

Pengembangan Dan Optimasi Formula *Self Mikroemulsi Drug Delivery System* (SMEDDS) Kurkumin Untuk Meningkatkan Bioavaibilitas

Development And Optimization of *Self Microemulsifying Drug Delivery System* (SMEDDS) Curcumin to Increase Bioavaibility

Ilham kuncahyo¹⁾, Pudiastuti RSP²⁾,
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi¹⁾²⁾

ABSTRAK

Kurkumin terbukti memiliki aktivitas sebagai anti-tumor, anti-inflamasi, anti-virus, anti-oksidasi dan anti HIV. Penggunaan kurkumin dalam proses pengobatan jangka panjang memberikan toksisitas yang rendah sehingga secara klinis akan sangat menguntungkan untuk dikembangkan. Kandungan aktif kurkumin yang berasal dari ekstrak tanaman curcuma longa ini mempunyai bioavaibilitas yang sangat rendah. Hal ini berkaitan karena kelarutan kurkumin yang jelek dalam air (11 ng/ml, pH 5,0) sehingga sedikit diserap di saluran pencernaan. Permasalahan ini dapat diatasi dengan membuat sediaan kurkumin dalam bentuk *Self Mikroemulsi Drug Delivery System* (SMEDDS)

Penelitian awal dilakukan skrining terhadap kelarutan kurkumin dengan pembawa berbagai jenis minyak, surfaktan dan kosurfaktan. Hasil skrining dilanjutkan dengan pemilihan formula optimum SMEDDS kurkumin dengan menggunakan metode *Simpelx Lattice Design* (SLD). Tiga variabel akan memberikan 14 formula SMEDDS kurkumin yang masing-masing formula dilakukan pengujian terhadap karakteristiknya sebagai titik kritis meliputi : % transmittan, waktu emulsifikasi dan *drug loading*. Hasil masing-masing pengujian dianalisis datanya dengan *Design Exspert* versi 7 dan dilanjutnya validasi formula optimum dengan uji T dengan taraf kepercayaan 95%.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa skrining awal terhadap kurkumin didapatkan kelarutan yang terbesar pada jenis minyak zaitun, surfaktan Tween 80 dan kosurfaktan PEG 400. Ketiga jenis bahan ini dilakukan optimasi dengan SLD memberikan formula optimum komposisi SMEDDS kurkumin dengan komposisi 0,026 minyak zaitun ; 0,0913 Tween 80 dan 0,061 PEG 400.

Kata kunci: Kurkumin, SMEDDS, Minyak zaitun, Tween 80, PEG 400

ABSTRACT

Curcumin has been shown to have activity as an anti-tumor, anti-inflammatory, anti-viral, anti-oxidizing and anti-HIV. The use of curcumin in a long-term treatment process provides a low toxicity so it is clinically very beneficial to develop. The active ingredient of curcumin derived from curcuma longa plant extract has a very low bioavaibility. This is due to the poor solubility of curcumin in water (11 ng / ml, pH 5.0) so that it is slightly absorbed in the gastrointestinal tract. This problem can be overcome by making the preparation of curcumin in the form of *Self Microemulsion Drug Delivery System* (SMEDDS).

Initial studies were screened for the solubility of curcumin with carriers of various types of oils, surfactants and cosurfactants. The screening results continued with the selection of optimum formula SMEDDS kurkumin using *Simpelx Lattice Design* (SLD) method. Three variables will give 14 SMEDDS curcumin formulas each of which the formula is tested for its characteristics as a critical point include: % transmittance, emulsification time and drug loading. The results of each test were analyzed with Exspert version 7 and continued validation of optimum formula with T test with 95% confidence level.

The results showed that the initial screening of curcumin was found to be the highest solubility in olive oil, Tween 80 surfactant and PEG 400 cosurfactant. The three types of materials were optimized with SLD giving optimum formula of SMEDDS curcumin composition with 0,026 olive oil composition; 0.0913 Tween 80 and 0.061 PEG 400.

Keywords: SMEDDS curcumin, Olive Oil, Tween 80, PEG 400, SLD

PENDAHULUAN

Kurkumin yang diekstrak dari tanaman *curcuma longa* memiliki aktivitas anti-tumor, anti-inflamasi, anti-virus, anti-oksidasi dan anti-HIV serta memiliki toksisitas yang rendah (Araujo dan Leon 2001; Hsu dan Cheng 2007). Namun, kurkumin sedikit diserap di saluran pencernaan karena kelarutan yang rendah dalam air (11 ng / ml, pada pH 5.0) (Tonnesen *et al.* 2002). Hal ini menyebabkan bioavailabilitas kurkumin yang digunakan secara oral sangat rendah (hanya 1% pada tikus) (Pan *et al.* 1999; Yang *et al.* 2007.).

Strategi untuk meningkatkan bioavailabilitas kurkumin telah banyak dilakukan seperti pembuatan kurkumin dalam liposom atau nanopartikel, membentuk kompleks kurkumin-fosfolipid dan sintesis struktur analog dari kurkumin (Marzcylo *et al.* 2007; Anand *et al.* 2008). *Self-microemulsifying system* pengiriman obat (SMEDDS) baru-baru ini telah muncul sebagai salah satu pendekatan yang paling menarik untuk meningkatkan kelarutan, pelepasan dan penyerapan oral untuk obat yang mempunyai kelarutan yang jelek dalam air (Zhang *et al.* 2008). SMEDDS merupakan campuran isotropik minyak, surfaktan dan ko-surfaktan yang mengandung obat yang bersifat hidrofobik ini akan membentuk mikroemulsi secara spontan pada saat berada pada cairan gastrointestinal dengan agitasi ringan setelah pemberian oral. Mikroemulsi yang dihasilkan mempunyai ukuran partikel kurang dari 100 nm dan mampu meningkatkan kelarutan dari obat hidrofobik sehingga meningkatkan

absorpsi di saluran pencernaan (Patel dan Sawant 2007).

METODOLOGI

Alat

Spektrofotometr UV-Vis (UV-1800 Shimadzu, Jepang), alat sonikator (Philips Sonikator PW 1710, Jepang), alat magnetic stirer (Perkin Elmer 6, USA), alat sentrifuse Shimadzu, Jepang, Neraca analitik (Mettler Toledo AL204, USA), filter membran berukuran 0,45 μ m.

Bahan

Kurkumin, propilen glikol, Cremophor EL, minyak kacang, minyak jarak, minyak zaitun, PEG 400, Tween 80, aquades, metanol

Jalannya Penelitian

Jalannya penelitian pembuatan SMEDDS kurkumin :

1. Uji Kelarutan SMEDDS

Kurkumin berlebihan ditambahkan ke dalam masing-masing vial yang berisi 1 ml minyak zaitun, minyak kacang, minyak jarak, Tween 80, cremophor, PEG 400, kemudian dicampur dengan *magnetic stirrer* pada suhu 37 °C selama 24 jam. Campuran suspensi disentrifugasi pada 12000 rpm selama 10 menit. 0,1 ml supernatan diambil dan diencerkan dengan 50% ethanol untuk analisa lebih lanjut. Kelarutan kurkumin di masing-masing pembawa diperoleh dengan mengukur absorbsinya menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 342 nm.

2. Formulasi SMEDDS

SMEDDS disiapkan dengan proporsi minyak, surfaktan dan kosurfaktan yang terpilih dari hasil skrining ditambahkan ke dalam vial 5 ml dan dicampur dengan alat magnetic stirer. Setelah semua

tercampur akan didapatkan campuran isotropik yang jelas dan transparan. Berdasarkan hasil penelitian (Holm *et al.* 2006;. Chen *et al.* 2008;.. Cirri *et al.* 2007), proporsi SMEDDS yang berisi surfaktan, kosurfaktan dan minyak pada kisaran 30-65%, 30-65% dan 5-40%,

3. Optimasi Formula SMEDDS

Simplex Lattice Design (LSD) digunakan untuk mengoptimalkan komposisi SMEDDS (Subramanian *et al.* 2004). Dalam desain ini, tiga faktor dievaluasi dengan mengubah konsentrasi komponen secara bersamaan dan menjaga total konsentrasi konstan. Tujuh formula SMEDDS kurkumin disiapkan, termasuk tiga vertexes (A, B, C), tiga setengah jalan poin antara simpul (AB, BC, AC), dan satu titik pusat (ABC). Konsentrasi surfaktan, kosurfaktan dan minyak terpilih sebagai variabel independen. Kelarutan kurkumin di SMEDDS, transmittan dan waktu emulsifikasi sebagai respon.

Respon tujuh formulasi yang digunakan dimasukkan sebagai model *simplex lattice* (Mao *et al.* 2004; Patel *et al.* 2007), yang dapat memprediksi sifat dari semua kemungkinan formulasi. Grafik sifat ini dalam bentuk kontur plot dibangun oleh *Matlab Software* (Kompany-zareh dan Khoshkam 2008; Casanova *et al.* 2007.). Dengan bantuan *Matlab Software*, persamaan model yang dikembangkan sebagai representasi terbaik dari hubungan antara kelarutan atau ukuran partikel dan diukur karakteristik.

4. Karakterisasi SMEDDS

a. Drug load : Diambil SMEDDS yang mengandung kurkumin setara dengan 4

mg dan dilarutkan dengan 10 ml metanol. Larutan disonikasi selama 10 menit dan disaring.. Absorbansi filtrat diukur pada 342 nm menggunakan spektrofotometer UV-Visible.

b. Waktu emulsifikasi : Diambil 0,1 ml SMEDDS dan dimasukkan ke dalam 10 vial yang berisi 10 mL aquades pada suhu 37°C dan dicampur dengan perlahan menggunakan pengaduk magnet pada 100 rpm. Diamati secara visual kejernihan dan diukur waktu terbentuknya mikroemulsi

c. % Transmittan

Diambil 0,1 ml SMEDDS dimasukkan dalam vial yang berisi 10 ml aquades dan dicampur selama 1 menit menggunakan cyclomixed. Hasil campuran kemudian diukur Transmittannya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 650 nm.

Metode analisis

Data dianalisis dan dilihat kesesuaian dengan persyaratan baku yang berlaku, serta dibandingkan satu sama lainnya. Data kuantitatif hasil optimasi dilakukan verifikasi dan dianalisis secara statistik menggunakan uji T dengan taraf kepercayaan 95%. Pengujian uji T dibantu program SPSS versi 17.0.0

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Skrining Minyak, Surfaktan dan Kosurfaktan

Tahap skrining ini bertujuan untuk mengetahui komposisi SMEDDS kurkumin yang meliputi pemilihan jenis minyak, surfaktan dan kosurfaktan. Penentuan pembawa SMEDDS kurkumin akan berpengaruh terhadap

Tabel 1. Hasil skrining dan kelarutan kurkumin

Minyak	Kelarutan (mg/ml)	Surfaktan –Ko- surfaktan	Kelarutan (mg/ml)
Minyak Kacang	0.137 ± 0.011	Cremophor	1.115 ± 0.142
Minyak Jarak	0.243 ± 0.075	Tween 80	1.322 ± 0.043
Minyak Zaitun	0.385 ± 0.012	PEG 400	1.752 ± 0.251

kemampuan formula SMEDDS kurkumin untuk menghasilkan kriteria SMEDDS yang memenuhi persyaratan. Hasil skrining terhadap kelarutan kurkumin dapat dilihat pada table 1.

Minyak zaitun sebagai fase minyak terpilih yang mampu menghasilkan kelarutan kurkumin paling besar karena dalam minyak zaitun mengandung asam oleat yang cukup tinggi yaitu sekitar oleat 56-85% dan asam oleat ini dapat digunakan sebagai agen pengemulsi serta dapat memperbaiki kelarutan yang rendah dalam air (Ansel *et al.* 2009). Tween 80 sebagai surfaktan terpilih dengan memberikan kelarutan kurkumin paling besar karena memiliki nilai HLB

(*Hydrophilic Lypophilic Balance*) yang tinggi, hal ini akan berpengaruh pada ukuran *droplet* mikroemulsi sehingga mendukung sistem dispersi yang cepat dalam pengadukan ringan pada media cerna.

2. Pembuatan Formula SMEDDS Kurkumin

Penentuan formula untuk membuat SMEDDS kurkumin dilakukan menggunakan aplikasi *Simplex Lattice Design*, dimana terdiri tiga komponen yaitu minyak zaitun, tween 80 dan PEG 400 dengan *order* digunakan model *quadratic* sehingga diperoleh empat belas formula. Hasil formula dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Formula SNEDDS kurkumin berdasarkan *Simplex Lattice Design*

Formula SMEDDS	Komponen SMEDDS		
	Minyak zaitun	Tween 80	PEG 400
1	1	-	-
2	0,5	0,5	-
3	0,5	-	0,5
4	-	1	-
5	-	0,5	0,5
6	-	-	10
7	0,67	0,17	0,17
8	0,17	0,67	0,17
9	0,17	0,17	0,67
10	0,33	0,33	0,33
11	1	-	-
12	-	1	-
13	-	-	1
14	0,5	0,5	-

*Masing-masing komponen SNEDDS dari formula 1-14 diketahui dalam satuan ml. Minyak zaitun sebagai fase minyak, tween 80 sebagai surfaktan dan PEG 400 sebagai kosurfaktan.

3. Karakterisasi SMEDDS Kurkumin

Karakterisasi SMEDDS kurkumin dilakukan dengan menggunakan alat *magnetic stirrer* untuk waktu emulsifikasi dan spektrofotometer UV-Vis untuk penentuan *drug loading* serta persen transmitan.

3.1. Waktu emulsifikasi

Hasil yang diperoleh pada Tabel 3 tersebut yang menunjukkan waktu emulsifikasi paling cepat adalah formula 4 dan 12, keduanya memiliki konsistensi agak jernih dibandingkan formula lain yang cenderung keruh dan ukuran globulnya masih besar. Penampakan visual keduanya juga menunjukkan tidak terjadi pemisahan fase setelah dilakukan proses *mixing* dengan *magnetic stirrer*.

Keseluruhan formula (F1-F14) mampu membentuk mikroemulsi dengan rata-rata waktu yang dibutuhkan kurang dari satu menit.

$$Y = 58,5 (A) + 16,33 (B) + 26,29 (C) + 53,72 (A)(B) + 20,91 (A)(C) + 11,77 (B)(C) - 280,73 (A)(B)(C)$$

- Keterangan :
 Y = Waktu emulsifikasi (detik)
 A = Minyak zaitun
 B = Tween 80
 C = PEG 400

Hasil uji ANOVA model persamaan waktu emulsifikasi menunjukkan model yang nilainya signifikan ($p < 0,05$) yaitu tertera pada komponen campuran antara minyak zaitun dengan tween 80, campuran tersebut menunjukkan pengaruh yang bermakna ($p < 0,05$). Pemilihan model kemungkinan juga kurang tepat menurut data yang dihasilkan. Nilai pada uji ANOVA tertera pada Tabel 4.

Nilai koefisien determinasi (*R-Square*) pada karakterisasi waktu emulsifikasi diperoleh sebesar 0,9559, hasil tersebut menunjukkan besarnya pengaruh waktu emulsifikasi yang mencapai 95,59% dipengaruhi oleh karakterisasi SNEDDS kurkumin yang dioptimasi.

Hasil perhitungan waktu emulsifikasi SNEDDS kurkumin dilakukan pendekatan dengan aplikasi Desain Expert versi 7.1.5 metode Simplex Lattice Design kemudian diperoleh persamaan :

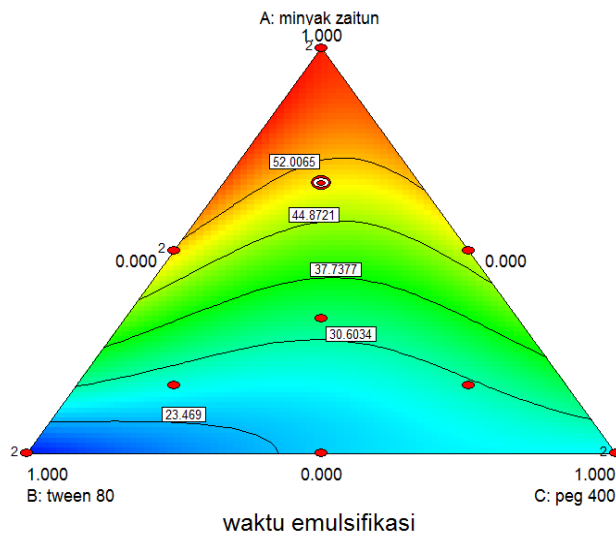
Tabel 3. Hasil perhitungan waktu emulsifikasi menggunakan *stopwatch*

Formula	Waktu emulsifikasi (detik)	Visualisasi SMEDDS
4	45,13	Agak jernih
12	46,42	Agak jernih

Tabel 4. Hasil uji ANOVA pada karakteristik waktu emulsifikasi

<i>R-Square</i>	<i>Adj R-Square</i>	<i>Pred R-Square</i>	<i>Adequate precision</i>
0,9559	0,9181	0,4231	13,460

Contour plot waktu emulsifikasi dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Contour plot waktu emulsifikasi

3.2. Drug Loading

Hasil *drug loading* formula SMEDDS kurkumin yang paling tinggi tertera dalam Tabel 5.

Hasil penentuan *drug loading* menunjukkan bahwa nilai kadar obat yang diperoleh paling tinggi diantara keempat belas formula SMEDDS kurkumin adalah formula 9 yaitu sebesar 29,193 ppm.

Hasil uji ANOVA model persamaan *drug loading* menunjukkan model yang nilainya signifikan ($p < 0,05$)

hal tersebut menunjukkan bahwa terdapat pengaruh yang bermakna ($p < 0,05$) antara komponen yang satu dengan yang lain (minyak zaitun, tween 80 dan PEG 400). Nilai uji ANOVA tertera pada Tabel 6.

Hasil penentuan *drug loading* SMEDDS kurkumin dilakukan pendekatan dengan aplikasi *Desain Expert versi 7.1.5* metode *Simplex Lattice Design* kemudian diperoleh persamaan

$$Y = 3,25 (A) + 21,86 (B) + 28,77 (C)$$

Keterangan :

Y = *Drug loading* (ppm)

B = Tween 80

A = Minyak zaitun

C = PEG 400

Tabel 5. Hasil penentuan *drug loading* dengan blanko metanol p.a

Formula	Serapan	Kadar obat (ppm)
9	0,684	29,193 0,004

Tabel 6. Hasil uji ANOVA pada karakteristik penentuan *drug loading*

R-Square	Adj R-Square	Pred R-Square	Adequate precision
0,7195	0,6685	0,5907	9,771

$$Y = 3,25 (A) + 21,86 (B) + 28,77 (C)$$

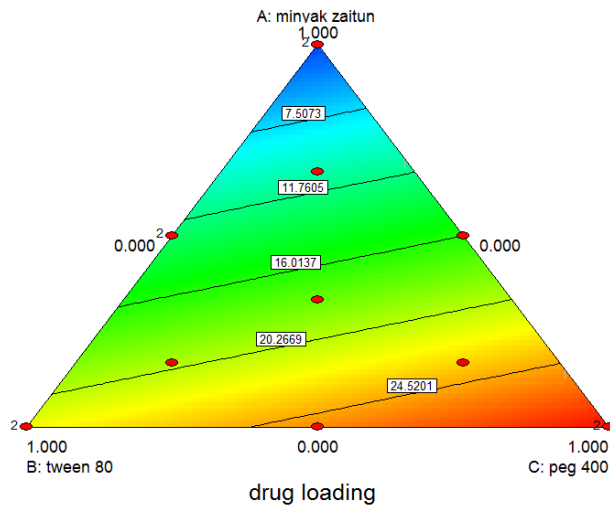
Keterangan :

Y = Drug loading (ppm)

A = Minyak zaitun

B = Tween 80

C = PEG 400



Gambar 2. Contour plot penentuan drug loading

Contour plot penentuan drug loading dapat dilihat pada Gambar 2. Hasilnya menandakan bahwa terdapat interaksi antara komponen SMEDDS yang satu dengan lainnya, hal tersebut ditunjukkan dengan adanya gradasi warna pada contour plotnya. Hasil contour plot tersebut menunjukkan bahwa warna merah adalah batas dari nilai yang paling tinggi, sedangkan warna biru tua merupakan batas paling rendah, apabila drug loading semakin besar, maka pergerakan contour plot semakin mendekati warna merah yaitu pada PEG 400, begitupun sebaliknya, jika drug loading semakin kecil nilainya maka contour plot tidak akan terjadi perbedaan warna

3.3. Persen Transmitan

Hasil pemeriksaan persen transmitan dapat dilihat pada Tabel 7.

Hasil ini menunjukkan bahwa sediaan SMEDDS yang dibuat memiliki karakteristik agak jernih sehingga ukuran partikel tersebut tergolong mikroemulsi.

Hasil uji ANOVA persen transmitan menunjukkan model yang nilainya signifikan ($p < 0,05$), hal tersebut menunjukkan bahwa terdapat pengaruh yang bermakna ($p < 0,05$) antara komponen yang satu dengan yang lain (minyak zaitun, tween 80 dan PEG 400). Nilai pada uji ANOVA tertera pada Tabel 8.

Tabel 7. Hasil penentuan persen transmitan

Formula	Panjang gelombang (nm)	Transmitan (%)
11	650	77,35

Tabel 8. Hasil uji ANOVA pada karakteristik penentuan % Transmitan

<i>R-Square</i>	<i>Adj R-Square</i>	<i>Pred R-Square</i>	<i>Adequate precision</i>
0,9576	0,9213	0,6614	13,634

$$Y = 72,85 (A) + 59,23 (B) + 61,44 (C) - 217,76 (A)(B) + 1,19 (A)(C) - 3,03 (B)(C)$$

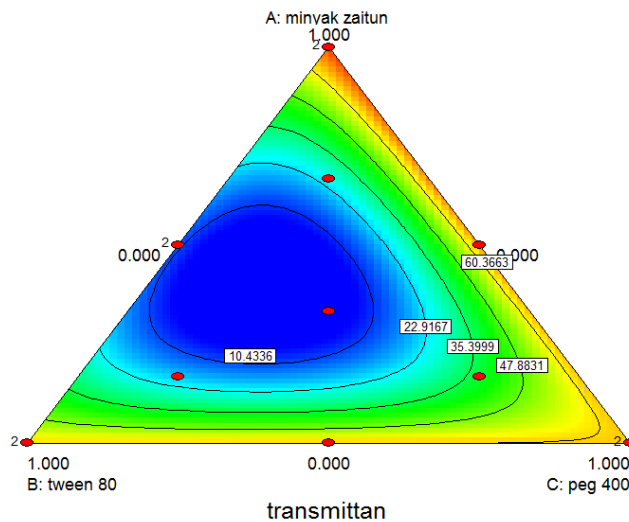
Keterangan :

Y = Persen transmitan (%)

B = Tween 80

A = Minyak zaitun

C = PEG 400



Gambar 3. Contour plot persen transmitan

Hasil penentuan *drug loading* SMEDDS kurkumin dilakukan pendekatan dengan aplikasi *Design Expert versi 7.1.5* metode *Simplex Lattice Design* kemudian diperoleh persamaan diatas. *Contour plot* persen transmitan dapat dilihat pada Gambar 3. Hasilnya menandakan bahwa terdapat interaksi antara komponen SMEDDS yang satu dengan lainnya, hal tersebut ditunjukkan dengan adanya gradasi warna pada *contour plot*nya. Hasil *contour plot* tersebut menunjukkan bahwa warna merah adalah batas dari nilai yang paling tinggi, sedangkan warna biru tua merupakan batas paling rendah, apabila persen transmitan semakin besar, maka pergerakan *contour plot* semakin keatas

mendekati warna merah, begitupun sebaliknya, jika persen transmitan semakin kecil maka *contour plot* tidak akan terjadi perbedaan warna.

4. Penentuan Formula Optimum SMEDDS Kurkumin

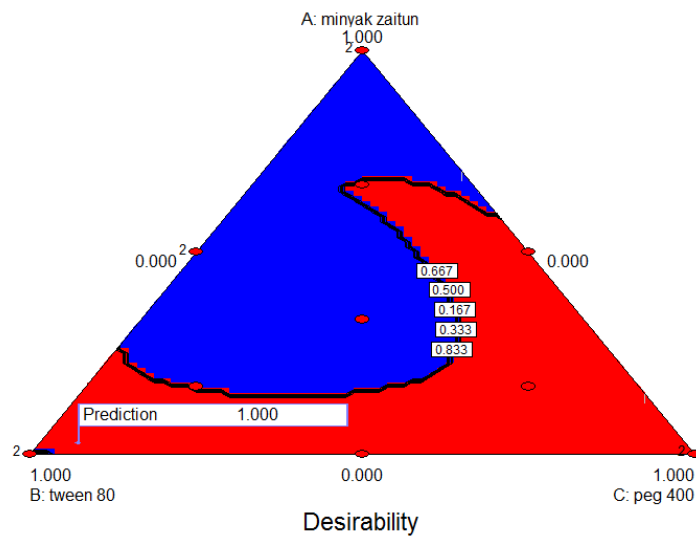
Formula optimum SMEDDS kurkumin ditentukan berdasarkan hasil uji karakterisasi dari waktu emulsifikasi, penentuan *drug loading*, dan persen transmitan, kemudian dilakukan studi optimasi menggunakan *Simplex Lattice Design* pada program *Design Expert 7.1.5*. Hasil penentuan formula optimum menggunakan bobot dan *goal* dari uji karakterisasi SMEDDS seperti yang tercantum pada Tabel 9.

Tabel 9. Nilai dan bobot uji karakteristik yang optimum SMEDDS kurkumin

Uji karakterisasi	Bobot	Lower limit	Upper limit	Goal
Waktu emulsifikasi	+++++	17	50	In range
Drug loading	+++	3	29	In range
Persen transmitan	++++	20	100	In range

Nilai yang maksimum pada *desirability* menandakan bahwa pemilihan *goal* pada ketiga uji

karakterisasi sudah tepat. Hasil dari optimasi dapat dilihat pada Tabel 9.



Gambar 14. Contour plot desirability formula optimum

Tabel 10. Prediksi formula optimum menggunakan Simplex Lattice Design

Komponen SMEDDS	Formula optimum	Karakterisasi SMEDDS		
		Waktu emulsifikasi	Drug loading	Persen transmitan
Minyak zaitun	0,026			
Tween 80	0,913	20,8 detik	21,27 ppm	49,12%
PEG 400	0,061			

5. Verifikasi Formula Optimum SMEDDS Kurkumin

Hasil verifikasi formula optimum SMEDDS kurkumin pada Tabel 10.

Tabel 11. Hasil uji karakterisasi SMEDDS kurkumin sesuai formula optimum

Karakterisasi SMEDDS	Prediksi SLD	Hasil penelitian
Waktu emulsifikasi (detik)	20,8	20,6 0,47*
Drug loading(ppm)	21,27	26,52 0,9*
Persen transmitan (%)	49,12	47,86 0,47*

* : tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$), ** : terdapat perbedaan bermakna

Hasil analisa tersebut menunjukkan bahwa formula optimum valid dan telah terverifikasi.

KESIMPULAN

Hasil dari penelitian dapat disimpulkan sebagai berikut :

1. Hasil uji skrining terhadap kelarutan kurkumin menunjukkan bahwa kelarutan kurkumin paling banyak didapatkan pada minyak zaitun, tween 80 sebagai surfaktan dan PEG 400 sebagai kosurfaktan.
2. Optimasi terhadap formula SMEDDS kurkumin dengan metode *Simplex Lattice Design* didapatkan formula optimum SMEDDS kurkumin pada konsentrasi minyak zaitun sebesar 0,026 ml; tween 80 sebesar 0,913 ml dan PEG 400 sebesar 0,061 ml.
3. Hasil verifikasi terhadap titik kritis formula optimum SMEDDS yang meliputi uji transmitan waktu emulsifikasi dan *drug load* memberikan hasil karakteristik yang tidak berbeda bermakna antara hasil prediksi formula optimum dengan hasil percobaan

Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk pengembangan formula sediaan padat SMEDDS kurkumin dan dilakukan uji in vivo

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih penulis sampaikan kepada Yayasan Pendidikan Universitas Setia Budi Surakarta atas bantuan yang diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini. Semoga penelitian internal ini memberikan wawasan keilmuan dalam

mengembangkan visi misi yayasan Universitas Setia Budi Surakarta

DAFTAR PUSTAKA

- Araujo, C.C., Leon, L.L., 2001. Biological activities of *Curcuma longa* L. Mem. Inst.Oswaldo Cruz. 96, 723–728.
- Borhade, V., Nair, H., Hegde, D., 2008. Design and evaluation of self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) of tacrolimus. AAPS PharmSciTech 9, 13–21.
- Casanova, R., Srikanth, R., Baer, A., Laurienti, P.J., Burdette, J.H., Hayasaka, S., Flowers, L., Wood, F., Maldjian, J.A., 2007. Biological parametric mapping: a statistical toolbox for multimodality brain image analysis. Neuroimage 34, 137–143.
- Chen, Y., Li, G., Wu, X.G., Chen, Z.Y., Hang, G.J., Qin, B., Chen, S., Wang, R.H., 2008. Self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) of vinpocetine: formulation development and in vivo assessment. Biol. Pharm. Bull. 31, 118–125.
- Holm, R., Jensen, I.H.M., Sonnergaard, J., 2006. Optimization of self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS) using a D-optimal design and the desirability function.

- Drug Dev. Ind. Pharm. 32, 1025–1032.
- Subramanian, N., Ray, S., Ghosal, S.K., Bhadra, R., Moulik, S.P., 2004. Formula- tion design of self-microemulsifying drug delivery systems for improved oral bioavailability of celecoxib. Biol. Pharm. Bull. 27, 1993–1999.
- Tonnesen, H.H., Masson, M., Loftsson, T., 2002. Studies of curcumin and curcuminoids. XXVII. Cyclodextrin complexation: solubility, chemical and photochemical stability. Int. J. Pharm. 244, 127–135.
- Wang, D.K., Shi, Z.H., Liu, L., Wang, X.Y., Zhang, C.X., Zhao, P., 2006. Development of self-microemulsifying drug delivery systems for oral bioavailability enhance- ment of alpha-Asarone in beagle dogs. PDA J. Pharm. Sci. Technol. 343–349.
- Yang, K.Y., Lin, L.C., Tseng, T.Y., Wang, S.C., Tsai, T.H., 2007. Oral bioavailability of curcumin in rat and the herbal analysis from *Curcuma longa* by LC–MS/MS. J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. 853, 183–189.
- Zeng, Y., Qiu, F., Liu, Y., Qu, G., Yao, X., 2007. Isolation and identification of phase 1 metabolites of demethoxycurcumin in rats. Drug Metab. Dispos. 35, 1564–1573.
- Zhang, P., Liu, Y., Feng, N., Xu, J., 2008. Preparation and evaluation of self-microemulsifying drug delivery system of oridonin. Int. J. Pharm. 355, 269–276.