
FORMULASI DAN KARAKTERISASI *SOLID SELF NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM* MINYAK BIJI JINTAN HITAM DENGAN PENERING AEROSIL DAN KROSPROVIDON.

Urva Fresiva^{1*}, Iis Wahyuningsih², Dwi Utami²

¹ Jurusan Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Wahid Hasyim
Jl. Menoreh Tengah X/22, Sampangan, Semarang 50236.

² Jurusan Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan
Jl. Prof. DR. Soepomo Sh, Warungboto, Kec. Umbulharjo, Kota Yogyakarta, DIY.

*Email: urvafresiva@unwahas.ac.id

Abstrak

Minyak biji jintan hitam (MBJH) memiliki aktivitas farmakologi sebagai anti-trombositopenia. Pada penelitian sebelumnya telah berhasil dikembangkan sediaan likuid SNEDDS (*Self Nanoemulsion Drug Delivery System*) MBJH, namun SNEDDS MBJH masih memiliki kekurangan yaitu komponen berinteraksi dengan soft capsule. Tujuan penelitian ini adalah melakukan formulasi dan karakterisasi S-SNEDDS MBJH dengan penering aerosil dan krosprovidon. Metode yang digunakan untuk memformulasi SNEDDS MBJH menjadi S-SNEDDS MBJH adalah adsorption to solid carrier dengan penering aerosil dan krosprovidon dan dikarakterisasi dengan parameter kejernihan, waktu emulsifikasi, sifat alir, bulk density, tapped density, dan uji stress. Diperoleh formulasi S-SNEDDS MBJH berupa 0,4 g aerosil sebagai penering tiap mL SNEDDS, dan bila menggunakan krosprovidon 0,7 g tiap mL SNEDDS. Persen transmisi S-SNEDDS MBJH dengan aerosil adalah $99,72 \pm 0,62\%$ sedangkan dengan krosprovidon adalah $95,51 \pm 0,62\%$. Waktu emulsifikasi S-SNEDDS aerosil adalah $15 \pm 0,28$ detik dan S-SNEDDS krosprovidon adalah $6,26 \pm 0,28$ detik. Density bulk dan tapped density S-SNEDDS aerosil berturut-turut adalah $0,50 \pm 0,05$ dan $51,34 \pm 2,08^\circ$, sedangkan S-SNEDDS krosprovidon berturut-turut adalah $0,34 \pm 0,00$ dan $0,38 \pm 0,00$. S-SNEDDS MBJH dengan penering aerosil memberikan granulasi dengan karakter yang lebih baik dibandingkan dengan S-SNEDDS MBJH dengan penering krosprovidon.

Kata kunci: Minyak Biji Jintan Hitam, Trombositopenia, S-SNEDDS.

PENDAHULUAN

Trombositopenia merupakan kelainan trombosit dengan jumlah kurang dari 150.000 trombosit/ μ L. Pada sebagian individu akan menunjukkan gejala yang signifikan saat jumlah trombositnya kurang dari 100.000 trombosit/ μ L (Sue E dkk, 2019). Salah satu bahan alam yang digunakan sebagai pengobatan untuk menaikkan trombosit darah adalah jintan hitam. Jinten hitam atau *Nigella sativa* memiliki kandungan zat aktif utama thymoquinone sebesar 30%-48% (Sultana dkk, 2017).

Minyak biji jintan hitam (MBJH) memiliki masalah pada kelarutan dan bioavailabilitas yang rendah. Permasalahan tersebut dapat diatasi dengan penghantaran berupa liquid SNEDDS (*Self nanoemulsifying drug delivery system*) (Beandrade, 2018). Namun, ada beberapa kelemahan liquid SNEDDS, salah satunya adalah inkompatibilitas komponen SNEDDS dengan cangkang kapsul pada penggunaan jangka panjang, presipitasi obat selama produksi dan penyimpanan pada suhu rendah (Kuruwila, 2017). Dari kelemahan SNEDDS tersebut diperlukan pengembangan menjadi solid *Self nanoemulsifying drug delivery system* (S-SNEDDS). Bentuk solid lebih stabil dan dapat disesuaikan pemakaiannya, serta mempunyai kombinasi keuntungan dari liquid SNEDDS dengan mekanisme menaikkan solubilitas dan bioavailabilitas oral (Chai F. dkk, 2016).

Salah satu metode yang dapat digunakan untuk pembuatan S-SNEDDS adalah *adsorption to solid carriers* dimana penering yang digunakan akan mengadsorpsi antarmuka carrier menggunakan granulasi liquid SNEDDS. Metode tersebut relatif mudah, tidak memakan biaya, mudah untuk dioptimasi dan diproduksi skala industri (Tang dkk, 2008). *Solid carrier* yang dapat digunakan diantaranya aerosil dan krosprovidone. S-SNEDDS yang telah berhasil dikembangkan memerlukan beberapa pengujian untuk mengetahui S-SNEDDS yang dihasilkan memenuhi

persyaratan. Karakterisasi S-SNEDDS dapat dilakukan dengan parameter kejernihan, sifat alir, *stress test*, *bulk density*, *tapped density*, *car's index* dan *hausner's ratio* dan waktu emulsifikasi.

Telah diperoleh formula SNEDDS dengan komposisi 13% MBJH, 60% tween 80 dan 27% sorbitol dengan nilai transmittan yang diperoleh adalah $92 \pm 0,34\%$, waktu emulsifikasi $56 \pm 11,45$ detik, ukuran droplet 21,5 nm, nilai zeta potensial -31,5 mV dan nanoemulsi yang terbentuk stabil dalam saluran cerna (Yenni, 2016), namun belum dikembangkan menjadi S-SNEDDS. Maka diperlukan upaya pengembangan SNEDDS MBJH menjadi S-SNEDDS MBJH dengan pengering aerosil dan krosopovidon. Aerosil dan krosopovidon mempunyai karakter yang berbeda yang tentunya akan menghasilkan S-SNEDDS dengan karakter yang berbeda pula. Tujuan penelitian ini adalah memperoleh formula S-SNEDDS dengan karakter terbaik dengan pengering aerosil atau krosopovidon.

METODOLOGI

Alat dan Bahan

Bahan yang digunakan adalah minyak biji jinten hitam (Lansida Group), aerosil (PT.Brataco), sorbitol (PT.Brataco), krosopovidone (PT. Indofarma), tween 80 (PT.Brataco). Alat yang digunakan dalam pembuatan SNEDDS dan S-SNEDDS adalah vortex (Thermo), ultrasonicator (Elmzi), mikropipet, *blue tip*, spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu UV 1800), alat pengetapan, neraca dan climatic chamber.

Cara Kerja

Formulasi Sediaan Minyak Biji Jinten Hitam

SNEDDS MBJH dibuat dengan mencampurkan 2,4 mL tween 80 dan 1,08 mL sorbitol menggunakan vortex dengan kecepatan 1250 selama 1 menit. Campuran tersebut ditambahkan 0,52 mL MBJH sedikit demi sedikit sambil terus divortex 1250 rpm selama 5 menit. Campuran MBJH, tween 80 dan sorbitol disonikasi selama 1 jam suhu 35°C menggunakan ultrasonicator (Yenni, 2016). Pembuatan S-SNEDDS menggunakan metode *solid carrier* dari metode (Chavda *et al.*, 2013) yang telah dimodifikasi (Chavda dkk, 2013). SNEDDS ditambah dengan aerosil atau krosopovidon sebagai pengering menggunakan stamper dan mortir. Penambahan dilakukan sedikit demi sedikit sampai didapatkan serbuk homogen dengan sifat alir yang baik.

Karakterisasi S-SNEDDS

Kejernihan dan *emulsification time*

Pengujian kejernihan dengan 500 mL akuades dimasukkan kedalam beaker glass 1L dikondisikan di atas *magnetic stirrer* dengan kecepatan 100 rpm, kemudian 1 bagian S-SNEDDS dimasukkan ke dalam media dengan cepat dan distirer selama 5 menit. Sampel diambil dan dibaca transmittannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 650 nm untuk mengetahui kejernihannya dibandingkan dengan akuades (Chavda dkk, 2013). Pengujian waktu emulsifikasi dengan menimbang sejumlah 0,1 g S-SNEDDS dilarutkan dalam 10 mL akuades menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 500 rpm. Kemudian ditentukan waktu yang dibutuhkan S-SNEDDS yang terlarut dalam akuades pada suhu kamar hingga larutan terlihat jernih (Hesmati dkk, 2013).

Sifat alir dan *Densitas Bulk*

Sejumlah 5 g S-SNEDDS ditaruh pada funnel. Penutup pada funnel ditarik sehingga S-SNEDDS akan mengalir ke bawah dan berada pada permukaan *bench* (Kuruwila, 2017). Berdasarkan farmakope VI, persyaratan sifat alir yang baik adalah 10 gr per detik. Pengujian densitas bulk dengan menimbang S-SNEDDS 50 g dilewatkan ayakan no.18 untuk memecah *agglomerate* yang terbentuk selama penyimpanan dan ditaruh dalam gelas ukur 100 mL. Serbuk dimasukkan dengan hati-hati agar tidak compact dan terbaca sebagai volume sebelum pengetapan V_0 (Kuruwila, 2017).

Tapped density, *Carr's compressibility index (I)*, *Hausner ratio*

S-SNEDDS 50 g dilewatkan ayakan no.18 untuk memecah *agglomerate* yang terbentuk selama penyimpanan dan ditaruh di gelas ukur 100 mL. Cylinder yang berisi sampel dilakukan pengetapan

hingga tinggi sampel berkurang 2 cm dengan 500 kali pengetapan dan diukur volume pengetapan V_f (Kuruvila, 2017). Selanjutnya ditentukan *Carr's compressibility index* yang diperoleh dengan pengurangan *tapped density* dan *bulk density* kemudian dibagi dengan *tapped density* dan dikalikan 100%. Juga dilakukan penetapan *Hausner ratio* yang diperoleh dari perbandingan *tapped density* dan *bulk density*.

Stress Test

Uji *stress* solid SNEDDS menggunakan modifikasi metode (To dkk, 2016) Formula S-SNEDDS disimpan dalam suhu 40°C dan 75% RH selama 14 hari dalam climatic chamber, kemudian dievaluasi parameter formulasi seperti sifat alir, *emulsification time*, *bulk density*, *tapped density*, *Carr's index* dan *Hausner ratio*.

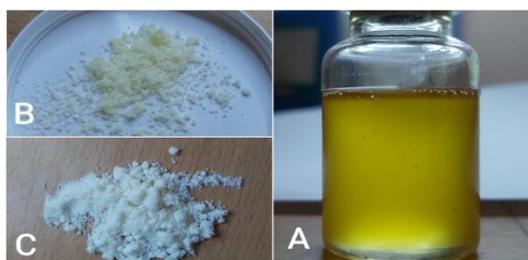
Analisis Data

Pada penelitian ini dilakukan formulasi dan karakterisasi S-SNEDDS meliputi : kejernihan, waktu emulsifikasi, sifat alir, *bulk density*, *tapped density*, *Carr's index*, *Hausner ratio* dan pengukuran *stress test* setelah 14 hari penyimpanan dianalisis statistik menggunakan *SPSS one way anova* untuk melihat ada dan tidaknya perbedaan bermakna secara signifikan antara pengering aerosil dengan krospovidon dengan taraf kepercayaan 95%.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Formulasi S-SNEDDS

Dilakukan formulasi S-SNEDDS MBJH dengan dua pengering berbeda yaitu aerosil dan krosspovidone untuk mengetahui pengaruh perbedaan pengering terhadap karakter S-SNEDDS. Bentuk sediaan SNEDDS dan S-SNEDDS MBJH dengan pengering aerosil dan krospovidon dapat dilihat pada Gambar 1. Jumlah aerosil yang ditambahkan untuk memperoleh serbuk yang *free flowing* adalah 2 g, sedangkan untuk krosspovidon diperlukan 6 g. Dengan kata lain formulasi S-SNEDDS MBJH memerlukan 0,4 g aerosil sebagai pengering tiap mL SNEDDS, dan bila menggunakan krospovidon 0,7 g tiap mL SNEDDS.



Gambar 1. Bentuk sediaan SNEDDS (A), S-SNEDDS MBJH pengering aerosil (B) dan S-SNEDDS MBJH pengering krospovidon (C).

Karakterisasi S-SNEDDS MBJH

Karakterisasi yang dilakukan meliputi kejernihan, waktu emulsifikasi, sudut diam, *density bulk*, *tapped density*, *carr's index* dan *hausner ratio*. Hasil karakterisasi S-SNEDDS MBJH dapat dilihat pada tabel 1.

S-SNEDDS MBJH yang sudah dilakukan uji secara mikromeritik dan karakterisasi dilanjutkan dengan analisis hasil data menggunakan *spss one way anova* untuk melihat ada dan tidaknya perbedaan bermakna dari hasil tiap hasil pengujian dengan pembawa yang berbeda. Hasil analisis *spss one way anova* dengan Uji T nilai signifikansinya adalah $0,00 < 0,05$ yaitu adanya perbedaan bermakna dengan nilai $p > 0,05$. Sedangkan pada uji kejernihan Uji T nilai signifikansi $0,10 > 0,00$ yaitu tidak adanya perbedaan bermakna dari hasil pengujian dengan pembawa aerosil dan krospovidon dengan nilai $p < 0,05$.

* =

Tabel 1. Karakter S-SNEDDS MBJH pengering aerosil dan crosspovidone hari ke-1

Karakter	Pengering aerosil	Pengering Krosopovidon
Kejernihan (%)	99,72 ± 0,62#	96,51 ± 0,62*
Waktu emulsifikasi (detik)	15 ± 0,28*	6,46 ± 0,28*
Sudut diam	22,75 ± 2,4*	51,34 ± 2,08*
<i>Density Bulk</i>	0,50 ± 0,05*	0,34 ± 0,00*
Tapped Density	0,55 ± 0,00*	0,37 ± 0,00*
Carr's Index	8,68 ± 0,49*	10,07 ± 0,38*
Hausner Ratio	1,08 ± 0,00*	1,11 ± 0,00*

berbeda signifikan ($p < 0.05$)# = tidak berbeda signifikan ($p > 0.05$)

Uji Kejernihan dan Waktu Emulsifikasi

Persen transmitan S-SNEDDS dengan pengering aerosil adalah 99,72% ± 0,62 dan pengering crosspovidone 95,51% ± 0,62. Semakin jernih atau semakin mendekati nilai 100% nilai transmitan maka droplet L-SNEDDS yang diberikan pengering hingga menjadi S-SNEDDS tetap berukuran nanometer. Hasil tersebut menunjukkan bahwa ukuran dari droplet sudah mencapai nanometer sehingga jika dilewatkan cahaya, maka sinar cahaya akan diteruskan dan warna larutan terlihat jernih (Wahyuningsih, 2015)(Elgart, 2013). Waktu emulsifikasi menunjukkan kemudahan S-SNEDDS membentuk emulsi saat berada di dalam gastrointestinal. Waktu emulsifikasi S-SNEDDS MBJH dengan pengering aerosil diperoleh 15 ± 0,28 detik, sedangkan dengan pengering crosspovidone diperoleh 6,46 ± 0,28 detik. Hasil tersebut menunjukkan waktu emulsifikasi S-SNEDDS MBJH baik dengan pengering aerosil maupun crosspovidone berada di tingkat 1 dengan waktu pembentukan emulsifikasi kurang dari 1 menit dengan dispersibilitas cepat membentuk emulsi dan tampilan visual terlihat jernih (Hesmati, 2013). Persen transmitan dan waktu emulsifikasi memiliki korelasi dalam penentuan rata-rata ukuran droplet S-SNEDDS MBJH dimana ukuran droplet sudah mencapai ukuran nanometer (Nazal, 2002)(Balakrishnan, 2009).

Uji Sifat Alir

Sudut diam adalah sudut maksimum yang diperoleh antara permukaan tumpukan serbuk dan bidang horizontal. Gesekan tekanan pada serbuk dapat dihitung sebagai sudut diam. Dari hasil karakterisasi S-SNEDDS MBJH pengering aerosil memiliki sudut diam 22,75 ± 2,4⁰, sedangkan crosspovidone adalah 51,34 ± 2,08⁰ (Li, 2019). S-SNEDDS dengan pengering aerosil memiliki nilai sudut diam dalam tingkat baik yang berada di rentang 20-45⁰ berdasarkan Farmakope VI. Berdasarkan penelitian Weerapol et al. 2014 pengering aerosil memberikan nilai sudut diam yang baik, sedangkan pengering krosopovidon memberikan nilai sudut diam yang buruk (Fujii et al. 2005). Hal ini berkorelasi dengan jumlah massa serbuk dapat melewati corong dan tidak menempel pada dinding dengan serbuk membentuk diameter yang luas dimana hal ini berkorelasi dengan ukuran partikel yang semakin besar akan mengurangi gaya adhesi dan menaikkan gaya kohesi partikel kemudian partikel akan mudah mengalir (Yandi, 2018). Hal ini berbanding terbalik dengan S-SNEDDS MBJH pengering krosopovidon memiliki nilai sudut diam dalam tingkat sangat buruk, karena serbuk sulit untuk melewati corong dengan terbentuknya kerucut dengan diameter yang kecil. Terjadinya ini, berkorelasi dengan gaya kohesi berkurang dan memperkuat gaya adhesinya sehingga dapat diperkirakan rata-rata ukuran partikel yang kecil (Wang, 2015).

Uji Density Bulk Dan Tapped Density

Nilai *density bulk* dan *tapped density* pada S-SNEDDS MBJH dengan pengering aerosil adalah 0,5061 ± 0,05 dan 0,5534 ± 0,00 dan pembawa crosspovidone adalah 0,348 ± 0,00 dan 0,387 ± 0,00 dengan bobot jenis tiap pengering adalah 0,5 g/mL [3]. Bobot jenis dari S-SNEDDS aerosil

adalah 0,5 g/mL dengan dilakukan penimbangan 50 g dalam 100 mL labu takar yang dilakukan sebagai kontrol untuk mengetahui kerapatan pada granul. Hal yang sama dilakukan terhadap S-SNEDDS dengan pengering krosprovidon. Hasil uji nilai kerapatan serbuk granul dan penetapan granul SNEDDS dengan pengering aerosil sudah sesuai dengan farmakope edisi VI, dan hasil uji dari (Weerapol et al. 2014) hasil uji penetapan memberikan nilai yang baik. Sedangkan pada hasil uji pada pengering aerosil menunjukkan kerapatan yang buruk (Fujii et al. 2005). Granul pada S-SNEDDS MBJH dengan pengering aerosil memiliki kerapatan sebenarnya mendekati bobot jenisnya sehingga ruang antara partikel kecil dan selama proses pencetakan tablet keterjadian pengurangan jumlah obat dalam tablet dapat diminimalisir untuk mempertahankan mutu farmakologis sediaan (Shanmugam, 2001)(Abbaspour, 2014). Hasil uji sediaan dengan nilai kerapatan mendekati nilai kerapatan sebenarnya yaitu 1g/ml Berbeda hal dengan S-SNEDDS MBJH dengan pengering krosprovidon memiliki nilai kerapatan yang jauh dari bobot jenisnya sehingga selama proses pencetakan tablet terjadi penyempurnaan dengan adanya getaran-getaran mesin yang membantu penyusunan serbuk atau granul atau dalam formulasi diberikan penambahan glidan untuk memperbaiki aliran serbuk (Mosgoeller, 2012)(Hozaifa, 2003).

Carr's Index dan Hausner Ratio

Nilai Hausner ratio dan Carr's index S-SNEDDS MBJH pengering aerosil dan krosprovidon berturut-turut adalah $1,08 \pm 0,49$; $8,68 \pm 0,00\%$ dan $1,11 \pm 0,38$; $10,07 \pm 0,00\%$. Nilai hausner ratio mewakili kompresibilitas granul dan memprediksi sifat alir granul. Nilai hausner ratio pada aerosil dan krosprovidone kurang dari 1,28 maka menunjukkan serbuk cenderung mudah mengalir dan kompresibilitas granul yang baik [4,15,18]. Carr's index menunjukkan kekompakan dari granul dengan mengukur gaya antar partikel. Jika gaya antara partikel tinggi maka *bulk density* rendah karena adanya rongga antara partikel dan diperoleh nilai Carr's index yang besar karena tingginya perubahan volume akibat proses penetapan (Yandi, 2018) Hasil penelitian Mardiyanto *et. al* (2020) S-SNEDDS asam mefenamat dengan pembawa aerosil memiliki nilai hausner ratio dibawah 1,25 dan Carr's index diantara 5-10% yang mengindikasikan granul memiliki sifat alir yang baik (Mardiyanto, 2020).

Tabel 2. Karakterisasi S-SNEDDS MBJH pengering aerosil dan krosprovidon hari ke-14.

Karakter	Pengering aerosil	Pengering Krosprovidon
Kejernihan (%)	$99,29 \pm 0,01\#$	$98,58 \pm 0,70^*$
Waktu emulsifikasi (detik)	$18,41 \pm 0,17^*$	$8,53 \pm 0,11^*$
Sudut diam	$28,75 \pm 1,96^*$	$51,58 \pm 0,97^*$
<i>Density Bulk</i>	$0,59 \pm 0,00^*$	$0,30 \pm 0,00^*$
Tapped Density	$0,64 \pm 0,00^*$	$0,37 \pm 0,00^*$
Carr's Index	$8,74 \pm 0,06^*$	$19,07 \pm 0,07^*$
Hausner Ratio	$1,08 \pm 0,00^*$	$1,24 \pm 0,00^*$

Hasil Uji T:

* = berbeda signifikan ($p < 0,05$)

= tidak berbeda signifikan ($p > 0,05$)

Stress Test

Setelah 14 hari penyimpanan dilakukan pengujian kembali yaitu kejernihan, waktu emulsifikasi, sudut diam, density bulk, tapped density, Carr's index dan Hausner rasion pada S-SNEDDS MBJH pengering aerosil dan krosprovidon. Nilai transmitan pada S-SNEDDS pengering aerosil adalah $99,29 \pm 0,01$ dan pengering krosprovidon adalah $98,58 \pm 0,70$. Nilai waktu emulsifikasi pada S-SNEDDS pengering aerosil adalah $18,41 \pm 0,17$ dan pengering krosprovidon adalah $8,53 \pm 0,1$. Berdasarkan pengujian stabilitas sediaan selama 14 hari tidak terjadi perbedaan signifikan dengan hasil pengujian stabilitas pada hari ke-0 dan hasil disajikan di tabel I dan sediaan memiliki sifat stabil (Araujo, 2010). Hal ini dikarenakan aerosil yang memiliki permukaan kasar dengan partikel yang besar, ketika SNEDDS teraglomerasi di dalam aerosil maka permukaan menjadi halus dan menyebabkan sifat alir

sediaan menjadi baik (Weerapol et al. 2014). Sedangkan untuk krospovidon memiliki kestabilan serbuk yang baik tetapi pencampuran SNEDDS menggunakan mortir dan stamper menghasilkan serbuk yang tidak homogen dan sifat alir menjadi buruk (Fujii et al. 2005). Hasil dari penyimpanan setelah 14 hari dapat dilihat pada tabel 2.

KESIMPULAN

S-SNEDDS dengan pengering aerosil memiliki karakter yang lebih baik dibandingkan dengan S-SNEDDS dengan pengering krospovidon ($\text{sig } 0,00 < 0,05$).

DAFTAR PUSTAKA

- Sue E. Huether, Kathryn L. McCance, 2019. Buku ajar Patofisiologi. Elsevier. Edisi ke-6 Volume 1 hal 478-479.
- Sultana, Sabira, Hafiz Muhammad Asif, Naheed Akhtar, and Asif Iqbal. 2017. "Nigella sativa : Monograph Nigella sativa : Monograph" 4 (June): hal 103–6.
- Beandrade, Maya Uzia. 2018. "Formulasi Dan Karakterisasi SNEDDS Ekstrak Jinten Hitam (*Nigella sativa*) Dengan Fase Minyak Ikan Hiu Cucut Botol (*Centrophorus Sp*) Serta Uji Aktivitas Imunostimulan." *JPSCR : Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research* 3 (1): hal 50.
- Kuruwila, Febi S, Flowerlet Mathew, and S Kuppuswamy. 2017. "(SNEDDS) DEVELOPMENT , APPLICATIONS AND FUTURE" 4: hal 69.
- Chai F, Sun L, Ding Y, Liu X, Zhang Y, Webster TJ, Zheng C. 2016. A solid selfnanoemulsifying system of the BCS class IIb drug dabigatran etexilate to improve oral bioavailability. *Nanomedicine* ;11: hal 16-20
- Tang B, Cheng G, Gu JC, Xu CH. 2008. Development of solid self-emulsifying drug delivery systems: preparation techniques and dosage forms. *Drug Discov Today* 13: hal 12
- Yenni, Latief. 2016. Optimasi formula selfnano emulsifying drug delivery system (SNEDDS) Minyak biji jinten hitam dengan surfaktan tween 80 dan kosurfaktan sorbitol. Skripsi. Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan : Yogyakarta.
- Chavda, Hitesh, Jaimeen Patel, Gordhan Chavada, Shruti Dave, Ankini Patel, and Chhagan Patel. 2013. "Self-Nanoemulsifying Powder of Isotretinoin: Preparation and Characterization." *Journal of Powder Technology*: hal 1–9.
- Hesmati N, Cheng XL, Eisenbrand G, Fricker G. 2013. Enhancement of oral bioavaibility of E804 by self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) in rats. *J Pharm Sci* vol 9: hal 102
- Wahyuningsih, Iis, and Widyasari Putranti. 2015. "Optimasi Perbandingan Tween 80 Dan Polietilenglikol 400 Pada Formula Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Minyak Biji Jinten Hitam." *Pharmacy* 12 (02): 41-223.
- Nazzal S, Smalyukh II, Lavrentovich OD, Khan MA. 2002. Preparation and invitro characterization of a eutectic based semisolid self-nanoemulsified drug delivery system (SNEDDS) of ubiquinone: mechanism and progress of emulsion formation. *Int J Pharm* 235: hal 65-247
- Li, Li, Chun Hui Zhou, and Zhi Ping Xu. 2019. "Self-Nanoemulsifying Drug-Delivery System and Solidified Self-Nanoemulsifying Drug-Delivery System." *Nanocarriers for Drug Delivery*, vol 49 hal 421.
- Yandi, Syukri. 2018. Teknologi sediaan obat dalam bentuk solid. Universitas Islam Indonesia: hal 15-31
- To, H O W, and Contact Agts. 2016. "Formulation and In-Vitro Characterization of Solid-Self Nonoemulsifying Drug Delivery System of Rilpivirine." *Internation Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 7 (2487): hal 35–39.
- W. Mosgoeller, R.Prassl, A.Zimmer. 2012. Nanoparticle-mediated treatment of pulmonary arterial hypertension. Elsevier : Methods in Enzymology, Volume 508 hal 15-27.
- Mardiyanto, Budi untari, Raefy Anjani, Najma Nnuria Fithri. 2020. Solid Self nanoemulsifying drug delivery system (Solid SNEDDS) of Mefenamic acid : Formula Optimization using Aerosil -200 and Avicel pH 101 with Factorial design. *International Research Journal of Pharmacy* : 11 (2), hal 25-31.

-
- Araujo R, Teixeira C, Freitas L. 2010. The preparation of ternary solid dispersions of an herbal drug via spray drying of liquid feed. *Dry Technol* 28: hal 412–421.
- Binu G, Bassouvalingam K. 2010. Effect of nigella sativa oil against monosodium glutamate - induced toxicity on hematological parameters in rats. *International Journal of Recent Scientific research* Vol 7. Issue 6, hal 11592-11596.
- Hozaifa, B Abu. 2003. “Effect of Nigella Sativa on Blood Hemostatic Function in Rats” 85 (March 2002): hal 7–14.
- Shanmugam S, Baskaran R, Balakrishnan P, Thapa P, Yong C, Yoo B. 2001. Solid self-nanoemulsifying drug delivery system (S-SNEDDS) containing phosphatidylcholine for enhanced bioavailability of highly lipophilic bioactive carotenoid lutein. *Eur J Pharm Biopharm* 79: hal 258-257.
- Abbaspour M, Jalayer N, Sharif Makhmalzadeh B. 2014. Development and evaluation of a solid self-nanoemulsifying drug delivery system for loratadin by extrusion-spheronization. *Adv Pharm Bull* 4:hal 9-113.
- Abo Enin HA, Abdel-Bar HM. 2016. Solid super saturated self-nanoemulsifying drug delivery system (sat-SNEDDS) as a promising alternative to conventional SNEDDS for improvement rosuvastatin calcium oral bioavailability. *Expert Opin Drug Deliv* 13:hal 15-21.
- Balakrishnan P, Lee BJ, Oh DH, Kim JO, Hong MJ, Jee JP, Kim JA, Yoo BK, Woo JS, Yong CS, Choi HG. 2009. Enhanced oral bioavailability of dexibuprofen by a novel solid Selfemulsifying drug delivery system (SEDDS). *Eur J Pharm Biopharm* 72:hal 45.
- Wang HY. 2015. Self nanoemulsifying drug delivery system of trans-cinnamic acid : formulation development and pharmacodynamics evaluation in alloxan induced type 2 diabetic rat model. *Drug Dev Res* 76: hal 82-93.
- Bandyopadhyay S, Beg S, Katare OP, Sharma G, Singh B. 2015. QbD-oriented development of self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) of valsartan with improved biopharmaceutical performance. *Current Drug Deliv* 12: hal 43.
- Elgart A, Cherniakov I, Aldouby Y, Domb AJ, Hoffman A. 2013. Improved oral bioavailability of BCS Class 2 compounds by self nano-emulsifying drug delivery systems (SNEDDS): the underlying mechanisms for amiodarone and talinolol. *Pharm Res* 30:hal 44
- Fujii, Makiko, Hideko Okada, Yusuke Shibata, Honami Teramachi, Masuo Kondoh, and Yoshiteru Watanabe. 2005. “Preparation, Characterization, and Tableting of a Solid Dispersion of Indomethacin with Crospovidone.” *International Journal of Pharmaceutics* 293(1–2):145–53. doi: 10.1016/j.ijpharm.2004.12.018.
- Weerapol, Yotsanan, Sontaya Limmatvapirat, Jurairat Nunthanid, and Pornsak Sriamornsak. 2014. “Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System of Nifedipine: Impact of Hydrophilic-Lipophilic Balance and Molecular Structure of Mixed Surfactants.” *AAPS PharmSciTech* 15(2):456–64. doi: 10.1208/s12249-014-0078-y.