

Formulation and Characterization of Self Nano Emulsion Drug Delivery System Rice Bran Oil

Michrun Nisa, Khairuddin, Nia Rafiana

Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Makassar

Artikel info

Diterima : 23 Sep 2020
Direvisi : 14 Des 2020
Disetujui : 18 Des 2020

Keyword

Rice bran oil
SNEDDS
Soxhlation

ABSTRACT

Rice bran oil is hydrophobic agent contains antioxidant compounds such as oryzanol, tocopherol, tocotrienols which can against free radicals in the body, but it difficult to dissolve in the digestive tract so a delivery system is needed such as the SNEDDS (Self Nano emulsion Drug Delivery System) can improved the solubility and oral bioavailability of rice bran oil. Rice bran oil was extracted by soxhlation method using n-hexane solvent. This study aims to formulate and know the characteristics of SNEDDS rice bran oil such as transmittance, emulsification time, observation of size and particle size distribution. The results of the characterization of the 3 formulas produced dispersions with the average transmittance value ranges from 35.23-47.62% and showed an emulsification time less than 1 minute, has a particle size less than 100 nm which is obtained by the droplet size in formula 1 is 22.3 nm, formula 2 is 22.9 nm and formula 3 is 24.4 nm and shows the uniformity of droplet size and distribution because it has a value of polydispersity index (PI) of nano emulsion droplets less than 1.

Formulasi dan Karakterisasi Self Nanoemulsi Drug Delivery System Minyak Dedak Padi (*Rice Bran Oil*)

ABSTRAK

Kata kunci

Minyak dedak
SNEDDS
Sokletasi

Minyak dedak padi (*Rice Bran Oil*) mengandung senyawa antioksidan seperti *oryzanol*, *tocopherol*, *tocotrienol* yang dapat melawan radikal bebas dalam tubuh, namun bersifat hidrofobik yang sukar larut di dalam saluran pencernaan sehingga diperlukan sistem penghantaran seperti SNEDDS (*Self Nanoemulsi Drug Delivery System*) yang dapat meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas oral dari minyak dedak padi. Ekstraksi minyak dedak padi dilakukan dengan metode sokletasi menggunakan penyari n-heksan. Penelitian ini bertujuan untuk memformulasi dan mengetahui karakteristik SNEDDS minyak dedak padi yang meliputi % transmittan, waktu emulsifikasi, pengamatan ukuran dan distribusi ukuran partikel. Hasil karakterisasi ketiga formula menghasilkan dispersi dengan nilai rata-rata % transmittan berkisar 35,23-47,62% dan menunjukkan waktu emulsifikasi yang kurang dari 1 menit, memiliki ukuran partikel kurang dari 100 nm yaitu diperoleh ukuran tetesan pada formula 1 sebesar 22,3 nm, formula 2 sebesar 22,9 nm dan formula 3 sebesar 24,4 nm serta menunjukkan keseragaman ukuran tetesan dan distribusi karena memiliki nilai *polydispersity index* (PI) tetesan nanoemulsi kurang dari 1.

Koresponden author

Michrun Nisa
Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Makassar
Email: mnmichrunnisa84@gmail.com

PENDAHULUAN

Produksi padi di Indonesia memiliki produktivitas yang cukup besar, yang setiap tahunnya hampir mengalami peningkatan. Di sisi lain, dengan besarnya jumlah produksi padi maka mengakibatkan bertambah besar juga hasil sisa dari penggilingan padi menjadi beras. Hasil penggilingan ini menghasilkan produk samping seperti menir, beras pecah, sekam, dan dedak. Dedak padi dapat diekstrak menjadi minyak yang biasa disebut dengan minyak dedak padi (*Rice Bran Oil*). Minyak dedak padi merupakan salah satu jenis minyak yang memiliki kandungan nutrisi tinggi serta berbagai macam asam lemak, senyawa-senyawa antioksidan seperti *oryzanol*, *tocopherol*, *tocotrienol*, *phytosterol*, *polyphenol* dan *squalene* (Harakotr *et al.*, 2019; Yeon *et al.*, 2020). Manfaat dari kandungan *oryzanol* antara lain adalah sebagai agen antioksidan yang sangat kuat dalam mencegah oksidasi, menurunkan penyerapan kolesterol, menurunkan kolesterol lever, menghambat waktu menopause serta lebih efektif mencegah radikal bebas dibanding dengan vitamin E (Devarajan *et al.*, 2016; Wilson *et al.*, 2007). Namun minyak dedak padi tidak mudah diabsorpsi dalam saluran cerna karena bersifat hidrofobik sehingga sukar larut di dalam saluran pencernaan (Wang *et al.*, 2017). Sehingga diperlukan pengembangan sistem pengantaran minyak dedak padi yang dapat meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas oral dari minyak dedak padi.

Salah satu sistem pengantaran obat yang dapat digunakan untuk mengatasi masalah tersebut adalah SNEDDS (*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*) yaitu suatu formulasi yang terdiri dari minyak, surfaktan dan ko-surfaktan yang memiliki kemampuan untuk secara spontan membentuk nano emulsi dengan ukuran tetesan kurang dari 100 nm setelah kontak dengan cairan gastrointestinal dalam agitasi ringan, secara substansial SNEDDS terbukti meningkatkan bioavailabilitas senyawa lipofilik melalui pemberian oral (Liu *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2015). Sediaan dalam bentuk SNEDDS dapat mengatasi masalah terkait pengantaran obat dengan kelarutan dalam air yang buruk (Kazi *et al.*, 2019). Karakteristik SNEDDS dipengaruhi oleh komponen penyusunnya, yaitu minyak, surfaktan dan ko-surfaktan. Komponen minyak dalam formulasi SNEDDS berperan dalam menentukan ukuran emulsi yang terbentuk serta dapat berperan sebagai zat aktif karena minyak dedak padi memiliki kandungan antioksidan yang tinggi. Surfaktan berperan dalam memperkecil ukuran tetesan emulsi, serta menjaga zat aktif dalam jangka waktu lama pada tempat absorpsi, sehingga tidak terjadi pengendapan dalam saluran cerna. Tween 80 merupakan surfaktan non-ionik dengan nilai HLB 15 yang stabil untuk emulsi o/w dan aman bagi tubuh. Ko-surfaktan dalam formulasi SNEDDS dapat membantu surfaktan dalam menurunkan tegangan permukaan air dan minyak, meningkatkan disolusi dari zat aktif, serta memperbaiki dispersibilitas dan absorpsi zat aktif. Propilenglikol merupakan ko-surfaktan yang dapat membantu absorpsi obat (Kopanichuk *et al.*, 2018; Prieto & Calvo, 2013; Su *et al.*, 2017). Penelitian ini memformulasi dan melihat karakteristik dari suatu metode pengantaran

obat dalam bentuk *Self Nanoemulsi Drug Delivery System* (SNEDDS) minyak dedak padi (*rice bran oil*).

METODE PENELITIAN

Preparasi sampel dedak padi

Dedak yang diperoleh dari proses penggilingan padi, dibersihkan agar terpisah dari bahan pengotor kemudian disimpan dalam wadah kering tertutup rapat.

Ekstraksi minyak dedak padi

Sampel dedak padi sebanyak 500 g diekstraksi dengan metode refluks menggunakan cairan penyari n-heksana. Proses ekstraksi dilakukan selama beberapa siklus hingga cairan penyari pada selonsong terlihat jernih. Campuran pelarut dan minyak hasil ekstraksi dikeluarkan dari alat ekstraktor untuk dipisahkan minyak dari penyarinya, menggunakan evaporator sistem vakum. Setelah penyari dan minyak terpisah kemudian dikeluarkan dari labu evaporator dan diuapkan secara manual untuk menghilangkan sisa penyari yang ada dalam minyak.

Formulasi *self nanoemulsion* minyak dedak padi

Nano emulsi (Tabel 1) dibuat dengan mencampurkan minyak dedak padi, surfaktan (tween 80) dan juga co-surfaktan (propilenglikol) kemudian campuran tersebut dihomogenkan dengan *magnetic stirrer* selama 1 jam, disonikasi selama 30 menit, lalu sediaan disimpan selama 24 jam pada suhu ruangan untuk dilihat homogenitasnya.

Karakterisasi *self nanoemulsion* minyak dedak padi

Uji % transmitan

Pengamatan kejernihan dilakukan menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan melarutkan 100 µL SNEDDS Minyak Dedak Padi ke dalam 5 mL aquadest yang dihomogenkan dengan bantuan *vortex mixer* selama 1 menit dan diukur absorbansinya pada panjang gelombang 650 nm dengan blangko aquadest. Nilai absorbansi yang mendekati 100% menunjukkan bahwa ukuran tetesan dispersi yang dihasilkan oleh SNEDDS telah mencapai ukuran nanometer, yang secara visual tampak dari transparansi sistem yang terbentuk (Senapati *et al.*, 2016).

Uji waktu emulsifikasi

Perhitungan waktu emulsifikasi dilakukan terhadap nano emulsi minyak dedak padi dalam dua media yaitu *artificial gastric fluid* tanpa pepsin, dan *artificial intestinal fluid* tanpa pankreatin. Media sebanyak 500 mL dikondisikan pada suhu 37°C di atas *magnetic stirrer* dengan kecepatan 120 rpm. SNEDDS minyak dedak padi sejumlah 1 mL ditetaskan ke dalam media secara cepat. Pengamatan dilakukan terhadap waktu yang diperlukan sejak awal penetesan hingga terbentuk nano emulsi. Pengamatan visual dilakukan dengan melihat efisiensi nano emulsi, transparansi, pemisahan fase dan tetesan nano emulsi yang terbentuk, ditandai dengan terlarutnya SNEDDS secara sempurna dalam media. Waktu emulsifikasi dinilai secara visual. Syarat emulsifikasi yang baik untuk SNEDDS adalah kurang dari 1 menit (Parmar *et al.*, 2015).

Tabel 1. Formula *self nanoemulsion*

Bahan	Konsentrasi Formula (mL)		
	F1	F2	F3
Minyak dedak padi	5	5	5
Tween 80	34,4	37,7	29,1
Propilenglikol	16,1	12,77	11,36

Tabel 2 Formula *self nanoemulsion*

Formula	Minyak Dedak Padi (ml)	Tween 80 (ml)	Propilenglikol (ml)	Rata-Rata Transmittan (%) $\pm$ SD
1	5	34,4	16,1	45,11 $\pm$ 4,24
2	5	37,7	12,77	47,62 $\pm$ 0,43
3	5	29,1	11,36	35,23 $\pm$ 3,93

Uji ukuran tetesan (Droplet size)

Untuk mengetahui ukuran sediaan nano emulsi dilakukan pengukuran ukuran dan distribusi nanopartikel menggunakan *particle size analyzer*. SNEDDS memiliki persyaratan ukuran *droplet* kurang dari 100 nm. Ukuran *droplet* dan keseragaman distribusi ukuran *droplet* fase minyak dalam air dapat digunakan sebagai parameter keseragaman ukuran tetesan pembuatan nano emulsi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Metode ekstraksi yang digunakan adalah soxhletasi dengan menggunakan pelarut n-heksana. Hasil minyak yang diperoleh berwarna kuning kecokelatan dan berbau khas minyak dedak padi. Rendemen yang diperoleh kurang lebih 8,25%. Pengujian % transmittan adalah pengujian yang didasarkan pada kejernihan yang diukur sebagai salah satu kontrol terhadap pembentukan dispersi dari SNEDDS. Pengamatan kejernihan secara visual merupakan parameter kualitatif spontanitas dispersi (Inugala *et al.*, 2015). Nilai transmittan yang mendekati 100% menunjukkan bahwa formula SNEDDS menghasilkan dispersi jernih dan transparan dengan ukuran tetesan diperkirakan mencapai skala nanometer (Nasr *et al.*, 2016). Untuk memastikan tingkat kejernihan nano emulsi yang terbentuk selanjutnya dilakukan pembacaan transmittan menggunakan spektrofotometer dengan panjang gelombang 650 nm (Chouhan *et al.*, 2015).

Ukuran fase terdispersi sangat mempengaruhi penampilan emulsi, 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 transmittan yang dihasilkan semakin besar. Hasil pembacaan Transmittan formula SNEDDS dapat dilihat pada Tabel 2. Hasil uji % transmittan menunjukkan bahwa SNEDDS minyak dedak padi menghasilkan dispersi yang kurang jernih secara visual dengan nilai % transmittan berkisar 35,23 – 47,62%. Hasil pengujian kejernihan formula SNEDDS minyak dedak padi menghasilkan dispersi dengan nilai rata-rata transmittan pada F1 yaitu sebesar 45,11%,

sedangkan pada formula diperoleh rata-rata transmittan sebesar 47,62% dan F3 sebesar 35,23%.

Pengujian waktu emulsifikasi dilakukan untuk menentukan seberapa cepat formula SNEDDS membentuk emulsi. Suatu formula SNEDDS harus mampu membentuk emulsi secara spontan setelah kontak langsung dengan cairan saluran cerna dalam kondisi agitasi ringan, hal tersebut merupakan parameter penting dalam formulasi *self nano emulsi*. Formula *self nano emulsi* yang baik akan cepat mendispersikan fase minyaknya di dalam air melalui agitasi ringan dalam lambung dengan ukuran tetesan emulsi berkisar pada skala nanometer. Pemilihan minyak, surfaktan dan ko-surfaktan dalam formula SNEDDS sangat penting dalam kaitannya terhadap terjadinya emulsifikasi spontan ketika berada pada saluran cerna. Semakin cepat waktu emulsifikasi maka akan meningkatkan absorpsi dari obatnya. Jika waktu emulsifikasi yang dihasilkan kurang dari 1 menit maka formula SNEDDS mampu membentuk emulsi setelah kontak langsung dengan cairan saluran cerna. Bila waktu emulsifikasi lebih dari 1-2 menit akan menghasilkan sistem emulsifikasi yang keruh (Khan *et al.*, 2015).

Uji waktu emulsifikasi dilakukan pada dua media yaitu *Artificial Gastric Fluid* (AGF) tanpa pepsin dalam 100 mL dan *Artificial Intestinal Fluid* (AIF) tanpa pankreatin dalam 500 mL yang dikondisikan pada suhu 37°C diatas *magnetic stirrer* dengan kecepatan 120 rpm. Hasil uji waktu emulsifikasi formula *self nanoemulsi* Minyak Dedak Padi dapat dilihat pada Tabel 3 dan 4.

Hasil uji waktu emulsifikasi pada Tabel 3 dan 4 menunjukkan bahwa formula berhasil membentuk *self nano emulsi* minyak dedak padi karena dapat terdispersi dalam waktu kurang dari 1 menit. Berdasarkan hasil tersebut F1 mampu membentuk nano emulsi dalam media AGF dengan rata-rata waktu selama 13,33 detik sementara pada media AIF memerlukan rata-rata waktu selama 13,88 detik; sedangkan pada F2 mampu membentuk nano emulsi dengan rata-rata waktu selama 13,15 detik dalam media AGF dan rata-rata waktu selama 13,49 detik dalam media AIF, sementara pada F3 membutuhkan rata-rata waktu selama 14,06 detik dalam media AGF dan dalam media AIF memerlukan

Tabel 3 Hasil uji waktu emulsifikasi SNEDDS minyak dedak padi media AGF

Formula	Komposisi			Rata-Rata Waktu Emulsifikasi (detik) $\pm$ SD
	Minyak Dedak Padi (ml)	Tween 80 (ml)	Propilenglikol (ml)	
1	5	34,4	16,1	13,33 $\pm$ 0,09
2	5	37,7	12,77	13,15 $\pm$ 0,06
3	5	29,1	11,36	14,06 $\pm$ 0,02

Tabel 4 Hasil uji waktu emulsifikasi SNEDDS minyak dedak padi media AIF

Formula	Komposisi			Rata-Rata Waktu Emulsifikasi (detik) $\pm$ SD
	Minyak Dedak Padi (ml)	Tween 80 (ml)	Propilenglikol (ml)	
1	5	34,4	16,1	13,88 $\pm$ 0,02
2	5	37,7	12,77	13,49 $\pm$ 0,06
3	5	29,1	11,36	13,94 $\pm$ 0,08

Tabel 5 Hasil pengukuran *droplet size* SNEDDS minyak dedak padi

Formula	Komposisi			Ukuran tetesan (nm)	Polydispersity index (PI) Tetesan
	Minyak Dedak Padi (ml)	Tween 80 (ml)	Propilenglikol (ml)		
1	5	34,4	16,1	22,3	0,080
2	5	37,7	12,77	22,9	0,118
3	5	29,1	11,36	24,4	0,312

rata-rata waktu selama 13,94 detik. Pada F2 diperoleh waktu emulsifikasi yang paling cepat diikuti dengan F1 lalu F3. Semakin cepat waktu emulsifikasi yang dihasilkan menunjukkan SNEDDS yang semakin jernih dengan % transmitan lebih besar maka semakin kecil pula ukuran tetesannya. Hal ini dipengaruhi karena komposisi surfaktan yang semakin banyak sehingga mampu mempercepat pembentukan emulsi ketika kontak dengan medium.

Karakterisasi ukuran tetesan (*droplet size*) dalam medium aquadest dilakukan untuk mengetahui apakah *droplet* fase minyak yang terbentuk berada pada kisaran ukuran *self* nano emulsi. *Self* nano emulsi memiliki persyaratan ukuran tetes kurang dari 100 nm. Distribusi ukuran atau *polydispersity index* merupakan nilai standar deviasi dari rata-rata ukuran partikel yang digunakan sebagai parameter keseragaman ukuran *self* nano emulsi. Nilai *polydispersity index* di bawah 1 mengartikan keseragaman ukuran nano emulsi yang terbentuk (Meirista, 2014).

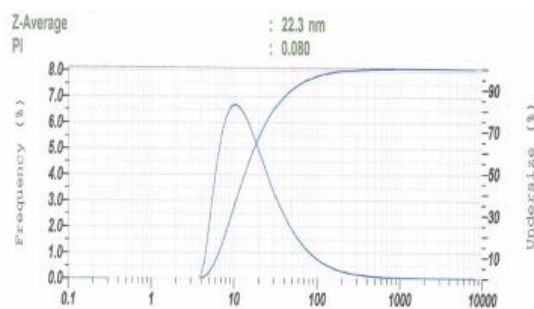
Hasil pengukuran *droplet size* (ukuran tetesan) *self* nano emulsi minyak dedak padi dapat dilihat pada Tabel 5. Hasil pengukuran *droplet size* formula *self* nano emulsi minyak dedak padi yang tersaji pada Tabel 5 menunjukkan bahwa ukuran tetesan nano emulsi berada dalam rentang kurang dari 100 nm dengan nilai *polydispersity index* (PI) tetesan nano emulsi kurang dari 1. Berdasarkan hasil tersebut diperoleh hasil ukuran nano emulsi pada F1 yaitu 22,3 nm dengan nilai *polydispersity index* (PI) sebesar 0,080 (Gambar 1), sedangkan pada F2 diperoleh hasil ukuran nano emulsi

yaitu 22,9 nm dengan nilai *polydispersity index* (PI) sebesar 0,118 (Gambar 2), sementara pada F3 diperoleh hasil ukuran nano emulsi yaitu 24,4 nm dengan nilai *polydispersity index* (PI) sebesar 0,312 (Gambar 3). Hal ini menunjukkan bahwa perolehan ukuran tetesan nano emulsi telah mencapai parameter yang diharapkan.

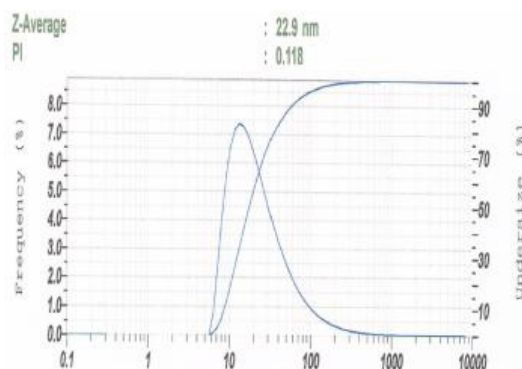
Keseragaman ukuran tetesan dan distribusinya dalam nano emulsi dinyatakan sebagai Indeks Polidispersitas (IP). Nilai IP memiliki tiga rentang, yaitu mono dispersi (kurang dari 0,3), polidispersi (0,3-0,7) dan superdispersi (lebih dari 0,7). Nilai IP di bawah 0,3 menunjukkan bahwa ukuran partikel mempunyai dispersi yang sempit sedangkan di atas 0,3 mempunyai dispersi yang lebar (Lowry *et al.*, 2016; Rasmussen *et al.*, 2020). Namun secara keseluruhan ketiga formula pada penelitian ini memiliki nilai IP di bawah 0,3 dan 0,3 (Tabel 10), yang menunjukkan ukuran partikel dalam emulsi seragam (mono dispersi). Ukuran partikel dan distribusinya dalam suatu emulsi akan sangat berpengaruh terhadap karakter pengantaran obat serta stabilitas emulsi. Ukuran partikel yang tidak seragam dapat mengakibatkan terjadinya *Ostwald ripening*, yaitu proses yang melibatkan pertumbuhan ukuran droplet akibat meleburnya droplet berukuran besar dengan droplet lain yang lebih kecil.

KESIMPULAN

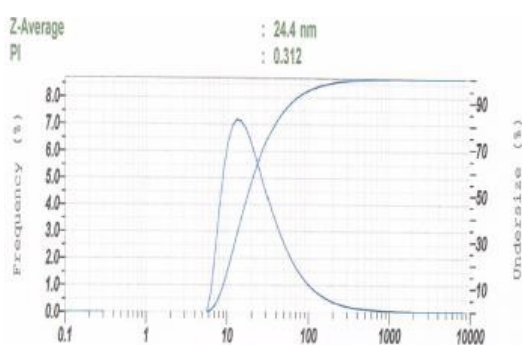
Minyak Dedak Padi (*Rice Bran Oil*) dapat diformulasikan dalam SNEDDS dan ketiga formula SNEDDS dapat membentuk campuran yang homogen setelah penyimpanan selama 24 jam pada suhu ruang. Hasil uji karakterisasi ketiga formula SNEDDS minyak



Gambar 1 Hasil uji PSA F1



Gambar 2 Hasil uji PSA F2



Gambar 3 Hasil uji PSA F3

dedak padi menunjukkan waktu emulsifikasi yang kurang dari 1 menit dan memiliki ukuran partikel kurang dari 100 nm yaitu diperoleh ukuran tetesan pada formula 1 sebesar 22,3 nm, formula 2 sebesar 22,9 nm dan formula 3 sebesar 24,4 nm serta menunjukkan keseragaman ukuran tetesan dan distribusi karena memiliki nilai *polydispersity index* (PI) tetesan nano emulsi kurang dari 1, namun dan pada hasil uji % transmittan menghasilkan dispersi dengan nilai rata-rata % transmittan berkisar 35,23–47,62%.

DAFTAR PUSTAKA

- Chouhan N, Mittal V, Kaushik D, Khatkar A, Raina M. Self emulsifying drug delivery system (SEDDS) for phytoconstituents: A review. *Current Drug Delivery*. **2015**;12(2); 244-53
- Devarajan S, Singh R, Chatterjee B, Zhang B, Ali A. A blend of sesame oil and rice bran oil lowers blood

pressure and improves the lipid profile in mild-to-moderate hypertensive patients. *Journal of Clinical Lipidology*. **2016**;10(2); 339-49

- Harakotr B, Prompoh K, Boonyuen S, Suriharn B, Lertrat K. Variability in nutraceutical lipid content of selected rice (*Oryza sativa* L. spp. indica) germplasms. *Agronomy*. **2019**;9(12); e823
- Inugala S, Eedara BB, Sunkavalli S, Dhurke R, Kandadi P, Jukanti R, Bandari S. Solid self-nanoemulsifying drug delivery system (S-SNEDDS) of darunavir for improved dissolution and oral bioavailability: In vitro and in vivo evaluation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. **2015**;74; 1-10
- Kazi M, Al-Swairi M, Ahmad A, Raish M, Alanazi FK, Badran MM, Khan AA, Alanazi AM, Hussain MD. Evaluation of self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) for poorly water-soluble talinolol: Preparation, in vitro and in vivo assessment. *Frontiers in Pharmacology*. **2019**;10; e459
- 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 Delivery*. **2015**;22(4); 552-61
- Kopanichuk IV, Vedenchuk EA, Koneva AS, Vanin AA. Structural properties of span 80/tween 80 reverse micelles by molecular dynamics simulations. *Journal of Physical Chemistry B*. **2018**;122(33); 8047-55
- Liu C, Lv L, Guo W, Mo L, Huang Y, Li G, Huang X. Self-nanoemulsifying drug delivery system of tetrandrine for improved bioavailability: Physicochemical characterization and pharmacokinetic study. *BioMed Research International*. **2018**; e6763057
- Lowry GV, Hill RJ, Harper S, Rawle AF, Hendren CO, Klaessig F, Nobbmann U, Sayre P, Rumble J. Guidance to improve the scientific value of zeta-potential measurements in nanoEHS. *Environmental Science: Nano*. **2016**;3(5); 953-65
- Nasr A, Gardouh A, Ghorab M. Novel solid self-nanoemulsifying drug delivery system (S-SNEDDS) for oral delivery of olmesartan medoxomil: Design, formulation, pharmacokinetic and bioavailability evaluation. *Pharmaceutics*. **2016**;8(3); e20
- Parmar K, Patel J, Sheth N. Self nano-emulsifying drug delivery system for Embelin: Design, characterization and in-vitro studies. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. **2015**;10(5); 396-404
- Prieto C, Calvo L. Performance of the biocompatible surfactant tween 80, for the formation of microemulsions suitable for new pharmaceutical processing. *Journal of Applied Chemistry*. **2013**; e930356
- Rasmussen MK, Pedersen JN, Marie R. Size and surface charge characterization of nanoparticles with a salt gradient. *Nature Communications*. **2020**;11(1); e2337
- Senapati PC, Sahoo SK, Sahu AN. Mixed surfactant based (SNEDDS) self-nanoemulsifying drug delivery system presenting efavirenz for enhancement of oral bioavailability. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. **2016**;80(May); 42-51
- Su R, Yang L, Wang Y, Yu S, Guo Y, Deng J, Zhao Q, Jin X. Formulation, development, and optimization

- of a novel octyldodecanol-based nanoemulsion for transdermal delivery of ceramide IIIB. *International Journal of Nanomedicine*. **2017**;12; 5203-21
- Wang L, Lin Q, Yang T, Liang Y, Nie Y, Luo Y, Shen J, Fu X, Tang Y, Luo F. Oryzanol modifies high fat diet-induced obesity, liver gene expression profile, and inflammation response in mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. **2017**;65(38); 8374-85
- Wilson T, Nicolosi R, Woolfrey B, Kritchevsky D. Rice bran oil and oryzanol reduce plasma lipid and lipoprotein cholesterol concentrations and aortic cholesterol ester accumulation to a greater extent than ferulic acid in hypercholesterolemic hamsters. *The Journal of nutritional biochemistry*. **2007**;18(2); 105-12
- Yeon J, Lee J, Kim Y. Comparison of phytochemical contents and cytoprotective effects of different rice bran extracts from indica and japonica rice cultivars. *Preventive Nutrition and Food Science*. **2020**;25(4); 432-39
- Zhang L, Zhang L, Zhang M, Pang Y, Li Z, Zhao A, Feng J. Self-emulsifying drug delivery system and the applications in herbal drugs. *Drug Delivery*. **2015**;22(4); 475-86