

Screening Kelarutan Komponen SNEDDS Ekstrak Minyak Biji Mahoni (*Swietenia mahagoni* (Linn.))

Nurista Dida Ayuningtyas^{1*}, Agustina Putri Pitarisa S², Silmi Mey Aryani³

^{1,2,3} D III Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Nusaputera, Indonesia

*email: nuristad@gmail.com

Abstract

Mahogany seed oil extract has pharmacological activities antimicrobial, antihypertensive, and anti-inflammatory. This potential can be developed into pharmaceutical dosage forms that are more practical to use. SNEDDS preparation is a dosage form that allows lipophilic active substances to be delivered to the target side of the drug. SNEDDS has oil, surfactant and co-surfactant components. In this study, the solubility of these components will be screened with mahogany seed oil extract. After finding the solubility of each component, the SNEDDS formula for mahogany seed oil extract was made. The oils used were oleic acid, VCO and IPM, cremophor surfactants RH40 and Tween 80, and co-surfactants PEG 400 and propylene glycol. The results of the solubility test were the largest components of SNEDDS, namely the components of oleic acid oil (98.4 ± 0.00), cremophor RH40 (100.0 ± 0.00), and PEG 400 (100.6 ± 0.51). The SNEDDS formula for mahogany seed oil extract was made with a combination of oleic acid: cremophor RH40: PEG 400 1:8:1 with 200 L of extract. The characteristics of SNEDDS obtained are transmittance value of $98.83 \pm 0.06\%$, pH 5.8 ± 0.24 , and emulsification time of 34.33 ± 6.66 seconds with grade A where SNEDDS quickly forms nanoemulsions in 1 minute, has a good appearance. clear.

Keywords: Mahagonay, Solubility, SNEDDS,

Abstrak

Ekstrak minyak biji mahoni memiliki aktifitas farmakologi yaitu antimikroba, antihipertensi, dan antiinflamasi. Potensi tersebut dapat dikembangkan ke dalam bentuk sediaan farmasi yang lebih praktis digunakan. Sediaan SNEDDS merupakan bentuk sediaan yang memungkinkan zat aktif yang bersifat lipofil untuk dihantarkan ke sisi target obat. SNEDDS memiliki komponen minyak, surfaktan dan ko surfaktan. Pada penelitian ini akan dilakukan screening kelarutan komponen tersebut dengan ekstrak minyak biji mahoni. Setelah ditemukan kelarutan masing-masing komponen kemudian dilakukan pembuatan formula SNEDDS ekstrak minyak biji mahoni. Minyak yang digunakan yaitu asam oleat, VCO dan IPM, surfaktan cremophor RH40 dan Tween 80, dan ko surfaktan PEG 400 dan propilenglikol. Hasil uji kelarutan paling besar komponen SNEDDS yaitu komponen minyak asam oleat (98.4 ± 0.00), cremophor RH40 (100.0 ± 0.00), dan PEG 400 (100.6 ± 0.51). Formula SNEDDS ekstrak minyak biji mahoni dibuat dengan kombinasi asam oleat : cremophor RH40 : PEG 400 1:8:1 dengan ekstrak sebanyak 200 μ L. Karakteristik SNEDDS yang diperoleh nilai transmittansi $98,83 \pm 0,06 \%$, pH $5,8 \pm 0,24$, dan waktu emulsifikasi $34,33 \pm 6,66$ detik dengan grade A dimana SNEDDS cepat membentuk nanoemulsi dalam 1 menit, memiliki penampilan yang jernih.

Kata kunci: Kelarutan, Mahoni, SNEDDS,

1. Pendahuluan

Nanoteknologi saat ini menjadi populer dalam bidang kefarmasian khususnya dalam pengembangan bentuk sediaan farmasi. Skala ukuran nano dapat meningkatkan kerja penghantaran obat dan meningkatkan efek terapi. Keuntungan dari nanoteknologi yaitu dapat meningkatkan kelarutan obat yang bersifat hidrofilik, meningkatkan permeabilitas transport obat di BCS kelas III dan IV, memodulasi distribusi dan

penghantaran obat, mencegah degradasi obat dan dapat menghantarkan obat secara tertarget di tempat aksi obat [1]. Nanoteknologi terbagi dalam *lipid-based nanocarriers*, *polymeric nanocarriers*, *inorganic nanocarriers*, dan *drug nanoparticles* atau *nanosuspensions*. *Lipid nanocarriers* dapat berupa micelle, liposom, mikroemulsi, nanoemulsi, solid lipid nanopartikel. SNEDDS (*Self Nano Emulsifying Drug Delivery System*) merupakan suatu formulasi nanopartikel berbasis minyak atau lemak. SNEDDS terdiri atas campuran isotropic antara minyak, surfaktan, dan kosurfaktan yang dapat membentuk nanoemulsi secara spontan ketika kontak dengan cairan lambung [2]. SNEDDS mempunyai karakteristik transparan, tembus cahaya dalam sistem emulsi dan merupakan dispersi minyak air yang distabilkan dengan lapisan film surfaktan atau surfaktan molekul, dan ukuran partikel yang terbentuk < 200 nm [3].

Swietenia mahagoni (Linn.) dikenal juga sebagai mahoni merupakan tanaman yang tumbuh di daerah tropis seperti Indonesia. Mahoni memiliki bagian tanaman biji yang secara tradisional digunakan untuk pengobatan hipertensi, diabetes, dan malaria. Pada penelitian lainnya juga dilaporkan bermanfaat pada terapi kanker, amoebiasis, dan batuk [4]. Minyak Biji Mahoni berdasarkan penelitian *in vitro* memberikan penghambatan terhadap enzim α -amilase dan α glukosida sebanyak $100,0 \pm 0,3$ %. Berdasarkan data tersebut minyak biji mahoni berpotensi sebagai antidiabetes [5].

Pengembangan sediaan farmasi dengan bahan aktif bersifat lipofil, dibutuhkan bentuk sediaan seperti SNEDDS yang dapat mengikat fase lipid dalam sediaan. Penelitian ini dilakukan untuk mendapatkan komponen penyusun SNEDDS yaitu fase minyak, surfaktan dan ko surfaktan yang dapat melarutkan bahan aktif ekstrak etanol minyak biji mahoni.

2. Metode

Alat : Neraca digital (AND GF-600), Waterbath, Corong pisah (Pyrex), Spektrofotometer Uv-Vis (Shimadzu Series 1700), Ultrasonik (PS-10A), Vortex (Scilogex MS7H550-S), Labu takar (Pyrex), Gelas ukur (Pyrex), Beaker glass (Pyrex), Mikropipet (Boeco).

Bahan : Biji mahoni, etanol 96% (Bratachem), HCl (Bratachem), NH₄OH (Bratachem), H₂SO₄ (Bratachem), Pereaksi Mayer, Wagner, Dragendrof, FeCl₃ (Bratachem), Akua dest (Bratachem), Asam oleat (Bratachem), Isopropil miristat, (Bratachem), VCO (Bratachem), PEG 400 (Bratachem), Propilenglikol (Bratachem), Cremophor RH40 (Bratachem), Tween 80 (Bratachem).

Metode :

a. Ekstraksi Minyak Biji Mahoni

Serbuk biji mahoni ditimbang sebanyak 500 gram, kemudian ditambahkan pelarut etanol 96% sebanyak 5 L. Campuran dimaserasi selama 5 hari sambil diaduk. Dilakukan penyaringan untuk memisahkan filtrat, filtrat diuapkan dengan waterbath suhu 70°C. Ekstrak yang diperoleh akan memisah menjadi dua bagian yaitu bagian minyak dan bagian padat berupa lemak. Bagian minyak dipisahkan dengan menggunakan corong pisah dan digunakan untuk pembuatan sediaan.

b. Skrining Fitokimia Ekstrak Minyak Biji Mahoni

Uji Flavonoid : 0,1 gram sampel ekstrak ditambahkan 5 mL pelarut etanol. Ditambah dengan HCL pekat 3 tetes dan Mg. Apabila timbul warna kuning jingga hingga merah maka positif mengandung flavonoid [2].

Uji Alkaloid : Sebanyak 0,1 gram ekstrak dilarutkan dalam 10 mL CHCl_3 dan 4 tetes NH_4OH . Larutan disaring, filtratnya dimasukkan ke dalam tabung reaksi tertutup, dan dikocok dengan 10 tetes H_2SO_4 2 M. Lapisan asam dipisahkan ke dalam tabung reaksi lain, lalu diteteskan pada lempeng tetes dan ditambahkan pereaksi Mayer, Wagner, dan Dragendorf. Timbulnya endapan berturut-turut putih, coklat, dan merah jingga menunjukkan keberadaan alkaloid [6].

Uji Tanin : Sebanyak 0,1 gram ekstrak ditambahkan 10 mL air panas, dididihkan selama 5 menit, dan disaring. Sebagian filtrat yang diperoleh ditambahkan larutan FeCl_3 1 %. Hasil positif ditunjukkan oleh warna hijau kehitaman [6].

c. Uji Kelarutan Ekstrak Minyak Biji Mahoni

1,0 mL sampel ekstrak minyak biji mahoni diuji kelarutan dengan penambahan 1,0 mL masing-masing Cremophor RH40, Tween 80 (Surfaktan), PEG 400, Propilenglikol (Ko-Surfaktan), dan Asam oleat, VCO, IPM (Fase Minyak). 100,0 μL campuran ekstrak, surfaktan, ko-surfaktan, dan minyak kemudian diukur transmittan dengan menggunakan Spektrofotometer Uv-Vis pada panjang gelombang 650 nm [2].

d. Pembuatan SNEDDS Ekstrak Minyak Biji Mahoni

Proses pembuatan SNEDDS dilakukan dengan cara 200 μL ekstrak minyak biji mahoni ditambahkan komponen 1 bagian komponen minyak, 8 bagian komponen surfaktan dan 1 bagian komponen ko surfaktan. Campuran kemudian dimasukkan ke dalam vial gelas dan dilakukan pengadukan menggunakan vortex selama 10 menit, kemudian dilanjutkan dengan sonikasi selama 10 menit dalam suhu 45°C [7].

e. Evaluasi SNEDDS Ekstrak Minyak Biji Mahoni Uji Transmittan

Sebanyak 100 μL formula SNEDDS diencerkan dengan 100 mL aqua dest. Pengukuran persen transmittan dilakukan menggunakan Spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 650 nm. Pada pengujian digunakan aquadest sebagai blanko [8].

Uji pH

SNEDDS 100 μL dilarutkan dalam 5 mL aqua dest, nanoemulsi yang terbentuk dilakukan pengukuran pH dengan pH meter [9].

Uji Waktu Emulsifikasi

1,0 mL SNEDDS diteteskan dalam 500 mL aqua dest dan diaduk dengan magnetic stirrer dengan kecepatan 120 rpm. Pengamatan dilakukan dengan melihat waktu dimana SNEDDS menjadi homogen [9].

3. Hasil dan Pembahasan

Hasil

Biji Mahoni diekstraksi dengan metode maserasi, hasil maserasi berupa filtrat kemudian dipisahkan dan diuapkan untuk menghilangkan pelarut sehingga

menghasilkan ekstrak kental. Hasil Ekstrak Minyak Biji Mahoni berbentuk cair dengan dua bagian yang terpisah yaitu minyak dan lemak, berwarna coklat dan berbau pahit menyengat.



Gambar 1. Ekstrak Minyak Biji Mahoni



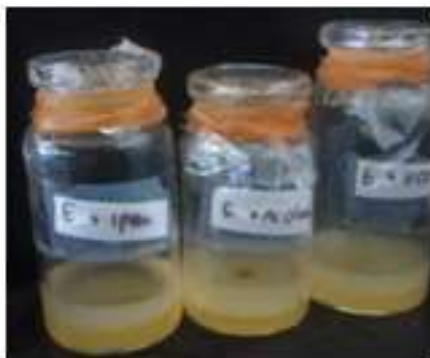
Ekstrak yang sudah diperoleh dipisahkan bagian minyak dan lemak, kemudian bagian minyak dilakukan skrining fitokimia untuk melihat secara kualitatif kandungan fitokimia dalam ekstrak.

Tabel 1. Skrining Fitokimia Ekstrak Minyak Biji Mahoni

Identifikasi	Pengamatan	Gambar Hasil	Kesimpulan
Flavonoid	Warna kuning		(+)
Alkaloid	Terbentuk endapan putih, merah dan coklat		(+)
Tanin	Terbentuk endapan putih		(+)

Berdasarkan hasil skrining fitokimia ekstrak minyak biji mahoni memiliki kandungan aktif flavonoid, alkaloid dan tanin. Hasil uji sesuai dengan penelitian yang dilakukan Yashota, dkk [10]. Ekstrak minyak biji mahoni diformulasikan dalam bentuk SNEDDS (*Self Nano Emulsifying Drug Delivery System*). SNEDDS memungkinkan untuk menghantarkan obat dalam bentuk lipofilik ke sisi target terapi. Tahap awal yang dilakukan yaitu uji kelarutan minyak dalam masing-masing komponen SNEDDS yaitu surfaktan, ko surfaktan dan minyak.

Tabel 1. Hasil Uji Kelarutan Ekstrak Minyak Biji Mahoni

Fase	Zat	Hasil Organoleptis	Gambar	% Transmutan
Surfaktan	Cremophor RH40	Jernih + Terlarut		100.0±0.00
	Tween 80	Jernih + Terlarut		99.8±0.00
Ko-Surfaktan	PEG 400	Jernih + Terlarut		100.6±0.51
	Propilenglikol	Jernih + Terlarut		100.6±0.00
Minyak	Asam oleat	Keruh + Tidak terlarut		98.4±0.00
	VCO	Keruh + Tidak terlarut		91.3±0.00
	IPM	Keruh + Tidak terlarut		96.4±0.06

Ekstrak minyak biji mahoni sebanyak 200 µL ditambahkan campuran 8,0 mL Cremophor RH40, 1,0 mL PEG 400, dan 1,0 mL asam oleat. SNEDDS yang terbentuk berwarna kuning transparan, cair dan tidak berbau.



Gambar 2. Formula SNEDDS Ekstrak Minyak Biji Mahoni Formula yang sudah terbentuk kemudian dilakukan evaluasi % transmitan, pH dan waktu emulsifikasi.

Tabel 3. Uji Formula SNEDDS Ekstrak Minyak Biji Mahoni

Replikasi	% Transmittan	pH	Waktu emulsifikasi (detik)
1	99	5,92	31
2	98,9	5,53	30
3	98,9	5,96	42
Rerata	98,83	5,80	34,33
SD	0,06	0,24	6,66

Pembahasan

Biji Mahoni (*Swietenia mahagoni* L) merupakan tanaman dari famili Meliaceae. Biji mahoni yang telah dilakukan sortasi kering dilakukan penghalusan untuk memperkecil ukuran partikel dari simplisia. Serbuk yang diperoleh kemudian dilakukan ekstraksi dengan pelarut etanol 96% yang bersifat semipolar dengan indeks polaritas sebesar 5,2 [11]. Pelarut yang semipolar akan menarik zat aktif yang terdapat dalam simplisia seperti alkaloid, tanin, dan flavonoid [12]. Proses ekstraksi dilakukan dengan maserasi kelebihan metode ini yaitu dapat menarik zat pada suhu ruang. Pelarut akan masuk dan memecah sel simplisia, sehingga zat aktif tertarik keluar sel. Setelah 3 hari campuran dipisahkan filtrat dan rendemen [13].

Kandungan aktif dari minyak biji mahoni telah diketahui memiliki aktifitas farmakologi sebagai antimikroba, antiinflamasi, hepatoprotektif, antidiabetik dan gastroprotektif [14]. Berdasarkan hal itu maka minyak biji mahoni berpotensi untuk dikembangkan dalam bentuk sediaan farmasi yang lebih praktis digunakan dan stabil untuk penyimpanan yang lama. SNEDDS yang merupakan campuran isotropic dari minyak, surfaktan dan ko surfaktan merupakan bentuk sediaan yang dapat menghantarkan obat lipofilik ke tempat aksi. SNEDDS akan terlarut membentuk nanoemulsi dengan penambahan media air atau jika dalam tubuh ketika bertemu dengan cairan gastrointestinal [14].

Pada pembuatan dilakukan uji kelarutan ekstrak minyak biji mahoni dalam surfaktan dan ko surfaktan didapatkan hasil campuran Cremophor RH40 dan PEG 400 menunjukkan nilai transmitan yang lebih besar. Pada SNEDDS surfaktan dan ko-surfaktan yang mampu bercampur baik dengan fase minyak akan meningkatkan efektivitas pembentukan sistem emulsi. Surfaktan dan ko-surfaktan dalam sistem nanoemulsi bekerja sama membentuk sistem antarmuka yang baik dan flexibel, serta menurunkan nilai tegangan permukaan sampai mendekati nol sehingga mendukung terbentuknya globul berukuran nano yang stabil [8]. Ekstrak minyak biji mahoni memiliki komposisi asam lemak seperti asam palmitat, asam palmitolik, asam stearat, asam oleat, dan asam linoleat [15]. Karena adanya kandungan asam oleat pada ekstrak minyak biji mahoni maka ekstrak lebih mudah terlarut dalam fase minyak asam oleat yang merupakan Monounsaturated Fatty Acid (MUFA) [8].

Uji kejernihan SNEDDS diamati dengan pengukuran % transmitan dengan menggunakan Spektrofotometer Uv-Vis. Hasil uji diperoleh nilai transmitan $98,83 \pm 0,06$

%. Nilai transmitan yang mendekati 100% menunjukkan bahwa SNEDDS menghasilkan dispersi jernih dan transparan dengan ukuran tetesan diperkirakan mencapai nanometer. Ukuran fase terdispersi sangat mempengaruhi penampilan emulsi jernih atau keruh, hal ini karena ukuran droplet-droplet minyak yang terdispersi dalam air. Bila sistem emulsi yang memiliki ukuran droplet sangat kecil dilewati cahaya, maka berkas cahaya akan diteruskan sehingga warna larutan terlihat transparan dan transmitan yang dihasilkan semakin besar [16].

pH merupakan parameter yang juga diukur dalam sediaan SNEDDS. Pengukuran dilakukan dengan pelarut akua dest dan diukur menggunakan pH meter. Nilai standar pH SNEDDS yaitu 6,5-9,0 [17]. Hasil uji SNEDDS ekstrak minyak biji mahoni dibawah pH standar SNEDDS yaitu $5,8 \pm 0,24$, hal ini kemungkinan disebabkan karena cremophor RH40 memiliki pH 5-7 [18].

Uji waktu emulsifikasi dilakukan untuk melihat lama waktu SNEDDS membentuk emulsi setelah bereaksi dengan cairan lambung. Hasil menunjukkan bahwa waktu emulsifikasi formula sebesar $34,33 \pm 6,66$ detik, dimana kurang dari 1 menit yang merupakan syarat dari SNEDDS [16]. Berdasarkan hasil uji tersebut, SNEDDS yang terbentuk termasuk dalam grade A dimana SNEDDS cepat membentuk nanoemulsi dalam 1 menit, memiliki penampilan yang jernih [19].

4. Kesimpulan

Ekstrak minyak biji mahoni dapat dibuat dalam sediaan SNEDDS (Self Nano Emulsifying Drug Delivery System) dengan kombinasi komponen surfaktan cremophor RH40, ko surfaktan PEG 400, dan minyak asam oleat. Hasil uji karakteristik SNEDDS diperoleh nilai transmitan $98,83 \pm 0,06$ %, pH $5,8 \pm 0,24$, dan waktu emulsifikasi $34,33 \pm 6,66$ detik. SNEDDS ekstrak minyak biji mahoni yang diperoleh termasuk dalam Grade A dimana SNEDDS cepat membentuk nanoemulsi dalam 1 menit, memiliki penampilan yang jernih.

5. Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Nusaputera yang mengijinkan melakukan penelitian ini dan Kementerian Riset dan Teknologi atas pendanaan Hibah Penelitian Dosen Pemula tahun 2021 dengan nomor kontrak 067/E4.1/AK.04.PT/2021.

Referensi

- [1] A. A. Date, N. Desai, R. Dixit, and M. Nagarsenker, "Self-nanoemulsifying drug delivery systems: Formulation insights, applications and advances," *Nanomedicine*, vol. 5, no. 10, pp. 1595–1616, 2010.
- [2] S. Indratmoko, S. D. Cahyani, and A. Tenri, "Optimasi Formula SNEDDS Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata*) sebagai Antibakteri (*Staphylococcus aureus*) Dengan Metode Simplex Lattice Design," *J. Ilm. Kefarmasian*, pp. 65–70, 2020.
- [3] S. R. Sokkula and S. Gande, "A Comprehensive Review on Self-Nano

- Emulsifying Drug Delivery Systems: Advancements & Applications," *Int. J. Pharm. Sci. Drug Res.*, vol. 12, no. 5, pp. 576–583, 2020.
- [4] G. Sahgal, S. Ramanathan, S. Sasidharan, M. N. Mordi, S. Ismail, and S. M. Mansor, "Phytochemical and antimicrobial activity of *Swietenia mahagoni* crude methanolic seed extract," *Trop. Biomed.*, vol. 26, no. 3, pp. 274 – 279, 2009.
- [5] N. F. A. Bakar, N. A. Bakeri, L. M. Salleh, H. A. Perseni, M. L. Hilmi, and D. N. A. Zaidel, "Extraction of *swietenia macrophylla* seed oil using supercritical carbon dioxide technique and its antioxidant, antidiabetic and toxicity properties," *Chem. Eng. Trans.*, vol. 78, pp. 523–528, 2020.
- [6] Z. Hajli, "Isolasi Senyawa Golongan Flavonoid Biji Mahoni (*Swietenia mahagoni* Jacq) yang Berpotensi Sebagai Antioksidan," *Dep. Kim. Fak. MIPA Inst. Pertan. Bogor*, 2011.
- [7] W. Wulandari, D. E. Ermawati, and A. Yugatama, "Optimization SNEDDS (Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System) of ZnO that dispersed into Hydrogel Matrix as UV-Protective," *IOP Conf. Ser. Mater. Sci. Eng.*, vol. 578, no. 1, 2019.
- [8] S. E. Priani, S. Y. Somantri, and R. Aryani, "Formulasi dan Karakterisasi SNEDDS (Self Nanoemulsifying Drug Delivery System) Mengandung Minyak Jintan Hitam dan Minyak Zaitun," *J. Sains Farm. Klin.*, vol. 7, no. 1, p. 31, 2020.
- [9] L. Pratiwi, A. Fudholi, R. Martien, and S. Pramono, "Self-nanoemulsifying drug delivery system (Snedds) for topical delivery of mangosteen peels (*Garcinia Mangostana* L.): Formulation design and in vitro studies," *J. Young Pharm.*, vol. 9, no. 3, pp. 341–346, 2017.
- [10] P. Yasotha, K. Sangeetha, and R. Rajendran, "Phytochemical and Antimicrobial Potential of Seed and Bark Extracts of *Swietenia Mahagoni* (L.) Jacq.," *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, vol. 10, no. 2, pp. 712–720, 2019.
- [11] R. Abarca-Vargas, C. F. Peña Malacara, and V. L. Petricevich, "Characterization of chemical compounds with antioxidant and cytotoxic activities in *bougainvillea x buttiana* holttum and standl, (Var. rose) extracts," *Antioxidants*, vol. 5, no. 4, 2016.
- [12] Amita Pandey and S. Tripathi, "Extraction of Pharmaceutical Drugs. 2014," *J. Pharmacogn. Phytochem.*, vol. 2, no. 5, pp. 115–119, 2014.
- [13] A. Nn, "A Review on the Extraction Methods Use in Medicinal Plants, Principle, Strength and Limitation," *Med. Aromat. Plants*, vol. 04, no. 03, pp. 3–8, 2015.
- [14] Y. P. uttaswam. Naveen, G. Divya Rupini, F. Ahmed, and A. Urooj, "Pharmacological effects and active phytoconstituents of *Swietenia mahagoni*: a review," *J. Integr. Med.*, vol. 12, no. 2, pp. 86–93, 2014.
- [15] B. Suliman, "Fatty acid composition and antibacterial activity of *Swietenia Macrophylla* king seed oil," *African J. Plant Sci.*, vol. 7, no. 7, pp. 300–303, 2013.

- [16] N. Huda and I. Wahyuningsih, "Karakterisasi Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Minyak Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lam.)," *J. Farm. Dan Ilmu Kefarmasian Indones.*, vol. 3, no. 2, p. 49, 2018.
- [17] Y. Zhao et al., "Self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) for oral delivery of Zedoary essential oil: Formulation and bioavailability studies," *Int. J. Pharm.*, vol. 383, no. 1–2, pp. 170–177, 2010.
- [18] M. E. Q. Raymon C Rowe, Paul J Sheskey, *Handbook Of Pharmaceutical Excipient*, VI. Pharmaceutical Press, 2009.
- [19] S. E. Priani, N. Nurrayyan, and F. Darusman, "Formulation self nano emulsifying drug delivery system glimepiride using oleic acid as oil phase," *Pharmaciana*, vol. 7, no. 2, p. 267, 2017.