

**AKTIVITAS DIURETIK SELF-NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS)****FUROSEMID****DIURETIC ACTIVITY OF A SELF-NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS) OF FUROSEMIDE**Iis Wahyuningsih<sup>1</sup>, Sugiyanto<sup>2</sup>, Ag. Yuswanto<sup>3</sup>, Ronny Martien<sup>4</sup><sup>1</sup>Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta,<sup>2</sup>Laboratorium Farmakologi & Toksikologi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.<sup>3</sup>Prodi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Atma Jaya, Yogyakarta.<sup>4</sup>Laboratorium Farmasetika & Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.

Naskah diterima tanggal 4 April 2017

**ABSTRACT**

*Furosemide is a diuretic having low solubility and low bioavailability thus the diuretic activity is not optimal. The purpose of this study was to determine the effect of furosemide Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) formation to the diuretic activity. SNEDDS was made with a mixture of 66% tween 80, 26% propylene glycol, 8% oleic acid and furosemide 40 mg/mL. A total of 20 test animals were divided into 4 groups, namely the negative control 1 (CMC 0.5% suspension), negative control 2 (a mixture of tween 80, propylene glycol and oleic acid), furosemid suspension and SNEDDS containing furosemid. Tests on the diuretic activity were done by measuring the volume of urine released for 6 hours. Furosemide SNEDDS could enhance the diuretic activity of furosemide.*

**Keywords :** *furosemide, Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System, diuretic*

**ABSTRAK**

Furosemid merupakan diuretik yang mempunyai kelarutan rendah dan bioavailabilitas rendah sehingga aktivitas diuretiknya tidak optimal. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui pengaruh pembentukan *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) furosemid terhadap aktivitas diuretik furosemid. SNEDDS furosemid dibuat dari campuran 66% tween 80, 26% propilenglikol dan 8% asam oleat serta furosemid sebanyak 40 mg/ml SNEDDS. Sebanyak 20 ekor tikus galur Wistar dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan: kelompok I diberi cairan pensuspensi (CMC Na 0,5%), kelompok II diberi komponen SNEDDS tanpa furosemid, kelompok III diberi sediaan suspensi furosemid tanpa modifikasi dalam CMC 0,5%, kelompok IV diberi SNEDDS furosemid secara per oral. Dosis furosemid pada tikus yakni 5,04 mg/KgBB. Pengujian aktivitas diuretik dilakukan dengan mengukur volume urin yang dikeluarkan selama 6 jam. Hasil penelitian menunjukkan SNEDDS furosemid dapat meningkatkan aktivitas diuretik furosemid.

**Kata kunci :** *furosemid, Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System, diuretik*

**PENDAHULUAN**

Furosemid atau 4-chloro-2 - [(2-furanylmethyl) - amino] acid -5-sulfamoylbenzoic, adalah diuretik loop yang digunakan untuk pengobatan hipertensi dan edema yang timbul dari kegagalan fungsi jantung, ginjal, dan hati (Berkó et al., 2002). Furosemid termasuk obat kelas IV BCS, karena mempunyai kelarutan dan

permeabilitas rendah (Custidio et al, 2008) yang berakibat pada rendahnya efikasi pada pasien.

Pengembangan sediaan furosemid terus dilakukan untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas yang selanjutnya diharapkan dapat meningkatkan aktivitasnya. Salah satu pengembangan sediaan furosemid adalah *self nanoemulsifying drug delivery system*

(SNEDDS). SNEDDS adalah campuran isotropik minyak, surfaktan, kosurfaktan dan obat yang membentuk nanoemulsi minyak dalam air ketika ditambahkan ke fasa air dengan pengadukan yang pelan (Nazzal et al., 2002). Sistem ini secara spontan membentuk emulsi bila terkena cairan *Gastro Intestinal Tract* (GIT) untuk membentuk nanoemulsi minyak dalam air dengan ukuran tetesan pada kisaran 20-200 nm (Porter et al., 2008). SNEDDS mampu meningkatkan bioavailabilitas obat yang kelarutannya buruk dengan meningkatkan disolusi dan permeabilitas melalui membran biologis karena adanya lipid dan surfaktan (O'Driscoll, 2002). Ukuran globul yang kecil dari SNEDDS juga menyediakan luas permukaan antarmuka yang besar untuk pelepasan dan penyerapan obat (Wang et al., 2009). Dibandingkan dengan nanoemulsi biasa, SNEDDS mempunyai volume total yang kecil karena belum mengandung air, sehingga memungkinkan untuk diisi dalam kapsul gelatin lunak atau keras atau lebih lanjut dibuat sediaan SNEDDS padat. Dengan demikian masalah penerimaan rasa oleh pasien dan stabilitas penyimpanan dapat teratasi (Gupta et al., 2011).

Pada penelitian sebelumnya telah diperoleh formula optimum SNEDDS furosemid (Wahyuningsih et al., 2016) namun belum ditentukan pengaruhnya terhadap aktivitas diuretik furosemid. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui pengaruh SNEDDS furosemid terhadap aktivitas diuretik furosemid.

## METODE

### Alat dan Bahan

Alat utama yang digunakan dalam penelitian ini meliputi : neraca analitik (Sartorius BP 310P), pH meter (Hanna), vortex (Thermolyne Type 16700 Mixer), *hotplate stirrer* (Stuart CB162), *ultrasonic* (Elmasonic), *sentrifuge*, *waterbath*, alat uji disolusi, spektrofotometer (Shimadzu UV-1800), *Particle Size Analyzer* (PSA).

Bahan utama yang digunakan dalam penelitian ini adalah : furosemid, asam oleat, tween 80, propilen glikol (PG), CMC Na, akuades dan hewan uji tikus galur Wistar.

### Prosedur Penelitian

#### 1. Pembuatan SNEDDS

SNEDDS furosemid dibuat dari campuran 66% tween 80, 26% PG dan 8% asam oleat serta furosemid sebanyak 40 mg/ml SNEDDS. Pembuatan formula SNEDDS furosemid dilakukan dengan mencampurkan tween 80 dan PG kemudian divortex selama 1 menit, selanjutnya ditambahkan asam oleat sedikit demi sedikit dan divortex kembali selama 2,5 menit.

#### 2. Karakterisasi SNEDDS Persentase Transmitan

SNEDDS furosemid diambil 100  $\mu$ L kemudian dicampur dengan akuades sampai 5 mL dan divortex selama  $\pm$  30 detik. Penentuan persen transmitan pada SNEDDS furosemid diukur pada panjang gelombang 650 nm menggunakan spektrofotometer UV dengan akuades sebagai blanko (Gupta et al., 2011; Patel et al., 2011).

#### 3. Waktu Emulsifikasi

Waktu emulsifikasi dilakukan dengan menggunakan alat *disolution apparatus 2* dengan medium akuades. Sebanyak 500 mL akuades dikondisikan pada alat *disolution apparatus 2* pada suhu 37°C. Ditambahkan SNEDDS furosemid sebanyak 1,0 mL bersamaan dengan berputarnya dayung pada kecepatan 100 rpm. Dilakukan pengamatan waktu yang diperlukan sejak penetesannya SNEDDS furosemid hingga terbentuk nanoemulsi yang ditandai dengan telah terlarutnya furosemid secara sempurna di dalam media (Balakumar et al., 2013).

#### 4. Ukuran Droplet Nanoemulsi Furosemid

Dilakukan pengukuran ukuran droplet dari nanoemulsi setelah SNEDDS furosemid direkonstitusi dengan air. Ukuran partikel ditentukan dengan *Particle Size Analyzer* (PSA).

#### 5. Aktivitas Diuretik

Dua puluh tikus Wistar, jantan, umur 2,5-3 bulan, berat 200–250 g diperoleh dari laboratorium LPPT UGM. Hewan uji dibagi dalam 4 kelompok perlakuan masing-masing 5 ekor : kelompok I (kontrol negative 1) diberi cairan pensuspensi (CMC Na 0,5%), kelompok II (kontrol negative 2) diberi komponen SNEDDS tanpa furosemid, kelompok III diberi sediaan suspensi furosemid tanpa modifikasi dalam CMC 0,5%, kelompok IV diberi SNEDDS furosemid secara per oral. Dosis furosemid pada tikus yakni 5,04 mg/KgBB. Pengukuran volume urin dilakukan dengan menempatkan tikus dalam kandang metabolit yang telah terdapat wadah penampung urin. Pengukuran dilakukan terhadap volume urin yang dikeluarkan pada jam ke-1, 2, 3, 4, 5, dan 6. Protokol penelitian telah disetujui oleh Komite Etik dari Universitas Gadjah Mada Nomor 426/KEC-LPPT/II/2016.

Sebelum diberikan perlakuan, tikus diadaptasikan selama 1 minggu dengan kondisi laboratorium yang bersuhu 22°C, dengan kondisi cahaya 12 jam terang 12 jam gelap. Sebelum diberi sediaan tikus terlebih dahulu dipuaskan selama 8 jam tanpa diberi makan agar tidak mempengaruhi efek dari furosemid yang diberikan, tetapi tetap diberikan minum dengan tujuan agar kondisi elektrolit hewan uji tetap stabil. Pengamatan dilakukan selama 6 jam tanpa diberikan makan maupun minum.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakter dari SNEDDS furosemid yang telah dibuat meliputi % transmitan, waktu emulsifikasi, ukuran droplet dan zeta potensial tersaji pada tabel 1.

Karakter kejernihan seperti termuat pada tabel 1 yang dapat dinyatakan dalam persen transmitan merupakan salah satu karakteristik dari sifat SNEDDS yang perlu ditentukan karena berpengaruh terhadap ukuran droplet. Pengamatan kejernihan secara visual merupakan parameter kualitatif spontanitas dispersi (Xi *et al.*, 2009), sedangkan nilai transmitan yang mendekati 100% menunjukkan bahwa SNEDDS menghasilkan dispersi jernih dan transparan dengan ukuran tetesan diperkirakan mencapai nanometer (Bali, *et al.*, 2010). Hasil pengujian kejernihan formula SNEDDS menghasilkan emulsi dalam akuades yang jernih dengan nilai transmitan lebih dari 95 %, menandakan bahwa ukuran tetesan yang dihasilkan telah memenuhi kriteria nanoemulsi.

Uji waktu emulsifikasi dilakukan untuk menentukan seberapa cepat formula SNEDDS membentuk emulsi (Zhao, 2015). Hasil pengujian waktu emulsifikasi yang dihasilkan kurang dari 1 menit, formula SNEDDS mampu membentuk emulsi setelah kontak langsung dengan cairan gastrik dan menghasilkan sistem emulsi yang cukup jernih (Makadia *et al.*, 2013).

Penentuan ukuran droplet dilakukan untuk memastikan bahwa emulsi yang terbentuk menghasilkan droplet berukuran nanometer. Emulsi dikatakan berukuran nanometer jika droplet yang dihasilkan berukuran <100 nm (Doh *et al.*, 2013). Hasil penentuan ukuran diperoleh droplet dengan ukuran 89,5 nm. Semakin kecil ukuran droplet maka akan semakin luas permukaan suatu droplet sehingga akan meningkatkan efektivitas absorpsi obat dalam saluran cerna (Patil *et al.*, 2007).

Penentuan zeta potensial droplet nanoemulsi yang dihasilkan SNEDDS setelah bertemu air bertujuan untuk memperkirakan kestabilan fisik dari sistem emulsi. Nilai zeta potensial yang baik untuk nanoemulsi yaitu lebih besar dari  $\pm 30$  mV (Ben *et al.*, 2013). Zeta

potensial adalah parameter muatan listrik antar partikel. Potensial zeta dengan nilai tinggi berkorelasi dengan tingginya stabilitas emulsi (Prasad *et al.*, 2017). Nilai zeta potensial yang rendah memungkinkan partikel untuk saling tarik menarik dan terjadi flokulasi. Pada sistem koloid, nilai zeta potensial yang tinggi akan memberikan stabilitas mirip larutan sehingga tidak terjadi agregasi. Sebaliknya, ketika nilai zeta potensial rendah maka gaya tarik menarik muatan antar partikel melebihi gaya tolak menolaknya hingga terjadi flokulasi.

Uji aktivitas diuretik dilakukan untuk mengevaluasi efek farmakodinamik dari SNEDDS furosemid. Salah satu parameter yang dapat digunakan untuk mengetahui aktivitas dari senyawa diuretik terhadap urin adalah volume urin. Senyawa diuretik dapat menyebabkan terjadinya proses diuresis, yang antara lain dapat ditunjukkan melalui penambahan volume urin yang diproduksi. Hal ini dapat terjadi karena efek utama diuretik secara umum adalah mengurangi reabsorpsi air pada tubulus ginjal.

Menurut Pritchett dan Corning (2004), volume urin tikus putih dalam 24 jam kira-kira 10-12 mL/200 g BB/hari dengan konsumsi air 16-20 mL/200 g BB/hari. Jumlah ini bervariasi tergantung pada jumlah air yang masuk, suhu udara luar dan keadaan fisik dari tikus. Volume urin pada suhu panas akan sedikit dan pada keadaan dingin akan lebih banyak karena tidak terjadi banyak penguapan cairan tubuh.

Volume kumulatif ekskresi urin hewan uji setelah pemberian furosemid secara oral tiap jam dapat dilihat pada gambar 1 dan jumlah total volume urine pada tiap kelompok hewan uji tersaji pada tabel 2. Efek diuretik dari SNEDDS furosemid diamati selama 6 jam dan dibandingkan dengan suspensi furosemid, pembawa suspensi (CMC Na 0,5%) dan pembawa SNEDDS. Dari table 2 terlihat kelompok yang diberi pensuspensi CMC Na menghasilkan volume urin lebih besar daripada kelompok pembawa SNEDDS, hal tersebut kemungkinan disebabkan hewan uji mengalami/ada fungsi homeostasis tubuh. Fungsi ini menjaga keseimbangan cairan di dalam tubuh dengan cara menurunkan sekresi hormon antidiuretik, mengurangi permeabilitas tubulus distal, dan duktus kolangentes terhadap air sehingga menurunkan reabsorpsi air yang pada akhirnya akan meningkatkan ekskresi urin (Guyton, 2006).

Gambar 1 juga menunjukkan kecepatan pembentukan urin dari SNEDDS furosemid lebih cepat dari kelompok yang lain, terlihat pada satu jam pertama telah menghasilkan 0,75 mL urin. Hasil analisis menunjukkan perbedaan bermakna antara volume urin yang dihasilkan suspensi furosemid dengan SNEDDS furosemid

**Tabel 1. Nilai %Transmitan, waktu emulsifikasi, ukuran droplet dan zeta potensial SNEDDS furosemid**

Parameter	Rata-rata	SE
% Transmitan	95,87	0,04
Waktu emulsifikasi (detik)	25,7	1,3
Ukuran droplet (nm)	89,5	4,5
Zeta potensial (mV)	-34,8	

**Tabel 2. Volume total ekskresi urin (mL) pada variasi pemberian sediaan furosemid (rata-rata ± SE, N= 6) pada tikus dengan dosis 5,04 mg/KgBB**

Kelompok	Pembawa suspensi (CMC 0,5%)	Pembawa SNEDDS	Suspensi Furosemid	SNEDDS Furosemid
Volume urine (mL)	0,4 ± 0,07	0,25 ± 0,06	1,36 ± 0,05	2,32 ± 0,10*

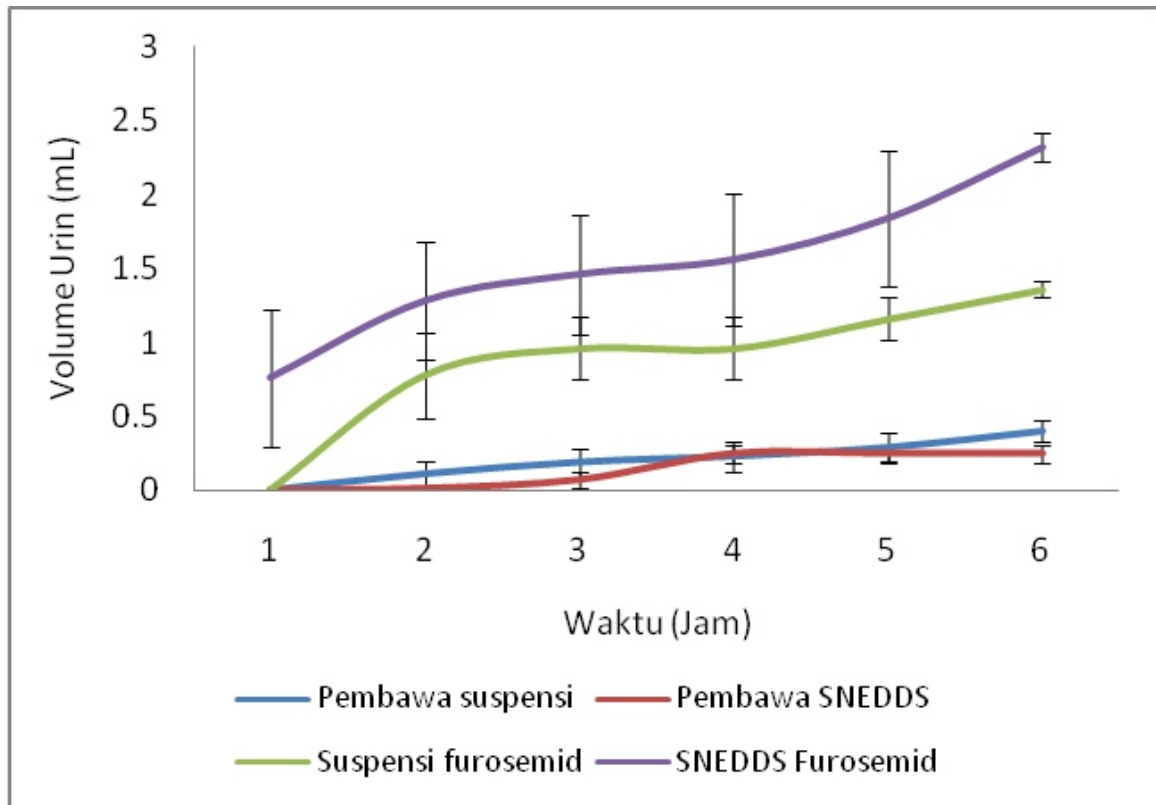
Keterangan : \* berbeda signifikan dengan sediaan furosemid yang lain

dengan  $p=0,000$  ( $p<0,05$ ), maupun SNEDDS furosemid dengan pembawanya.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa SNEDDS furosemid dapat meningkatkan efek diuretik dari furosemid baik dari volume urin maupun dari kecepatan pembentukan urin. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Yadav et al., (2014) bahwa bahwa formula SNEDDS dengan fase minyak Capmul, surfaktan tween 80 dan kosurfaktan Transcutol mampu meningkatkan efek diuretik dari furosemid.

Beberapa kemungkinan mekanisme yang dapat menyebabkan peningkatan aktivitas diuretik furosemid dengan penghantaran SNEDDS adalah :

1. Efisiensi proses disolusi  
Adanya lipid pada komponen SNEDDS, dalam hal ini asam oleat di dalam sistem GIT dapat memperlambat gerakan peristaltik saluran cerna dan pengosongan lambung, akibatnya waktu tinggal furosemid di lambung atau usus bagian atas (Rajesh *et al*, 2010) lebih lama. Hal tersebut membuat furosemid terdisolusi lebih baik, sehingga akan meningkatkan jumlah obat yang diabsorpsi, didukung kondisi furosemid lebih banyak diabsorpsi di usus bagian atas (Davis, 2005).
2. Peningkatan kelarutan  
Menurut Niu *et al.*, (2016), mekanisme pelepasan obat dari SNEDDS dipengaruhi oleh



**Gambar 1. Volume kumulatif urin tikus pada variasi pemberian sediaan furosemid dosis 5,04 mg/kgBB pada waktu tertentu dari masing-masing kelompok (rata-rata ± SE, N= 6).**

partisi antara fase minyak dengan medium air eksternal. Degradasi minyak di medium air eksternal diperkirakan akan memicu pelepasan obat, terjadi pembengkakan osmotik yang mendorong terjadinya kerusakan emulsi (SNEDDS) dan mengarah pada pelepasan obat (Niu et al., 2016). Pelepasan obat atau *drug release* dari SNEDDS menurut Obitte et al., (2011) dapat terjadi melalui 2 cara yaitu transfer antarmuka dan degradasi pembawa. Mekanisme pelepasan obat melalui transfer antarmuka terjadi ketika obat secara langsung berdifusi pada media pendispersi. Pada mekanisme degradasi pembawa, pelepasan obat dari SNEDDS dipengaruhi oleh adanya proses enzimatik karena katalisis enzim lipase, sehingga menyebabkan pelepasan obat dari SNEDDS.

Saat SNEDDS furosemid terdegradasi dan melepaskan obatnya, maka kehadiran asam oleat sebagai fase lipid dalam GIT merangsang peningkatan ekskresi garam empedu dan lemak empedu endogen sebagai fasilitator solubilisasi obat hidrofob (Rajesh et al, 2010) seperti furosemid.

### 3. Perubahan Penghalang Biokimia

Penyerapan furosemid secara signifikan dipengaruhi oleh para-glikoprotein (P-gp), sedangkan tween 80 terbukti menghambat P-gp. Penghambatan tersebut akan menghambat mekanisme *efflux* furosemid oleh P-gp, sehingga konsentrasi furosemid akan tetap tinggi (Al-Mohizea, 2010). P-gp adalah protein yang terdapat pada sistem organ yang mempengaruhi absorpsi (intestine), distribusi menuju tempat aksi obat (sistem saraf pusat dan leukosit), serta eliminasi (hati dan ginjal). Mekanisme *efflux* adalah proses transpor molekul dari dalam sel kembali ke lumen intestinal oleh P-gp (Liu dkk., 2009). Tween 80 juga memiliki kemampuan untuk menghambat P-gp usus dan telah banyak digunakan untuk meningkatkan permeabilitas berbagai obat dengan model dinding usus (Prabhakar et al., 2013).

### 4. Perubahan Barrier Fisik

Tween 80 dapat menyebabkan fluidisasi dari membran usus dan akan membuka *tight junction* yang menghasilkan peningkatan permeabilitas membran (Mohsin et al., 2012; Porter et al., 2008; Rajesh et al., 2010). *Tight junction* adalah suatu protein yang terletak di antara sel dan dapat menghambat obat dalam melakukan transpor paraseluler. *Tight junction* terletak di perbatasan antara apikal dan basolateral pada sel epitel. *Tight junction* terdiri atas protein integral *occludin*, *claudin*, dan *junctional adhesion molecule* (Morin, 2005). Tween 80 juga dapat bertindak sebagai *enhancer* yang dapat meningkatkan permeasi

(Acharya et al., 2013).

## KESIMPULAN

SNEDDS furosemid dapat meningkatkan efek diuretik dari furosemid baik dari volume total maupun dari kecepatan pembentukan urin.

## DAFTAR PUSTAKA

- Acharya, S.P., Pundarikakshudu, K., Panchal, A., Lalwani, A., 2013. Preparation and evaluation of transnasal microemulsion of carbamazepine. *Asian J. Pharm. Sci.* 8, 64–70. doi:10.1016/j.ajps.2013.07.008
- Al-Mohizea, A.M., 2010. Influence of intestinal efflux pumps on the absorption and transport of furosemide. *Saudi Pharm. J.* S P J 1 8 , 9 7 – 1 0 1 . doi:10.1016/j.jsps.2010.02.005
- Bali, V; Ali, M and Ali, J, 2010, Study of Surfactant Combinations and Development of a Novel Nanoemulsion for Minimizing Variations in Bioavailability of Ezetimibe, *Colloids. Surf. B Biointerfaces*, **76**, 410.
- Balakumar, K., Raghavan, C.V., selvan, N.T., prasad, R.H., Abdu, S., 2013. Self nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) of rosuvastatin calcium: design, formulation, bioavailability and pharmacokinetic evaluation. *Colloids Surf. B Biointerfaces*. 112, 337–343.
- Ben, E.S., Suardi, M., Chalid, T.C., Yulianto, T., 2013, Optimasi Nanoemulsi Minyak Kelapa Sawit (Palm Oil) Menggunakan Sukrosa Monoester. *Pros. Semin. Nas. Perkemb. Terkini Sains Farm. dan Klin.* III, ISSN : 2339-2592.
- Berkó, S., Regdon Jr., G., Ducza, E., Falkay, G., Erős, I., 2002. In vitro and in vivo study in rats of rectal suppositories containing furosemide. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 53, 311–315. doi:10.1016/S0939-6411(02)00005-X
- Custodio, J.M., Wu, C.-Y., Benet, L.Z., 2008. Predicting drug disposition, absorption elimination btransporter interplay and the role of food on drug absorption. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 60, 717–733. doi:10.1016/j.addr.2007.08.043
- Davis, S.S., 2005, Formulations Strategies for Absorption Window, *Drug Discov. Today*, 10, 249–257.
- Doh, H.-J., Jung, Y., Balakrishnan, P., Cho, H.-J., Kim, D.-D., 2013. A novel lipid nanoemulsion system for improved permeation of granisetron. *Colloids Surf. B Biointerfaces* 101, 475–480. doi:10.1016/j.colsurfb.2012.07.019
- Gupta, S., Chavhan, S., Sawant, K.K., 2011. Self-nanoemulsifying drug delivery system for adefovir dipivoxil: Design,

- characterization, in vitro and ex vivo evaluation. *Colloids Surf. Physicochem. Eng. Asp.* 392, 145–155.
- Guyton, A. C., Hall, J. E. 2006. *Textbook of Medical Physiology*. Edisi XI. Elviesier inc. Philadelphia.
- Liu, Z., Wang, S., dan Hu, M., 2009, Oral absorption basics: Pathways, physico-chemical, and biological factors affecting absorption, dalam *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice*, diedit oleh Qiu, Y., Chen, Y., dan Zhang, GZZ., New York: Taylor & Francis Group, hal. 1-19.
- Makadia, M.H.A., Bhatt, M.A.Y., Parmar, M.R.B., Paun, M.J.S., Tank, D.H.M., 2013. Self-nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS): Future Aspects. *Int. J. Technol.* 3.
- Mohsin, K., Shahba, A.A., Alanazi, F.K., 2012. Lipid Based Self Emulsifying Formulations for Poorly Water Soluble Drugs-An Excellent Opportunity. *ResearchGate* 46, 88–96.
- Morin, P.J., 2005, Claudin proteins in human cancer: Promising new targets for diagnosis and therapy, *Cancer Res.*, **65**(21): 9603-9606.
- Nazzal, S., Smalyukh, I.I., Lavrentovich, O.D., Khan, M.A., 2002. Preparation and in vitro characterization of a eutectic based semisolid self-nanoemulsified drug delivery system (SNEDDS) of ubiquinone: mechanism and progress of emulsion formation. *Int. J. Pharm.* 235, 247–265.
- Niu, Z., Conejos-Sánchez, I., Griffin, B.T., O'Driscoll, C.M., Alonso, M.J., 2016, Lipid-based nanocarriers for oral peptide delivery, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, *Oral delivery of peptides Opportunities and issues for translation*, **106**: 337–354. doi:10.1016/j.addr.2016.04.001
- Obitte, N., Ofokansi, K., 2011, Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems Based on Melon Oil and its Admixture with a Homolipid from *Bos indicus* for the Delivery of Indomethacin, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, **10** (3): 299-307.
- O'Driscoll, C.M., 2002. Lipid-based formulations for intestinal lymphatic delivery. *Eur. J. Pharm. Sci. Off. J. Eur. Fed. Pharm. Sci.* 15, 405–415.
- Patel, J., Kevin, G., Patel, A., Raval, M., Sheth, N., 2011. Design and development of a self-nanoemulsifying drug delivery system for telmisartan for oral drug delivery. *Int. J. Pharm. Investig.* 1, 112–118. doi:10.4103/2230-973X.82431
- Patil, P., Patil, V., Paradkar, A., 2007, Formulation of a self-emulsifying system for oral delivery of simvastatin: in vitro and in vivo evaluation, *Acta Pharm. Zagreb Croat*, **57**: 111–122.
- Porter, C.J.H., Pouton, C.W., Cuine, J.F., Charman, W.N., 2008. Enhancing intestinal drug solubilisation using lipid-based delivery systems. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 60, 673–691. doi:10.1016/j.addr.2007.10.014
- Prabhakar, K., Afzal, S.M., Surender, G., Kishan, V., 2013. Tween 80 containing lipid nanoemulsions for delivery of indinavir to brain. *Acta Pharm. Sin. B* 3, 345–353. doi:10.1016/j.apsb.2013.08.001
- Prasad, D., Jain, A., Garad, S., 2017, Oral Delivery of Poorly Soluble Drugs in *Pan Stanford Series on Pharmaceutical Analysis*, pp 163-167.
- Pritchett, K.R. and B.F. Corning. 2004. *Biology and Medicine of Rats*. www.ivis.org/advances/Reuter/coming/ivis.pdf last update 12 Maret 2006
- Rajesh, B., Reddy, T., Srikanth, G., Mallikarjun, V., Nivethithai, P., 2010. Lipid Based Self-emulsifying Drug Delivery System (SEDDS) for Poorly water-soluble Drugs: A Review. *JGlob Pharma Technol* 2, 47–55.
- Wahyuningsih, I., Sugiyanto, Yuswanto, A., Martien, R., 2016, *Formulasi Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Furosemid: Studi Parameter Fisikokimia, Bioavailabilitas, Efek Diuretik dan Toksisitas, Laporan Penelitian*.
- Wang, L., Dong, J., Chen, J., Eastoe, J., Li, X., 2009. Design and optimization of a new self-nanoemulsifying drug delivery system. *J. Colloid Interface Sci.* 330, 443–448. doi:10.1016/j.jcis.2008.10.077
- Xi, J., Qi, C., Chak, K.C., Zhao, Y.M., Geng, N.W., Jia, B.S., Yi, T.W., Henry, H.Y.T., Ying, Z., Formulation Development and Bioavailability Evaluation of a Self-Nanoemulsified Drug Delivery System of Oleanolic Acid, *American Association of Pharmaceutical Scientist Thecnology*, 2009. 10(1): 172-182.
- Yadav, P., Yadav, E., Verma, A., Amin, S., 2014. In vitro characterization and pharmacodynamic evaluation of furosemide loaded self nano emulsifying drug delivery systems (SNEDDS). *J. Pharm. Investig.* 44, 443–453. doi:10.1007/s40005-014-0138-z