

Kajian Jenis Bahan Penstabil dan Metode Pembuatan pada Pengembangan Sediaan Nanosuspensi untuk Penghantaran Agen Sitotoksik

Retno Asri Hanayuki, Sani Ega Priani, Sri Peni Fitrianingsih

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung Bandung, Indonesia

Email: rahanayuki@gmail.com, egapriani@gmail.com, spfitrianingsih@gmail.com

ABSTRACT: Cancer is a disease that originates from the body's tissue cells which is characterized by rapid cell division. One form of nanoparticle delivery that is widely used for cancer treatment with the aim of increasing the bioavailability of higher drugs is nanosuspension. The success of the development of nanosuspension preparations is influenced by two things, namely the type of stabilizer and the method of manufacture. This study aims to determine the effect of the type of stabilizer and the method of manufacture in the development of nanosuspension preparations on the activity of cytotoxic agents. This research was conducted using a Systematic Literature Review (SLR) based on inclusion and exclusion criteria. The results of the study found 11 active compounds that have been developed into nanosuspension preparations including deacety mycoepoxydiene, celastrol, annonaceous acetogenins, curcumin, oridonin, hydroxy-genkwanin, genkwanin, ceramide and docetaxel, dilsufiram, and PIK-75. Stabilizers that can be used for the development of nanosuspension preparations are polymers or surfactants, namely lecithin, poloxamer-188, HPMC, PVP, sodium deoxycholate (SDC), TPGs (D- α -Tocopheryl polyethylene glycol succinate 1000), and hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HP- β -CD), where this type of stabilizer is able to stabilize nanosuspension by steric, electrostatic, and electrosteric stabilization and nanosuspension preparations can be developed using top-down or bottom-up methods.

Keywords: Systematic Literature Review (SLR), nanosuspension, cancer

ABSTRAK: Kanker merupakan penyakit yang berasal dari sel-sel jaringan tubuh yang ditandai dengan pembelahan sel yang cepat. Salah satu bentuk penghantaran nanopartikel yang banyak digunakan untuk pengobatan kanker dengan tujuan untuk meningkatkan bioavailabilitas obat yang lebih tinggi adalah nanosuspensi. Keberhasilan pengembangan sediaan nanosuspensi dipengaruhi oleh dua hal yaitu jenis bahan penstabil dan metode pembuatannya. Kajian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh jenis bahan penstabil dan metode pembuatan dalam pengembangan sediaan nanosuspensi terhadap aktivitas agen sitotoksik. Penelitian ini dilakukan secara Systematic Literature Review (SLR) dengan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Hasil kajian mendapatkan 11 senyawa aktif yang telah dikembangkan menjadi sediaan nanosuspensi diantaranya adalah deacety mycoepoxydiene, celastrol, annonaceous acetogenins, curcumin, oridonin, hidroksi-genkwanin, genkwanin, ceramide dan docetaxel, dilsufiram, dan PIK-75. Bahan penstabil yang dapat digunakan untuk pengembangan sediaan nanosuspensi yaitu seperti golongan polimer atau surfaktan yaitu lesitin, poloksamer-188, HPMC, PVP, sodium deoxycholate (SDC), TPGs (D- α -Tocopheryl polyethylene glycol succinate 1000), dan hidroksipropil-beta-siklodekstrin (HP- β -CD), dimana jenis bahan penstabil tersebut mampu menstabilkan nanosuspensi secara stabilisasi sterik, elektrostatis, dan elektrosterik serta sediaan nanosuspensi dapat dikembangkan dengan menggunakan metode top-down atau bottom-up.

Kata Kunci: Systematic Literature Review (SLR), nanosuspensi, cancer

1 PENDAHULUAN

Pada tahun 2018 Indonesia memiliki prevalensi pengidap penyakit kanker sebanyak 348.809 kasus dengan urutan tertinggi yaitu kanker payudara sebanyak 16,7%, kanker serviks sebanyak 9,3% dan kanker paru 8,6% (World Health Organization, 2020). Kanker merupakan penyakit yang berasal dari sel-sel di jaringan tubuh yang ditandai oleh pembelahan sel yang abnormal dengan pembelahan sel yang cepat dan tidak terkendali (Prastiwi, 2012).

Salah satu bentuk penghantaran nanopartikel yang banyak digunakan untuk pengobatan kanker

dengan tujuan untuk meningkatkan bioavailabilitas obat yang lebih tinggi adalah nanosuspensi. Nanosuspensi merupakan dispersi submikron koloidal dari partikel obat dengan ukuran nano dan tidak mengandung bahan pembawa kecuali bahan yang berfungsi sebagai penstabil seperti surfaktan, polimer, atau kombinasi keduanya (Prastiwi, 2012).

Keberhasilan dari pengembangan sediaan nanosuspensi dapat dipengaruhi oleh jenis bahan penstabil serta metode pembuatan yang digunakan. Bahan penstabil yang dapat digunakan untuk formulasi nanosuspensi adalah surfaktan, polimer, atau kombinasi keduanya. Surfaktan dan polimer

diketahui mampu menstabilkan nanosuspensi secara stabilisasi sterik, elektrostatis dan elektrosterik (Bilgili, Li and Afolabi, 2016).

Pengaruh lain dari pembuatan nanosuspensi adalah metode yang digunakannya. Secara umum terdapat dua metode dalam pembuatan sediaan nanosuspensi yaitu metode *top-down* dan metode *bottom-up* (Mahesh et al, 2014).

Berdasarkan latar belakang di atas maka dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut yakni bagaimana pengaruh jenis bahan penstabil dan metode pembuatan yang digunakan pada pengembangan sediaan nanosuspensi untuk penghantaran agen sitotoksik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh jenis bahan penstabil dan metode pembuatan yang digunakan dalam pengembangan sediaan nanosuspensi yang dilakukan secara *Systematic Literature Review* (SLR). Manfaat penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai pengembangan sediaan nanosuspensi yang dapat digunakan sebagai agen sitotoksik.

2 METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian dilakukan secara *Systematic Literature Review* (SLR) dengan mengidentifikasi, menganalisis, serta menginterpretasikan seluruh hasil temuan ke dalam penelitian. Studi literatur ini dilakukan dalam beberapa tahapan penelitian diantaranya adalah perancangan (*planning*), pencarian dan pengambilan (*searching and retrieval*), seleksi artikel (*filtering and sorting*), penentuan artikel (*final inclusion*), mengekstrak data (*data extraction and syntesis*), serta pelaporan hasil review (*reporting*).

Tahap perancangan dilakukan dengan merumuskan *research questions* (RQ) yang diungkapkan dalam rumusan masalah yang kemudian akan dipecahkan pada penelitian ini seperti yang sudah disebutkan penelitian ini dirancang untuk mengetahui pengaruh sediaan nanosuspensi terhadap aktivitas agen sitotoksik secara *in vitro* atau *in vivo*, serta mencari jenis penstabil dan metode terbaik dalam pembuatan nanosuspensi.

Pada bagian ini juga dirancang kriteria inklusi dan eksklusi untuk digunakan dalam sortasi artikel. Selanjutnya adalah proses pencarian dan pengambilan (*searching and retrieval*) yang dilakukan pada laman *Science Direct* (*Elsevier*),

Taylor and Francis, *Springer*, *PubMed*, *Research Gate*, dan *Google Scholar* dengan menggunakan berbagai *keyword* seperti *nanosuspension*, *cancer*, *nanosuspension for cancer*. Setelah mendapatkan artikel yang berkaitan dengan topic penelitian kemudian dilakukan sortasi atau seleksi artikel sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi.

Selanjutnya dilakukan ekstraksi data dari artikel yang sudah terpilih ditahap sebelumnya dan dilanjutkan dengan pelaporan hasil studi literatur sehingga mendapatkan kesimpulan tentang pengaruh jenis bahan penstabil dan metode pembuatan pengembangan sediaan nanosuspensi untuk penghantaran agen sitotoksik.

3 HASIL DAN PEMBAHASAN

Berikut merupakan artikel hasil studi literatur tentang sediaan nanosuspensi yang digunakan dalam pengobatan kanker terhadap beberapa jenis sel kanker yang disajikan pada **Tabel 1**.

No	Zat Aktif	Metode	Penstabil	Karakteristik	Pustaka
1	Deacety Mycoepoxydiene (DM) (<i>phomopsis</i> sp)	(<i>Top-Down</i>) High Pressure Homogenization	Kombinasi Lesitin + Poloksamer-188 + HPMC + PVP	Ukuran partikel : 515 ± 18 nm Zeta potensial: -23,1 ± 3,5 mV PDI: 0,12 ± 0,03	(Wang, et al., 2011)
2	Celastrol (CSL)	(<i>Bottom-Up</i>) Presipitasi	Poloksamer-188	Ukuran partikel : 147,9 nm Zeta potensial: -19,2 mV PDI: 0,12	(T. Huang et al., 2020)
3	Annonaceous acetogenins (ACGs)	(<i>Bottom-Up</i>) Presipitasi	HP-β-CD + Soybean lecithin	Ukuran partikel : 144,4 ± 0,3 nm Zeta potensial: -22,9 ± 1,5 mV PDI : 0,08	(Hong, et al., 2016)
4	Curcumin (curcuma longa)	(<i>Top-Down</i>) High Pressure Homogenization	Kombinasi Soya lecithin + SDC (sodium deoxycholate)	Ukuran partikel : 250,6 nm Zeta potensial: -27,92 ± 2,47 mV	(Gao, et al., 2011)
5	Curcumin	(<i>Bottom-Up</i>) Presipitasi	PVP	Ukuran Partikel : 190,33 nm Zeta potensial: -9,27 mV PDI: 0,22	(Bi, et al., 2016)

Tabel 1. Jurnal hasil studi literatur mengenai nanosuspensi untuk aktivitas antikanker

panjang terhadap pengujian serta menghasilkan bioavailabilitas yang lebih baik (Li *et al.*, 2020).

Poloksamer-188 dikembangkan pada pembuatan nanosuspensi DM, nanosuspensi celastrol (CSL), nanosuspensi oridonin, dan nanosuspensi PIK-75, poloksamer-188 ini merupakan penstabil *non-ionic co-polymer* yang mempunyai bagian hidrofobik dan hidrofilik. Bagian hidrofobik dan hidrofilik ini lah yang dapat mengendalikan adanya pertumbuhan kristal pada nanosuspensi dengan menghasilkan efek stabilisasi sterik (Ahire *et al.*, 2018).

HPMC merupakan salah satu penstabil jenis polimer yang digunakan pada pengembangan nanosuspensi deacety mycoepoxydiene (DM), dan nanosuspensi oridonin yang dapat menstabilkan nanosuspensi dengan memberikan efek stabilisasi sterik karena gugus hidrofobik yang teradsorpsi ke permukaan nanosuspensi untuk mencegah partikel yang satu kontak dengan partikel lainnya (Ibrahim, Elosaily and Shazly, 2018).

Polivinilpirolidon (PVP) dikembangkan pada pembuatan nanosuspensi DM, dan nanosuspensi kurkumin. Telah diketahui bahwa PVP merupakan polimer hidrofilik yang efektif dalam menstabilkan nanosuspensi dengan mekanisme dalam mengadsorpsi ke dalam permukaan partikel yang juga memberikan efek stabilisasi sterik (Bi *et al.*, 2016).

Sodium deoxycholate (SDC) telah dikembangkan pada nanosuspensi kurkumin dimana SDC ini merupakan surfaktan anionik yang juga digunakan sebagai penstabil nanosuspensi dengan mekanisme stabilisasi elektrostatis antara nanopartikel yang terdispersi (Ibrahim *et al.*, 2018). Penstabil ini memiliki sifat dispersi yang baik karena termasuk ke dalam jenis surfaktan anionik sehingga molekul dapat berdifusi dengan cepat ke permukaan partikel dan menstabilkan nanosuspensi dengan memodifikasi permukaan.

TPGs (D- α -Tocopheryl polyethylene glycol succinate 1000) telah dikembangkan pada pembuatan nanosuspensi HGK dan nanosuspensi genkwanin. Penstabil ini merupakan jenis penstabil non-ionik surfaktan yang memberikan efek stabilisasi sterik. Penelitian menunjukkan bahwa TPGs ini dapat meningkatkan internalisasi seluler dan permeasi nanopartikel dari obat melalui penghalang biologis.

Penstabil selanjutnya yang digunakan merupakan kombinasi antara hidroksipropil-beta-

6	Oridonin	(Top-Down) High Pressure Homogenization	Kombinasi poloxamer-188 + lecithin + HPMC	Ukuran partikel : 103 nm PDI: 0,254	(Feng, et al., 2011)
7	Hidroksi genkwanin (HGK)	(Bottom-Up) Presipitasi	TPGs (D- α -Tocopheryl polyethylene glycol succinate 1000)	Ukuran partikel : $261,1 \pm 4,8$ nm PDI: $0,12 \pm 0,01$ Zeta Potensial : $-27,5 \pm 1,5$	(Ao, et al., 2020)
8	Genkwanin (GKA)	(Bottom-Up) Presipitasi	TPGs (D- α -Tocopheryl polyethylene glycol succinate 1000)	Ukuran partikel : $193,1 \pm 4,4$ nm Zeta Potensial : $-16,2 \pm 0,1$ PDI: $0,16 \pm 0,07$	(Li et al., 2017)
9	Ceramide + Docetaxel	(Top-Down) High Pressure Homogenization	Kombinasi Soya lecithin + Gliserol	Ukuran partikel : $108 \pm 3,8$ nm Zeta Potensial : $-23,25 \pm 4,17$ mV PDI: $0,227 \pm 0,086$	(Tianqi, et al., 2017)
10	Disulfiram (DSF)	(Bottom-Up) Presipitasi	Soybean lecithin (SPC)	Ukuran Partikel : 155 nm	(Li et al., 2020)
11	PIK-75	(Top-Down) High Pressure Homogenization	kombinasi Poloxamer 188 + SBL-PC (soybean lecithin-phosphatidylcholine)	Ukuran Partikel : 161 ± 40 nm Zeta potensial: $-34 \pm 1,4$ mV PDI: $0,2 \pm 0,1$	(Talekar et al., 2013)

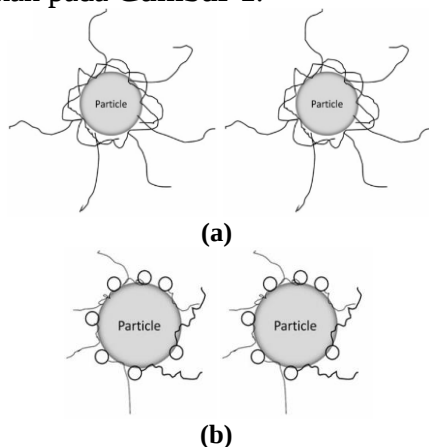
(Wang et al., 2011) Jenis penstabil pada sistem pengembangan nanosuspensi sebagai penghantaran agen sitotoksik

Keberhasilan penghantaran obat dengan sistem nanosuspensi salah satunya dapat dipengaruhi oleh jenis bahan penstabil yang digunakan. Terdapat beberapa jenis bahan penstabil yang dipilih dalam pembuatan nanosuspensi yang disajikan pada **Tabel 1**.

Lesitin merupakan bahan penstabil yang dikembangkan pada penelitian nanosuspensi DM, nanosuspensi ACGs, nanosuspensi kurkumin, nanosuspensi oridonin, nanosuspensi CE+DTX, nanosuspensi disulfiram, dan nanosuspensi PIK-75. Lesitin ini merupakan jenis penstabil berbasis asam amino yang sering digunakan pada nanosuspensi dengan mekanisme stabilisasi di permukaan (Jacob *et al.*, 2020). Lesitin akan membentuk lapisan pada permukaan nanopartikel dan akan memberikan efek penghalang sterik antara nanopartikel dengan media dispersi sehingga akan mencegah terjadinya agregasi dan dapat meningkatkan stabilitasnya (Sajeev Kumar *et al.*, 2014). Lesitin ini merupakan campuran fosfolipid yang digunakan sebagai sistem pengiriman obat dalam skala nano dengan strukturnya yang amfifilik. Penelitian menunjukkan bahwa Lesitin juga mampu dalam meningkatkan permeabilitas membran usus dan dapat menunjukkan bioadhesi pada saluran gastrointestinal (GI) sehingga bioadhesi partikel yang berukuran kecil dapat memberikan efek yang

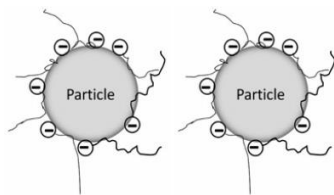
siklodekstrin (HP- β -CD) dengan lesitin kedelai yang digunakan pada pembuatan nanosuspensi isolat *Annonaceous acetogenins* (ACGs). Stabilisator HP- β -CD tersebut merupakan polimer ampifilik dimana siklodekstrin (CD) ini memiliki permukaan luar yang hidrofilik dan rongga dalam yang hidrofobik. Interaksi antara penstabil HP- β -CD yang dikombinasikan dengan lesitin kedelai ini akan membentuk kompleks ampifilik sehingga menjadi penstabil yang efisien (Hong *et al.*, 2016).

Maka dapat disimpulkan bahwa jenis bahan penstabil tersebut mampu menstabilkan nanosuspensi dengan berbagai mekanisme yaitu stabilisasi sterik, elektrostatis, dan elektrosterik. Stabilisasi sterik merupakan stabilisasi yang umumnya terjadi pada polimer dan non-ionik surfaktan, stabilisasi ini terjadi ketika penstabil memberikan hambatan ruang karena teradsorpsi pada permukaan partikel sehingga dapat mencegah kontak antara partikel padatnya. Skema ditunjukkan pada **Gambar 1**.



Gambar 1. Skema mekanisme stabilisasi sterik, (a) Non-ionik polimer (b) Non-ionik surfaktan (Bilgili *et al.*, 2016).

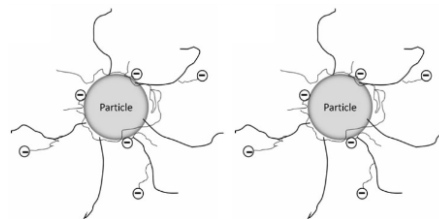
Stabilisasi elektrostatis merupakan stabilisasi yang terjadi ketika penstabil yang berupa surfaktan anionik memberikan muatan pada permukaan partikel obat sehingga terjadinya gaya tolak-menolak antar partikelnya. Skema disajikan pada **Gambar 2**.



Gambar 2. Skema mekanisme stabilisasi elektrostatis pada anionik surfaktan (Bilgili *et al.*, 2016).

Sedangkan stabilisasi elektrosterik merupakan stabilisasi yang terjadi karena kombinasi antara polimer dengan surfaktan dimana polimer yang

teradsorpsi di permukaan dan surfaktan memberikan muatan pada permukaan partikel maka mekanisme sterik dan elektrostatis bekerja secara bersamaan. Ilustrasi disajikan pada **Gambar 3**.



Gambar 3. Skema mekanisme stabilisasi elektrosterik (Bilgili *et al.*, 2016).

Jenis metode pembuatan pada sistem pengembangan nanosuspensi sebagai penghantaran agen sitotoksik

Faktor lain yang mempengaruhi keberhasilan nanosuspensi adalah metode pembuatan yang digunakan. Terdapat beberapa metode yang dipilih dalam pembuatan nanosuspensi yang disajikan pada **Tabel 1**.

Metode *top-down* dengan menggunakan *high pressure homogenization* digunakan pada pembuatan nanosuspensi pada berbagai isolat. *High pressure homogenization* (HPH) atau homogenisasi bertekanan tinggi ini memiliki kelebihan diantaranya adalah HPH merupakan teknik pembuatan nanosuspensi yang sederhana, dapat digunakan pada formulasi yang sangat encer atau sangat pekat (Patel *et al.*, 2011). Mekanismenya HPH ini yaitu bahan aktif/obat dan penstabil berada di bawah tekanan melalui katup yang berukuran nano. Homogenisasi tekanan tinggi ini dibuat dengan menambahkan larutan penstabil ke bahan obat secara cepat yang diikuti dengan homogenizer bertekanan tinggi yang akan berada dibawah tekanan uap air, selanjutnya gelembung uap akan terbentuk dan partikel akan melewati celah homogenisasi dan gelembung uap akan meledak dengan kekuatan tinggi sehingga akan mengurangi ukuran partikel (Zhou *et al.*, 2018).

Metode pembuatan nanosuspensi selanjutnya adalah metode *bottom-up* dengan teknik presipitasi. Penggunaan metode *bottom-up* teknik presipitasi ini diawali dengan obat yang terlarut dalam pelarut organik atau disebut juga dengan tingkat molekuler obat yang selanjutnya dilakukan pengaturan nukleasi dengan berbagai cara seperti penguapan pelarut, menggunakan gelombang ultrasonik, menggunakan cairan superkritis dan lainnya (Mahesh *et al.*, 2014).

dalam jangka waktu yang panjang (Gao *et al.*, 2008).

Maka dapat disimpulkan bahwa terdapat beberapa metode yang dapat diaplikasikan untuk mengembangkan sediaan nanosuspensi untuk agen sitotoksik yakni metode *top-down* (*high pressure homogenization*) dan *bottom-up* (presipitasi). Menurut pustaka pemilihan metode dapat tergantung pada karakteristik zat aktifnya. Untuk zat aktif yang bersifat lipofilik lebih banyak dipilih menggunakan metode *bottom-up* karena metode ini mempermudah proses pencampurannya (Purkayastha *et al.*, 2019). Pada metode *top-down* juga dapat digunakan dengan metode terbanyak menggunakan *high pressure homogenization* karena menggunakan energi tinggi sehingga mampu menurunkan ukuran partikel pada campuran konsentrat (Patel *et al.*, 2011). Namun pada akhirnya untuk menentukan metode yang tepat untuk menghasilkan sediaan nanosuspensi yang baik perlu dilakukan optimasi.

Beberapa jenis bahan penstabil dan metode pembuatan yang dapat digunakan dalam pengembangan sediaan nanosuspensi mampu menghasilkan nanosuspensi yang baik dengan karakteristik yang memenuhi rentang persyaratan sehingga berpengaruh untuk penghantaran agen sitotoksik. Nilai ukuran partikel yang dihasilkan pada pengembangan nanosuspensi berdasarkan **Tabel 1** berada pada rentang 100-550 nm, hal tersebut sesuai dengan persyaratan ukuran partikel nanosuspensi yakni berkisar antara 10-1000 nm (Liu *et al.*, 2013). Ukuran partikel nanosuspensi akan berpengaruh untuk penghantaran agen sitotoksik karena memiliki ukuran yang kecil sehingga obat dapat berdifusi melalui pori-pori sel tumor yang umumnya berkisar antara 300-700 nm (Wang, Ma, *et al.*, 2013). Sediaan nanosuspensi pada artikel tersebut juga memenuhi rentang indeks polidispersitas. Nilai indeks polidispersitas merupakan nilai yang ditujukan untuk memastikan partikel tersebar homogen. Berdasarkan daftar artikel pada **Tabel 1** terlihat bahwa nilai polidispersitas berada pada rentang 0,07–0,25. Nilai indeks polidispersitas tersebut telah memenuhi rentang yang dapat diterima umumnya adalah 0 (partikel monodispersi) yang menunjukkan distribusi ukuran yang sempit sampai dengan 0,5 yang menunjukkan distribusi ukuran partikel yang luas. Nilai ini menunjukkan kestabilan fisik dari nanosuspensi, makin kecil nilai indeks polidispersitasnya maka sistem nanosuspensi yang terbentuk akan bersifat stabil

Pengukuran potensial zeta dilakukan untuk melihat kestabilan nanosuspensi. Nilai potensial zeta ini dapat didefinisikan sebagai perbedaan potensial antara lapisan pada partikel dan media dispersinya dengan mengukur muatan listrik di permukaan yang memengaruhi kestabilan dari nanosuspensi (Oktay *et al.*, 2020). Untuk mendapatkan sediaan nanosuspensi yang stabil, nilai rentang persyaratan zeta potensial minimum ± 30 untuk sistem nanosuspensi yang distabilkan secara elektrostatis, dan minimum ± 20 mV untuk sistem nanosuspensi yang distabilkan secara sterik dan elektrosterik (Mahesh *et al.*, 2014). Berdasarkan artikel pada **Tabel 1** tersebut nilai zeta potensial pada nanosuspensi sebagian besar telah memenuhi persyaratan. Namun, pada pengembangan sediaan nanosuspensi celastrol, nanosuspensi curcumin, dan nanosuspensi genkwanin (**Tabel 1** poin 2, 5, dan 8) tidak memenuhi rentang syarat pada nilai zeta potensial nanosuspensi. Namun, pengukuran zeta potensial untuk kestabilan nanosuspensi bukan merupakan hal yang mutlak. Karenanya diperlukan pengujian lebih lanjut untuk memastikan kestabilan nanosuspensi (Kathe *et al.*, 2014).

4 KESIMPULAN

Bahan penstabil yang dapat digunakan untuk pengembangan sediaan nanosuspensi sebagai agen sitotoksik seperti golongan polimer atau surfaktan yaitu lesitin, poloksamer-188, HPMC, PVP, sodium deoxycholate (SDC), TPGs (D- α -Tocopheryl polyethylene glycol succinate 1000), dan hidroksipropil-beta-siklodekstrin (HP- β -CD). Jenis bahan penstabil tersebut mampu menstabilkan nanosuspensi dengan berbagai mekanisme stabilisasi yang berbeda yaitu stabilisasi sterik, stabilisasi elektrostatis, dan stabilisasi elektrosterik

Metode pembuatan yang bisa digunakan dalam pengembangan sediaan nanosuspensi adalah metode *top-down* dengan menggunakan *high pressure homogenization* dan *bottom-up* dengan menggunakan teknik presipitasi. Namun pada akhirnya untuk menentukan jenis penstabil dan metode yang tepat untuk menghasilkan sediaan nanosuspensi yang baik perlu dilakukan optimasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Aher, S. S., Malsane, S. T. and Saudagar, R. B. (2017) 'NANOSUSPENSION: AN OVERVIEW', *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, 9(3), pp. 19–23.
- Ahire, E. *et al.* (2018) 'Parenteral nanosuspensions: a brief review from solubility enhancement to more novel and specific applications', *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 8(5), pp. 733–755.
- Ao, H. *et al.* (2020) 'Preparation of hydroxy genkwanin nanosuspensions and their enhanced antitumor efficacy against breast cancer', *Drug Delivery*, 27(1), pp. 816–824.
- Bi, M. and XQ Miao MS, SF Chow PhD, WJ Wu MS, R Yan PhD, Y. (2016) 'Particle size effect of curcumin nanosuspensions on cytotoxicity, cellular internalization, in vivo pharmacokinetics and biodistribution'.
- Bilgili, E., Li, M. and Afolabi, A. (2016) 'Is the combination of cellulosic polymers and anionic surfactants a good strategy for ensuring physical stability of BCS Class II drug nanosuspensions?', *Pharmaceutical Development and Technology*, 21(4), pp. 499–510.
- Feng, F. F. *et al.* (2011) 'Growth inhibition and induction of apoptosis in MCF-7 breast cancer cells by oridonin nanosuspension', *Drug Delivery*, 18(4), pp. 265–271.
- Freag, M. S., Elnaggar, Y. S. R. and Abdallah, O. Y. (2013) 'Development of novel polymer-stabilized diosmin nanosuspensions: In vitro appraisal and ex vivo permeation', *International Journal of Pharmaceutics*, 454(1), pp. 462–471.
- Gao, L., Zhang, D. and Chen, M. (2008) 'Drug nanocrystals for the formulation of poorly soluble drugs and its application as a potential drug delivery system', *Journal of Nanoparticle Research*, 10(5), pp. 845–862.
- Gao, Y. *et al.* (2011) 'Preparation and characterization of intravenously injectable curcumin nanosuspension', 18(July 2010), pp. 131–142.
- Hering, I. *et al.* (2020) 'Evaluation of potential environmental toxicity of polymeric nanomaterials and surfactants', *Environmental Toxicology and Pharmacology*, p. 103353.
- Hong, J. *et al.* (2016) 'Colloids and Surfaces B: Biointerfaces Annonaceous acetogenins (ACGs) nanosuspensions based on a self-assembly stabilizer and the significantly improved anti-tumor efficacy', *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 145, pp. 319–327..
- Huang, T. *et al.* (2020) 'Preparation of high drug-loading celastrol nanosuspensions and their anti-breast cancer activities in vitro and in vivo', *Scientific Reports*, 10(1), pp. 1–9.
- Ibrahim, M. A., Elosaily, G. M. and Shazly, G. (2018) 'Formulation and Evaluation of Docetaxel Nanosuspensions: In-vitro Evaluation and Cytotoxicity Formulation and Evaluation of Docetaxel Nanosuspensions', *Saudi Pharmaceutical Journal*.
- Jacob, S., Nair, A. B. and Shah, J. (2020) 'Emerging role of nanosuspensions in drug delivery systems', pp. 1–16.
- Kathe, N., Henriksen, B. and Chauhan, H. (2014) 'Physicochemical characterization techniques for solid lipid nanoparticles: Principles and limitations', *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 40(12), pp. 1565–1575.
- Li, H. *et al.* (2020) 'Soybean lecithin stabilizes disulfiram nanosuspensions with a high drug - loading content: remarkably improved antitumor efficacy', *Journal of Nanobiotechnology*, pp. 1–11.
- Li, Y. *et al.* (2017) 'Genkwanin nanosuspensions: a novel and potential antitumor drug in breast carcinoma therapy', *Drug Delivery*, 0(0), pp. 1491–1500.
- Liu, G. *et al.* (2013) 'In vitro and in vivo evaluation of riccardin D nanosuspensions with different particle size', *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 102, pp. 620–626.
- Mahesh, K. V., Singh, S. K. and Gulati, M. (2014) 'A comparative study of top-down and bottom-up approaches for the preparation of nanosuspensions of glipizide', *Powder Technology*, 256, pp. 436–449.
- Oktay, A. N. *et al.* (2020) 'Journal of Drug Delivery Science and Technology Screening of stabilizing agents to optimize flurbiprofen nanosuspensions using experimental design', *Journal of Drug*

- Delivery Science and Technology*, 57(February), p. 101690.
- Patel, V. R. and Agrawal, Y. K. (2011) 'Nanosuspension : An approach to enhance solubility of drugs', 2(2), pp. 81–88.
- Prastiwi, T. F. (2012) 'Kualitas Hidup penderita Kanker', *Developmental and Clinical Psychology*, 1(1), pp. 21–27.
- Purkayastha, H. Das and Hossian, S. K. I. (2019) 'Nanosuspension: a Modern Technology Used in Drug Delivery System', *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, 11(3), pp. 1–3.
- Reningtyas, R. and Mahreni (2015) 'Biosurfaktan', *Eksergi*, XII(2), pp. 12–22.
- Sajeev Kumar, B. *et al.* (2014) 'Development and characterization of lecithin stabilized glibenclamide nanocrystals for enhanced solubility and drug delivery', *Drug Delivery*, 21(3), pp. 173–184..
- Talekar, M. *et al.* (2013) 'Development of PIK-75 nanosuspension formulation with enhanced delivery efficiency and cytotoxicity for targeted anti-cancer therapy', *International Journal of Pharmaceutics*, 450(1–2), pp. 278–289.
- Wang, L., Tian, S. and Wang, Y. (2015) 'Nanosuspensions of poorly water soluble drugs prepared by bottom-up technologies', *Elsevier B.V.*
- Wang, T. *et al.* (2017) 'Ceramide lipid-based nanosuspension for enhanced delivery of docetaxel with synergistic antitumor efficiency', *Drug Delivery*, 24(1), pp. 800–810.
- Wang, Y. *et al.* (2011) 'Colloids and Surfaces B : Biointerfaces Development and in vitro evaluation of deacety mycoepoxydiene nanosuspension Me', *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 83(2), pp. 189–197.
- Wang, Y., Ma, Y., *et al.* (2013) 'In vitro and in vivo anticancer activity of a novel puerarin nanosuspension against colon cancer , with high efficacy and low toxicity', 441, pp. 728–735.
- Wang, Y., Zhang, L., *et al.* (2013) 'Stability issue of nanosuspensions in drug delivery', *Journal of Controlled Release*.
- World Health Organization (2020) 'International Agency for Research on Cancer', 256, pp. 1–2.
- Zhou, Y. *et al.* (2018) 'Comparative studies on amphotericin B nanosuspensions prepared by a high pressure homogenization method and an antisolvent precipitation method', *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*.
- Azhar Salma Fadhillah, Y Kiki Mulkiya, Kodir Reza Abdul. (2021). *Pengaruh Waktu Aging dan Metode Ekstraksi terhadap Aktivitas Antioksidan Black Garlic yang Dibandingkan dengan Bawang Putih (Allium sativum L.)*. Jurnal Riset Farmasi, 1(1), 16-23.