

## REVIEW ARTICLE: OPTIMIZATION OF SNEDDS FORMULATION BY SIMPLEX LATTICE DESIGN AND BOX BEHNKEN DESIGN

Nanda Dwi Akbar<sup>1</sup>, Akhmad Kharis Nugroho<sup>2\*</sup>, Sudibyo Martono<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Magister Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Sekip Utara, 55281, Yogyakarta, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Farmasetika, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Sekip Utara, 55281, Yogyakarta, Indonesia

<sup>3</sup>Departemen Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Sekip Utara, 55281, Yogyakarta, Indonesia

\*Corresponding author: Akhmad Kharis Nugroho (a.k.nugroho@ugm.ac.id)

### ARTICLE HISTORY

Received: 13 June 2021

Revised: 23 December 2021

Accepted: 10 January 2022

### Abstract

SNEDDS is isotropic mixture consisting of drug, surfactant, co-surfactant and oil. Development and optimization of proper formulation are needed to minimize time and cost, but ensure optimal formulation. The aim of this article was to explained about SNEDDS then application of simplex lattice design (SLD) and box behnken design (BBD) in optimization of SNEDDS formulation. The method used was literary studies in primary source include national and international journal in the last 10 years (2011-2020). Optimization of SNEDDS formulation by SLD and BBD were conducted by choosing the formulation with the higher desirability. If predicted and measured responses both compared on optimal SNEDDS formulation as result of SLD that shown  $p$  value  $> 0.05$  through one sample t-test, then predicted optimal SNEDDS formulation was valid. The closeness predicted value to measured value in BBD were calculated by the percent (%) bias. The several studies used the percent (%) bias to measured the closeness between predicted value and measured value that the percent (%) bias was between  $-6.04 - 7.3\%$ . The bigger the percent (%) bias, then it shows the bigger the deviation between predicted value and measured value.

**Key words:** BBD, design expert, optimization, SLD, SNEDDS

## ARTIKEL REVIEW: OPTIMASI FORMULASI SNEDDS DENGAN SIMPLEX LATTICE DESIGN DAN BOX BEHNKEN DESIGN

### Abstrak

SNEDDS merupakan campuran isotropik yang terdiri dari obat, surfaktan, ko-surfaktan dan minyak. Pengembangan dan optimasi formulasi yang tepat diperlukan untuk meminimalisir waktu, biaya, serta menjamin formulasi yang optimal. Tujuan dari penulisan artikel ini adalah untuk menjelaskan SNEDDS serta aplikasi *simplex lattice design* (SLD) dan *box behnken design* (BBD) dalam optimasi formulasi SNEDDS. Metode yang digunakan dalam menyusun review ini yaitu teknik studi pustaka dengan mencari literatur dalam bentuk data primer berupa jurnal nasional maupun jurnal internasional bahasa Inggris dalam 10 tahun terakhir (2011-2020). Optimasi formulasi SNEDDS dengan SLD dan BBD dilakukan dengan memilih formulasi yang memiliki nilai *desirability* lebih tinggi. Apabila respon terprediksi dan terukur pada formulasi SNEDDS

optimal hasil prediksi SLD menunjukkan nilai  $p > 0,05$  pada *one sample t-test*, maka formulasi SNEDDS optimal dianggap valid. Kedekatan respon terukur dan terprediksi pada metode BBD dilakukan dengan menghitung nilai % bias. Beberapa penelitian menggunakan nilai persen bias (%) untuk mengukur kedekatan antara respon terprediksi dengan respon terukur dengan nilai persen (%) bias berkisar antara -6,04% - 7,3%. Nilai persen (%) bias yang semakin besar menunjukkan semakin besar penyimpangan antara respon terprediksi dengan respon terukur.

**Kata kunci:** BBD, *design expert*, optimasi, SLD, SNEDDS

---

## Pendahuluan

SNEDDS merupakan campuran isotropik yang terdiri dari obat, surfaktan, ko-surfaktan dan minyak. Cairan dan motilitas lambung membantu SNEDDS menjadi nanoemulsi tipe minyak dalam air (M/A) dengan ukuran 20-200 nm.<sup>1</sup> Formulasi obat dalam SNEDDS dapat digunakan untuk obat-obatan yang termasuk ke dalam BCS kelas II maupun obat-obatan yang memiliki kelarutan rendah dalam air.<sup>2-4</sup>

Pengembangan dan optimasi formulasi SNEDDS yang tepat diperlukan untuk meminimalisir waktu, biaya serta menjamin formulasi yang optimal. Optimasi formulasi SNEDDS dapat menggunakan metode *simplex lattice design* dan *box behnken design*.<sup>5-14</sup> Pengembangan formulasi SNEDDS dapat meningkatkan bioavailabilitas oral, kelarutan dan permeabilitas intestinal.<sup>15</sup> *Simplex lattice design* (SLD) merupakan desain campuran dalam optimasi formulasi dengan syarat jumlah total bahan-bahan yang digunakan dalam formulasi selalu konstan.<sup>8,16</sup>

Metode SLD memungkinkan jumlah eksperimen optimasi formulasi yang sedikit.<sup>8-11</sup> Desain eksperimen lain yang dapat digunakan untuk optimasi formulasi SNEDDS adalah *box behnken design* (BBD) yang memiliki keunggulan dibandingkan desain penuh tiga level faktorial dan *composite central design* (CCD) karena lebih efisien dengan jumlah variabel yang sama namun jumlah percobaan yang dilakukan lebih sedikit sehingga dapat mereduksi biaya uji.<sup>17</sup>

Pemanfaatan SLD dan BBD dalam optimasi formulasi meminimalkan jumlah percobaan dalam memperoleh formulasi SNEDDS yang optimal sehingga dapat menghemat biaya. Tujuan penulisan artikel review ini adalah untuk menjelaskan mengenai SNEDDS serta aplikasi SLD dan BBD untuk optimasi formulasi SNEDDS berdasarkan penelitian-penelitian yang sudah dilakukan sebelumnya.

## Metode

### Prosedur

Metode yang digunakan dalam menyusun artikel review ini yaitu teknik studi pustaka. Kriteria inklusi berupa data primer meliputi jurnal nasional maupun jurnal internasional bahasa inggris dalam 10 tahun terakhir (2011-2021).

## Hasil

**Tabel 1.** Formulasi-Formulasi SNEDDS Menggunakan *Simplex Lattice Design*

Zat Aktif	Variabel bebas	Respon	Pustaka
MBJH	MBJH, Tween 80 dan PEG-400	Transmitan dan waktu emulsifikasi	(5)
PGV-0	Asam oleat, Tween 20: Labrasol (1:1), dan PEG 400	Ukuran droplet, %C <sub>45</sub> , dan kelarutan PGV-0	(6)
Ekstrak Etanol Kulit Manggis ( <i>Garcinia mangostana</i> L.)	VCO, Cremophor EL dan PEG 400	Transmitan dan pH	(7)
Androgafolid	Capryol-90, Cremophor 40 dan Propilen glikol	Waktu emulsifikasi, ukuran droplet, dan kadar obat	(8)
Ekstrak Etanol Daun Romang Parang ( <i>Boehmeria virgata</i> )	<i>Olive oil</i> , Propilen glikol, Tween 20 dan Tween 80	Waktu emulsifikasi, % transmitan, dan kadar obat	(9)
Asam Mefenamat	Capryol-90, Polisorbat 80 dan PEG-400	Kandungan obat, waktu emulsifikasi, dan viskositas	(10)
Rosuvastatin Kalsium	Kombinasi Peceol dan Etileat, Labrasol dan Cremophor EL	Ukuran rata-rata globul, % transparansi, persen (%) obat terdifusi	(11)

### Keterangan

- MBJH : Minyak Biji Jintan Hitam  
 PGV-0 : Pentagamavunon-0  
 PEG-400 : Polietilen glikol 400

**Tabel 2.** Formulasi-Formulasi SNEDDS Menggunakan *Box Behnken Design*

Zat Aktif	Variabel Bebas	Respon	Pustaka
Flurbiprofen	Capryol PGMC, Tween 20 dan Transcutol HP	Ukuran droplet, kesetimbangan kelarutan dan % kumulatif pelepasan ibuprofen	(1)

**Tabel 2.** (Lanjutan)

Zat Aktif	Variabel bebas	Respon	Pustaka
Ezetimbe	Peceol, Tween 80 dan Transcutol-P	Ukuran globul, % transmitan, waktu emulsifikasi, Jumlah terdisolusi setelah 5 menit dan 40 menit	(12)
Gemfibrozil	Minyak essensial lemon, Cremophor EL 300 dan Capmul MCM-C8	Pemerian, turbiditas, rata-rata ukuran droplet dan indeks polidispersitas	(13)
Glimeprid	Capmul MCM, Acrysol K 140 dan Transcutol P	% transmitan, diameter droplet dan % pelepasan obat	(14)

**Tabel 3.** Contoh Bentuk Desain Formulasi SNEDDS Dengan *Simplex Lattice Design*.<sup>6,7,8</sup>

Run	Minyak	Surfaktan	Ko-Surfaktan	Waktu Emulsifikasi (menit)	Ukuran droplet (nm)	Kadar Obat (%)
1	25	40	35	1,06	23,20	6,22
2	20	40	40	1,63	24,22	7,14
3	20	70	10	0,98	12,15	5,60
4	25	60	15	1,47	11,15	5,52
5	50	40	10	2	98,42	4,56
6	20	55	25	1,56	15,67	6,89
7	35	40	25	0,6	23,30	7,32
8	45	40	15	1,3	22,52	5,80
9	50	40	10	1,50	81,87	5,06
10	30	50	20	1,93	18,30	7,19
11	35	55	10	1,58	62,33	5,09
12	20	70	10	1	24,12	5,44
13	20	40	40	1,62	18,13	10,40
14	35	55	10	0,9	23,30	5,60

**Tabel 4.** Contoh Bentuk Desain Formulasi SNEDDS Dengan *Box Behnken Design*.<sup>1,13,14</sup>

Run	Variabel bebas			Respon		
	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	Ukuran droplet (nm)	PDI	Transmitan (%)
1	0	-1	1	173,4	0,6	59,3
2	1	0	1	155,1	0,08	86,7
3	0	-1	-1	172,8	0,22	75,2
4	-1	-1	0	135,7	0,4	64,7
5	-1	1	0	145	0,7	89,8
6	0	0	0	132,6	0,28	90,6
7	1	0	-1	147,4	0,20	86,7
8	0	0	0	148,1	0,10	84,8
9	-1	0	1	126,6	0,30	89,4
10	1	1	0	113,5	0,19	91,8
11	1	-1	0	291,2	0,55	73,6
12	0	1	-1	81,3	0,31	86,2
13	0	1	1	116,9	0,55	90,4
14	-1	0	-1	108,4	0,30	91,3
15	0	0	0	144	0,23	83

## Pembahasan

### SNEDDS

*Self Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) adalah campuran isotropik, terbentuk dari campuran minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan, teremulsifikasi menjadi nanoemulsi tipe minyak dalam air (M/A) berukuran 20-200 nm setelah kontak dengan cairan gastrointestinal.<sup>1</sup> Obat-obat yang diformulasikan dalam SNEDDS disebabkan kelarutan obat yang buruk dalam air seperti asam mefenamat, glipizid dan gliklazid sehingga meningkatkan bioavailabilitas.<sup>2,3,4</sup> SNEDDS juga dapat diaplikasikan untuk senyawa bahan alam seperti minyak biji jintan hitam, PGV-0, ekstrak etanol kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.), androgafolid, ekstrak etanol kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.), tentrandrin, ekstrak daun pepaya dan Citral.<sup>5-9,18,20</sup>

Fase minyak dalam SNEDDS berfungsi sebagai pembawa zat aktif.<sup>21</sup> Pemilihan fase minyak ditentukan berdasarkan kelarutan tertinggi pada zat aktif yang diformulasikan dalam SNEDDS. Beberapa fase minyak yang digunakan dalam formulasi SNEDDS meliputi capryol PGMC, minyak biji jintan hitam, asam oleat, minyak kelapa/VCO, capryol-90, *olive oil*, capryol-90, peceol, kombinasi peceol dan etiloleat, capmul MCM dan cremophor EL.<sup>5-11,14,22,23</sup>

Suatu Surfaktan dapat menghasilkan nanoemulsi tipe minyak dalam air apabila memiliki HLB>10.<sup>24</sup> Surfaktan yang terlokalisasi pada droplet emulsi dapat menurunkan energi bebas antar muka dan menghasilkan barrier terhadap koalesensi sehingga terjadi dispersi spontan secara termodinamika. Surfaktan non-ionik kurang toksik dibandingkan dengan surfaktan ionik, namun keduanya dapat digunakan dalam pemberian secara oral.<sup>25</sup> Beberapa surfaktan yang digunakan dalam formulasi SNEDDS meliputi tween 80,

kombinasi tween 20:labrasol (1:1), cremophor EL, cremophor 40, tween 20, labrasol, cremophor EL 300 dan acrysol K 140.<sup>5-11,14</sup>

Ko-surfaktan berfungsi untuk meningkatkan fluiditas antar muka dengan cara penetrasi ke dalam film surfaktan.<sup>13</sup> Pemilihan fase minyak pada SNEDDS didasarkan pada kelarutan maksimal zat aktif dalam fase minyak, sedangkan pemilihan surfaktan dan ko-surfaktan berdasarkan pada kelarutan maksimum obat dalam surfaktan dan ko-surfaktan serta efisiensi emulsifikasi terhadap fase minyak.<sup>25,26</sup> Beberapa ko-surfaktan yang digunakan dalam formulasi SNEDDS meliputi PEG 400, Propilen glikol, cremophor EL, transcitol dan capmul MCM-C8.<sup>5-11,14</sup>

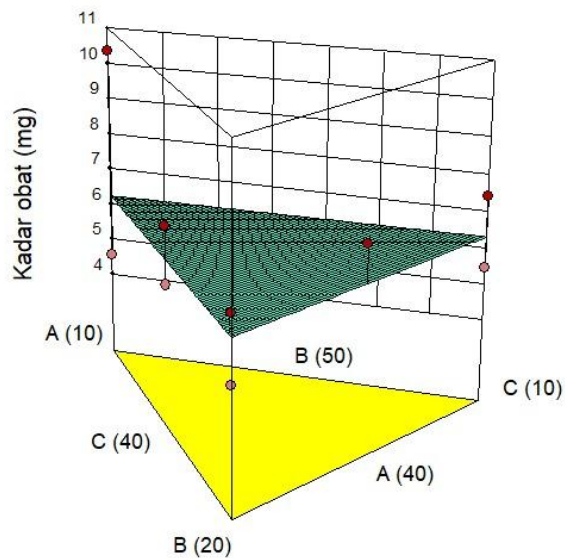
SNEDDS memiliki karakteristik-karakteristik berupa pemerian, ukuran droplet, waktu emulsifikasi, polidispersitas indeks (PDI) dan zeta potensial. SNEDDS yang baik membentuk emulsi tipe M/O dengan visual jernih, transparan, atau berwarna putih susu ketika kontak dengan air yang diaduk lambat. SNEDDS yang buruk akan menghasilkan globul minyak berukuran besar yang ditandai dengan pemisahan.<sup>13</sup> SNEDDS memiliki ukuran droplet emulsi <200 nm.<sup>1</sup> SNEDDS harus terdispersi secara sempurna dan cepat ketika kontak dengan air teraduk secara perlahan. Waktu yang diperlukan agar SNEDDS terdispersi secara sempurna disebut waktu emulsifikasi.<sup>25</sup> Pengujian ukuran droplet SNEDDS dapat dilakukan dengan menggunakan *Particle Size Analyzer* setelah diencerkan dengan akuades 100 kali nya.<sup>8</sup> Nilai polidispersitas indeks lebih kecil dari 0,5 menunjukkan distribusi ukuran yang homogen. Nilai polidispersitas indeks lebih besar dari pada 0,5 menunjukkan ekspresi heterogen.<sup>27</sup> Zeta potensial merupakan muatan listrik pada permukaan droplet emulsi. Nilai Zeta potensial lebih dari +30 mV atau lebih kecil dari -30 mV menunjukkan nanoemulsi yang stabil.<sup>8</sup>

### **Optimasi Formulasi SNEDDS dengan *Simplex Lattice Design***

*Simplex lattice design* (SLD) merupakan desain campuran dalam optimasi formulasi dengan syarat jumlah total bahan-bahan yang digunakan dalam formulasi selalu konstan.<sup>8,16</sup> *Simplex lattice design* dioperasikan dengan *software* yang disebut *design expert*. Bahan-bahan formulasi digolongkan sebagai variabel bebas.<sup>5-11</sup> *Design expert* menghasilkan sebanyak 7-15 formulasi dengan 3 variabel bebas dan 2-3 respon.<sup>5-8,10,11</sup> Formulasi SNEDDS dengan 4 variabel bebas dan 3 respon menghasilkan 28 formulasi eksperimen.<sup>9</sup> Batas atas dan batas bawah variabel bebas digunakan sebagai acuan dalam menghasilkan variasi formulasi SNEDDS yang harus dibuat dan dievaluasi terhadap respon yang diamati.<sup>5,6</sup> Batas atas dan batas bawah ditentukan dari diagram fase pseudoterner.<sup>6</sup>

Optimasi formulasi dengan metode SLD ditinjau berdasarkan pengaruh variabel bebas terhadap respon. Prediksi kuantitas variabel bebas terhadap respon digambarkan dalam suatu model, permukaan respon 3 dimensi dan persamaan polynomial.<sup>6,8,11</sup> Model suatu respon terdiri dari *special cubic*, linier dan kuadrat.<sup>6,8,10</sup> Verifikasi model dianalisis berdasarkan pada ANOVA, *lack of fit test*, *adjusted* dan *predicted R<sup>2</sup>*. Nilai *lack of fit test* ditinjau terhadap respon di antara sampel SNEDDS yang didesain dengan SLD. Apabila nilai signifikansi (p)>0,05 menunjukkan *lack of fit* pada respon tidak signifikan yang berarti model yang dihasilkan *software fit* terhadap respon.<sup>8</sup> Nilai *adjusted R<sup>2</sup>* dan *predicted R<sup>2</sup>* pada respon digunakan sebagai acuan dalam memilih model yang tepat. Model respon yang dipilih adalah model yang memiliki nilai *adjusted R<sup>2</sup>* dan *predicted R<sup>2</sup>* yang paling tinggi.<sup>6</sup> Persamaan polinomial suatu respon dapat dituliskan sebagai berikut.





**Gambar 1.** Permukaan respon 3D pada SLD yang menunjukkan pengaruh variabel bebas (minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan) terhadap kadar obat.<sup>8</sup>

$$y = \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_{12} X_1 X_2 + \beta_{13} X_1 X_3 + \beta_{23} X_2 X_3 + \beta_{123} X_1 X_2 X_3 \quad (2)$$

Keterangan

- y : Respon yang diukur
- $\beta_i$  : Koefisien untuk faktor  $X_i$
- $X_i$  (i = 1,2,3) : Campuran murni
- $X_i$  (i = 12,13,23) : Campuran biner
- $X_i$  (i = 123) : Campuran terner

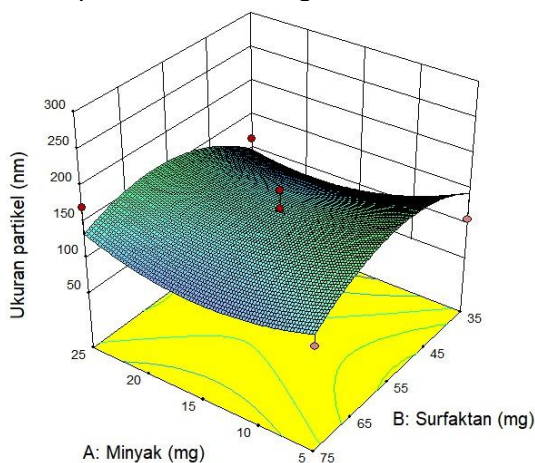
Komposisi formulasi SNEEDS yang optimal dipilih pada formula yang memiliki nilai *desirability* tertinggi.<sup>8</sup> Jika nilai *desirability* semakin mendekati 1 menunjukkan semakin dekat antara nilai respon dengan target.<sup>12</sup> Nilai respon terprediksi dari formulasi optimal yang dihasilkan oleh *design expert* dapat dibuktikan dengan membandingkan nilai respon terukur dari percobaan langsung. Nilai respon terprediksi dibandingkan secara statistik dengan nilai percobaan langsung dengan *one sample t-test*. Apabila nilai  $p > 0,05$  pada *one sample t-test*, maka prediksi formulasi optimal dianggap valid.<sup>8</sup>

### Optimasi Formulasi SNEEDS dengan *Box Behnken Design*

*Box behnken design* (BBD) merupakan desain eksperimen dengan tiga faktorial dan tiga level.<sup>28</sup> Faktorial dan level masing-masing mengacu kepada variabel bebas dan kuantitas dari setiap variabel bebas. Persyaratan jumlah variabel bebas dalam *box behnken design* yaitu 3 variabel dengan 3 level meliputi *low*, *medium* dan *high*. Kuantitas variabel bebas terkecil berada pada level *low* dan terbesar pada level *high*.<sup>1,28,29</sup> Setiap level diberi kode angka berupa -1 (*low*), 0 (*medium*) dan 1 (*high*).<sup>28</sup> Jumlah formulasi yang dihasilkan dalam *box behnken design* sebanyak 15 prototip formulasi dengan jumlah respon yang bervariasi.<sup>1,12-14,29</sup> Batas bawah (*low*) dan batas atas (*high*) diperoleh dari diagram fase pseudoterner.<sup>1,12,14</sup>

*Box behnken design* dapat dioperasikan dengan menggunakan *software design expert* dan Minitab.<sup>12,13,14</sup> BBD dapat digunakan untuk optimasi dan evaluasi efek utama, interaksi efek dan efek kuadrat dari variabel bebas pada SNEEDS. BBD menghasilkan sejumlah eksperimen untuk metodologi permukaan respon. Desain formulasi yang dihasilkan oleh BBD *fit* terhadap respon permukaan kuadrat serta membangun model

polinomial orde dua.<sup>14</sup> Pengaruh variabel bebas terhadap respon terukur dapat digambarkan dalam model polinomial dan respon permukaan 3 dimensi.<sup>1,12,13,14</sup> Model polinomial kuadrat dituliskan persamaan sebagai berikut.<sup>1</sup> :



**Gambar 2.** Permukaan respon 3D pada BBD yang menunjukkan pengaruh variabel bebas (minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan) terhadap ukuran partikel.<sup>1</sup>

$$y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_1 X_2 + \beta_5 X_2 X_3 + \beta_6 X_1 X_3 + \beta_7 X_1^2 + \beta_8 X_2^2 + \beta_9 X_3^2 \quad (2)$$

**Keterangan**

- y : respon
- $\beta_0 - \beta_9$  : koefisien regresi
- $X_1, X_2, X_3$  : Variabel bebas

Verifikasi model dilakukan terhadap respon dengan ANOVA, *lack of fit*, nilai  $R^2$  dan *adequate precision*. *Lack of fit* adalah parameter statistik untuk pemeriksaan kecocokan model yang lebih baik. Nilai probabiliti signifikansi (*probability > F*) kurang dari 0,05 menyatakan model signifikan. *Lack of fit* yang tidak signifikan menyatakan adekuasi/kesesuaian model yang di *fit* kan terhadap respon. Nilai  $R^2$  menyatakan jumlah variasi disekitar rata-rata respon model.<sup>1</sup> Nilai  $R^2$  harus mendekati 1.<sup>12</sup> *Adequate precision* merupakan ukuran rentang respon terprediksi relatif terhadap *error*nya. *Adequate precision* diharapkan bernilai lebih besar dari 4.<sup>1</sup>

Optimasi formulasi SNEDDS dilakukan dengan memanfaatkan fungsi *desirability*. Penerapan fungsi *desirability* dilakukan dengan menginput goal yang diharapkan dari respon. Goal yang diinput terdiri dari 3 macam yaitu *minimize*, *maximize* dan *in range*.<sup>30,12</sup> Formulasi SNEDDS dengan nilai *desirability* yang lebih tinggi dipilih sebagai formulasi SNEDDS yang optimal. Nilai *desirability* menentukan kuantitas variabel bebas untuk mengoptimalkan respon. Reliabilitas optimasi formulasi dibuktikan dengan membandingkan formulasi SNEDDS dengan kuantitas variabel bebas yang sudah ditentukan berdasarkan nilai *desirability* yang dipilih, kemudian kedekatan antara nilai respon terprediksi dengan teramati dianalisis menggunakan persen (%) bias dengan triplikasi.<sup>30,28,12</sup> Nilai persen bias merupakan persentase antara selisih respon prediksi dan terukur dibandingkan terhadap respon actual. Beberapa penelitian dalam optimasi SNEDDS menggunakan nilai persen bias (%) untuk mengukur kedekatan antara respon terprediksi dengan respon terukur dengan nilai persen (%) bias berkisar antara -6,04% - 7,3%. Nilai persen (%) bias yang semakin besar menunjukkan semakin jauh antara respon terprediksi dengan respon terukur.<sup>12,28</sup> Nilai *desirability* bernilai 0-1. Nilai 0



menunjukkan faktor-faktor tidak memberikan hasil yang diharapkan, sedangkan nilai 1 dikaitkan dengan respon optimal pada faktor-faktor yang diteliti.<sup>12</sup>

### Kesimpulan

Optimasi formulasi SNEDDS dengan menggunakan metode *simplex lattice design* (SLD) dan *box behnken design* (BBD) dilakukan dengan cara memilih formulasi dengan nilai *desirability* yang lebih tinggi. Apabila respon terprediksi dan terukur pada formulasi SNEDDS optimal hasil prediksi SLD menunjukkan nilai  $p > 0,05$  pada *one sample t-test*, maka formulasi SNEDDS optimal dianggap valid. Beberapa penelitian menggunakan nilai persen bias (%) untuk mengukur kedekatan antara respon terprediksi dengan respon terukur dengan nilai persen (%) bias berkisar antara -6,04% - 7,3%. Nilai persen (%) bias yang semakin besar menunjukkan semakin jauh antara respon terprediksi dengan respon terukur.

### Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Program Studi Magister Ilmu Farmasi Universitas Gadjah Mada yang telah membantu dalam proses penyelesaian artikel review ini dan tim Jurnal Ilmiah Farmakobahari Universitas Garut yang telah menelaah artikel review ini.

### Daftar Pustaka

1. Marasini N, Yan yi D, Poudel BK, Choi H-G, Yong SS, Kim JO. Development and Optimization of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System with Enhanced Bioavailability by Box–Behnken Design and Desirability Function. *J Pharm Sci.* 2012;101(12):4584–96.
2. 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.
3. Dash RN, Mohammed H, Humaira T, Ramesh D. Design, optimization and evaluation of glipizide solid self-nanoemulsifying drug delivery for enhanced solubility and dissolution. *Saudi Pharm J.* 2015;23(5):528–40.
4. Balata GF. Formulation and evaluation of gliclazide in vegetable oil-based self emulsifying delivery system. *J Appl Pharm Sci.* 2018;8(9):23–33.
5. Wahyuningsih I, Putranti W. Optimasi perbandingan tween 80 dan polietilenglikol 400 pada formula self nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) minyak biji jinten hitam. *Pharmacy.* 2015;12(2):223–41.
6. Astuti IY, Marchaban M, Martien R, Nugroho AE. Design and optimization of self nano-emulsifying drug delivery system containing a new anti-inflammatory agent pentagamavunon-0. *Indones J Chem.* 2017;17(3):365–75.
7. Pratiwi L, Sari R, Apridamayanti P. Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNDDDS) with enhanced solubilization of ethanol extract from mangosteen peels (*garcinia mangostana*, L.) for treatment of topical gangrene foot: design and optimization. *Int J Drug Deliv Technol.* 2017;7(4):314–9.
8. Indrati O, Martien R, Rohman A, Nugroho AK. Application of simplex lattice design on the optimization of andrographolide self nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS). *Indones J Pharm.* 2020;31(2):124–30.
9. Magfirah, Utami IK. Optimization and Characterization of Formulation Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System Ethanol Extract of Romang Parang Leaves (*Boehmeria Virgata*). *Asian J Pharm Clin Res.* 2021;14(1):207–12.

10. Mardiyanto M, Fithri NA, Tandry M. Characterization and Optimization of Capryol-90, Polysorbate-80, And Peg-400 Proportion in Mefenamic Acid Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) With Simplex-Lattice-Design. *Sci Technol Indones*. 2018;3(4):164.
11. Oza N, Sagar S, Khodakiya A. Use of simplex lattice design in development of oral self-nanoemulsifying drug delivery system containing rosuvastatin calcium. *Int J Appl Pharm*. 2020;12(3):40–7.
12. Yadav P, Rastogi V, Verma A. Application of Box–Behnken design and desirability function in the development and optimization of self-nanoemulsifying drug delivery system for enhanced dissolution of ezetimibe. *Futur J Pharm Sci*. 2020;6(1).
13. Villar AMS, Naveros BC, Campmany ACC, Trenchs MA, Rocabert CB, Bellowa LH. Design and optimization of self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) for enhanced dissolution of gemfibrozil. *Int J Pharm*. 2012;431(1–5).
14. 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.
15. Kalamkar R, Wadher S. Formulation and Pharmacokinetic Evaluation of Phosal Based Zaltoprofen Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System. *Pharm Nanotechnol*. 2019;7(4):328–38.
16. Mandlik Satish K, Saugat A, Deshpande Ameya A. Application of simplex lattice design in formulation and development of buoyant matrices of dipyridamole. *J Appl Pharm Sci*. 2012;2(12):107–11.
17. Nursal FK, Sumirtapura YC, Suciati T, Kartasasmita RE. Optimasi Nanoemulsi Natrium Askorbil Fosfat melalui Pendekatan Design of Experiment (Metode Box Behnken). *J Sains Farm Klin*. 2019;6(3):228. 2):161–75.
18. Liu C, Lv L, Guo W, Mo L, Huang Y, Li G, et al. Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System of Tetrandrine for Improved Bioavailability: Physicochemical Characterization and Pharmacokinetic Study. *Biomed Res Int*. 2018;2018.
19. Anindhita M, Oktavianim N. Formulasi Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System ( SNEDDS) ekstrak daun pepaya ( carica papaya l.) dengan virgin coconut oil ( vco ) sebagai minyak pembawa. *J Pena Med*. 2016;6(2):103–11.
20. Izham MNM, Hussin Y, Aziz MNM, Yeap SK, Rahman HS, Masarudin MJ, et al. Preparation and characterization of self nano-emulsifying drug delivery system loaded with citraland its antiproliferative effect on colorectal cells in vitro. *Nanomaterials*. 2019;9(7).
21. 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.
22. Wulandari W, Ermawati DE, Yugatama A. Optimization SNEDDS (Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System) of ZnO that dispersed into Hydrogel Matrix as UV-Protective. *IOP Conf Ser Mater Sci Eng*. 2019;578(1).
23. Sahumena M, Suryani S, Rahmadani N. Formulasi Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) asam mefenamat menggunakan VCO dengan kombinasi surfaktan tween dan span. *J Syifa Sci Clin Res*. 2019;1(2):37–46.
24. Kassem AA, Mohsen AM, Ahmed RS, Essam TM. Self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) with enhanced solubilization of nystatin for treatment of oral candidiasis: Design, optimization, in vitro and in vivo evaluation. *J Mol Liq*. 2016;218:219–32.
25. Patel J, Kevin G, Patel A, Raval M, Sheth N. Design and development of a self-nanoemulsifying drug delivery system for telmisartan for oral drug delivery. *Int J Pharm Investig*. 2011;1(2):112.
26. Khan AW, Kotta S, Ansari SH, Sharma RK, Ali J. Self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) of the poorly water-soluble grapefruit flavonoid

- Naringenin: Design, characterization, in vitro and in vivo evaluation. *Drug Deliv.* 2015;22(4):552–61.
27. 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.
  28. Lee DW, Marasini N, Poudel BK, Kim JH, Cho HJ, Moon BK, et al. Application of Box-Behnken design in the preparation and optimization of fenofibrate-loaded self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS). *J Microencapsul.* 2014;31(1):31–40.
  29. Parmar K, Patel J, Sheth N. Self nano-emulsifying drug delivery system for Embelin: Design, characterization and in-vitro studies. *Asian J Pharm Sci.* 2015;10(5):396–404.
  30. Verma S, Singh SK, Verma PRP, Ahsan MN. Formulation by design of felodipine loaded liquid and solid self nanoemulsifying drug delivery systems using Box-Behnken design. *Drug Dev Ind Pharm.* 2014;40(10):1358–70.