarate: Investigation of Drug Release Mechanism and In-vitro Intestinal Permeability. *Iran J Pharm Res*. 2021;20(3):381–98. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2021.114785.15032>
- [36]. Priani SE. Kajian Pengembangan Sediaan Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) untuk Penghantaran Agen Antidiabetik Oral Diabetes mellitus adalah. *J Mandala Pharmacon Indones*. 2021;7(2).
- [37]. Handoyo Sahumena M, Suryani, Rahmadani N. Formulasi Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Asam Mefenamnat menggunakan VCO dengan Kombinasi Surfaktan Tween dan Span. *J Syifa Sci Clin Res*. 2019;1(2):37–46. <https://doi.org/10.37311/jsscr.v1i2.2660>
- [38]. Nirmalayanti NLPKV. Skrining Berbagai Jenis Surfaktan Dan Kosurfaktan Sebagai Dasar Pemilihan Formulasi Nanoemulsi. *Metta J Ilmu Multidisiplin*. 2021;1(3):158–66. <https://doi.org/10.37329/metta.v1i3.1552>
- [39]. Borhade V, Pathak S, Sharma S, Patravale V. Clotrimazole nanoemulsion for malaria chemotherapy. Part I: Preformulation studies, formulation design and physicochemical evaluation. *Int J Pharm*. 2012;431(1–2):138–48. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.12.040>
- [40]. Huda N, Wahyuningsih I. Karakterisasi Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Minyak Buah Merah (Pandanus conoideus Lam.). *J Farm Dan Ilmu Kefarmasian Indones*. 2018;3(2):49. <https://doi.org/10.20473/fiki.v3i22016.49-57>
- [41]. Herbianto AS. Pengaruh perbedaan konsentrasi surfaktan terhadap karakter fisik dan pH nanoemulsi pencerah kulit. *Calyptra J Ilm Mhs Univ Surabaya*. 2018;7(1):1–12.
- [42]. Hasanah A, Rusdiana T. Metode Penambahan Surfaktan sebagai Substrat PG-P untuk Meningkatkan Kelarutan Obat Lipofilik : Article Review. *Farmaka*. 2018;16(2):42–50.

- [43]. Khedekar K, Mittal S. A review: Self emulsifying drug delivery system. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2013;4(12):4494–507. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.4\(12\).4494-07](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.4(12).4494-07)
- [44]. Czajkowska-Kośnik A, Szekalska M, Amelian A, Szymańska E, Winnicka K. Development and evaluation of liquid and solid self-emulsifying drug delivery systems for atorvastatin. *Molecules.* 2015;20(12):21010–22. <https://doi.org/10.3390/molecules201219745>
- [45]. Syukri Y, Martien R, Lukitaningsih E, Nugroho AE. Novel Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) of andrographolide isolated from *Andrographis paniculata* Nees: Characterization, in-vitro and in-vivo assessment. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2018;47:514–20. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.06.014>
- [46]. Hussein Z, Rajab NA. Formulation and characterization of piroxicam as self-nano emulsifying drug delivery system. *Iraqi J Pharm Sci.* 2018;27(2):93–101. <https://doi.org/10.31351/VOL29ISS1PP174-183>
- [47]. Chintalapudi R, Murthy TEGK, Lakshmi Kr, Manohar Gg. Formulation, optimization, and evaluation of self-emulsifying drug delivery systems of nevirapine. *Int J Pharm Investig.* 2015;5(4):205. <https://doi.org/10.4103/2230-973x.167676>
- [48]. Syukri Y, Kholidah Z, Lutfi C. Formulasi dan Studi Stabilitas Self-Nano Emulsifying Propolis menggunakan Minyak Kesturi, Cremophor RH 40 dan PEG 400 Sebagai Pembawa. *J Sains Farm dan Klimis.* 2019;6(3):265–73.
- [49]. Nuraida E, Sutiningsih D, Hadi M. Effectiveness of neem (*Azadirachta indica* a.juss) bark extract as a gastroprotektor. *J Kedokt dan Kesehatan Indones.* 2020;11(2):150–6. <https://doi.org/10.20885/jkki.vol11.iss2.art7>
- [50]. Faradhillah F, Hendri S. Mengukur Indeks Bias Berbagai Jenis Kaca Dengan Menggunakan Prinsip Pembiasan. *IJIS Edu Indones J Integr Sci Educ.* 2019;1(2):139–46. <https://doi.org/10.29300/ijisedu.v1i2.1959>
- [51]. Horiba. a Guidebook To Particle Size Analysis. 2019;1–17.
- [52]. Gautam S, Singh AK. 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>
- [53]. Handayani FS, Nugroho BH, Munawiroh SZ. Optimization of low energy nanoemulsion of Grape seed oil formulation using D-Optimal Mixture Design (DMD) Optimasi Formulasi Nanoemulsi Minyak Biji Anggur Energi Rendah dengan D-Optimal Mixture Design (DMD). *J Ilm Farm.* 2018;14(1):17–34. Available from: <http://journal.uui.ac.id/index.php/IJF>
- [54]. Amyliana NA, Agustini R. Formulation and Characterization of Nanoencapsulation Yeast Black Rice By Sonication Method With Poloxamer. *UNESA J Chem.* 2021;10(2):184–91.
- [55]. Syukri Y, Cahyani SE, Nugroho BH. Stability studies of mefenamic acid Self-Nanoemulsifying drug delivery system (SNEEDS) preparation with oleic acid as the oil phase. *J Ilm Farm.* 2020;16(2):130–43.
- [56]. USP 40. Esomeprazole Magnesium Type of Posting Revision Bulletin Posting Date. 2016;0–3.
- [57]. USP 42. Esomeprazole Magnesium Delayed- Release Capsules. 2018;
- [58]. Salim FF, Rajab NA. Formulation and characterization of piroxicam as self-nano emulsifying drug delivery system. *Iraqi J Pharm Sci.* 2020;29(1):174–83. <https://doi.org/10.31351/VOL29ISS1PP174-183>.



Copyright © 2023 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/>)