

REVIEW: PENGGUNAAN TEKNOLOGI NANOSUSPENSI PADA FORMULASI OBAT HERBAL

Aida Roja Fadlilah, Dolih Gozali

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

aida18002@mail.unpad.ac.id

diserahkan 15/06/2021, diterima 16/03/2022

ABSTRAK

Efektivitas spesies tanaman obat tergantung pada kandungan senyawa aktifnya. Beberapa konstituen ekstrak yang aktif secara biologis sulit diserap tubuh, karena tidak dapat melintasi membran lipid sel atau memiliki ukuran molekul yang terlalu tinggi, mengakibatkan hilangnya bioavailabilitas dan efektifitas obat-obatan herbal. Berbagai teknologi dan pengembangan dilakukan untuk mengatasi masalah ini, salah satunya adalah teknologi nano. Salah satu teknologi nano untuk sistem penghantaran obat adalah nanosuspensi. Nanosuspensi merupakan sistem dispersi koloidal, yang seluruhnya mengandung bahan obat berukuran 10 sampai 1000 nm. Review artikel ini membahas penggunaan teknologi nanosuspensi dan pengaruhnya pada bioavailabilitas obat herbal. Metode yang digunakan adalah studi literatur dari 18 jurnal acuan. Diperoleh hasil bahwa teknologi nanosuspensi dalam formulasi obat herbal dapat digunakan untuk meningkatkan bioavailabilitas, efektivitas, dan stabilitas. Terdapat beberapa produk komersil obat sintesis yang menggunakan teknologi nanosuspensi dalam formulasinya, namun aplikasi dalam formulasi obat herbal masih diteliti dalam skala laboratorium.

Kata Kunci: Obat Herbal, Nanosuspensi, Bioavailabilitas

ABSTRACT

The effectiveness of medicinal plant species depends on the content of the active compounds. Some of the biologically active constituents of the extract are difficult for the body to absorb, because they cannot cross cell lipid membranes or have too high a molecular size, resulting in loss of bioavailability and effectiveness of herbal medicines. Various technologies and developments have been carried out to overcome this problem, one of which is nanotechnology. One of the nanotechnology for drug delivery system is nanosuspension. Nanosuspension is a colloidal dispersion system, which entirely contains the drug substance in the size of 10 to 1000 nm. This review article discusses the use of nanosuspension technology and its effect on the bioavailability of herbal medicines. The method used is a literature study from 18 journal references. It was found that nanosuspension technology in herbal drug formulations can be used to increase bioavailability, efectivity, and stability. There are several commercial synthetic drug products that use nanosuspension technology in their formulations, but the application in herbal drug formulations is still being researched on a laboratory scale.

Keywords: Herbal Medicine, Nanosuspension, Bioavailability

PENDAHULUAN

Pengetahuan dan penggunaan tanaman sebagai obat herbal telah berkembang selama kehidupan manusia. Namun, terutama di abad ke-20, obat-obatan herbal secara bertahap digantikan oleh obat-obatan *allopathic* (Jahan *et al.*, 2016). Pengobatan *allopathic* saat ini lebih

banyak digunakan daripada obat tradisional, terutama di negara maju. Namun, sebagian besar negara berkembang terus menggunakan obat-obatan herbal. Menurut organisasi kesehatan dunia WHO, 80% orang di negara berkembang bergantung pada praktik pengobatan tradisional untuk memenuhi dan/atau melengkapi kebutuhan

kesehatan dasar mereka (Bonifácio *et al.*, 2014).

Sebagian besar komponen aktif ekstrak herbal tidak mampu melewati membran lipid karena memiliki ukuran molekul yang sangat tinggi atau kelarutan dalam air yang buruk, sehingga penyerapannya rendah dan bioavailabilitasnya buruk. Banyak obat herbal yang menunjukkan aktivitas *in vivo* yang sedikit atau tidak sama sekali meskipun memiliki potensi *in vitro* yang bagus. Karena kendala tersebut, beberapa ekstrak tidak digunakan secara klinis (Jahan *et al.*, 2016). Oleh karena itu dikembangkan formulasi dengan menggabungkan obat-obatan herbal dan nanoteknologi, karena sistem berstruktur nano mampu mengurangi dosis dan efek samping yang diperlukan serta meningkatkan bioavailabilitas (Hussain *et al.*, 2020).

Salah satu teknologi nano untuk sistem penghantaran obat (*drug delivery system*) adalah nanosuspensi. Nanosuspensi farmasetik digambarkan sebagai koloid yang sangat halus, bifasik, partikel padat yang terpisah dalam pembawa berair dan distabilkan dengan surfaktan dengan ukuran partikel yang diperkecil, dengan tujuan untuk membuat laju disolusi yang lebih baik dan meningkatkan bioavailabilitas. Diameter partikel tersuspensi berukuran kurang dari 1 µm, yaitu 0,1 nm-1000 nm (Purkayastha & Hossian, 2019).

METODE

Metode yang digunakan dalam review ini yaitu studi literatur yang dilakukan dengan pencarian, pemilihan, dan pengolahan sumber data. Alat yang digunakan adalah pencarian melalui daring dengan bahan dasar data dari 18 jurnal sebagai acuan utama dan 3 jurnal sebagai acuan pendukung yang didapatkan dari situs Elsevier, Springer, Science Direct, dan lain-lain. Pencarian jurnal dilakukan dengan cara

memasukkan kata kunci berupa “*Nanosuspension Drug Delivery System*” dan “*Nanosuspension in Herbal Medicine Formulation*”. Selanjutnya dilakukan penyortiran pencarian berdasarkan tahun agar didapat jurnal dan artikel terbaru. Lalu pemilihan jurnal dilakukan berdasarkan relevansi abstrak setiap jurnal dengan teknologi nanosuspensi dalam formulasi obat herbal. Selanjutnya, dilakukan peninjauan terhadap semua jurnal yang dipilih dengan tepat.

HASIL

Penelitian mengenai komponen kimia dan kegunaan tanaman obat telah banyak dilakukan. Penelitian ini dapat mengarah pada pembuatan produk pengobatan yang semakin inovatif, dengan aktivitas farmakologis yang baik serta efek samping yang lebih sedikit dibandingkan dengan obat sintesis.

Sifat fisikokimia ekstrak tanaman, seperti lipofilisitas dan berat molekul merupakan pertimbangan yang sangat penting untuk keberhasilan suatu formulasi, karena formulasi juga harus dapat melepaskan bahan aktif. Akibatnya, pembawa pada suatu sediaan harus secara bersamaan meningkatkan kelarutan obat, meminimalkan proses degradasi, mengurangi toksisitas, menutupi rasa tidak enak dan dapat mengendalikan penyerapan aktif serta respons biologis (Bonifácio *et al.*, 2014).

Sebagian besar komponen aktif ekstrak herbal tidak mampu melewati membran lipid karena memiliki ukuran molekul yang sangat tinggi atau kelarutan dalam air yang buruk, sehingga penyerapannya rendah dan bioavailabilitasnya buruk (Jahan *et al.*, 2016).

Salah satu strategi untuk mengatasi keterbatasan tersebut adalah penggunaan teknologi nano, salah satunya nanosuspensi. Nanosuspensi didefinisikan sebagai dispersi

koloid dari partikel obat berukuran nano dengan surfaktan sebagai penstabil. Nanosuspensi juga dapat didefinisikan sebagai sistem bifasik yang terdiri dari partikel obat yang terdispersi dalam cairan pembawa, diameter partikel tersuspensi berukuran kurang dari 1 μ m (Nimya *et al.*, 2015).

Kelebihan menggunakan nanosuspensi (Hussain *et al.*, 2020):

1. Dapat digunakan untuk obat dengan dengan kelarutan dalam air yang buruk.
2. Bisa digunakan untuk berbagai rute pemberian.
3. Mengurangi iritasi jaringan apabila digunakan untuk rute pemberian intramuskular dan subkutan.
4. Disolusi cepat dan penargetan jaringan dapat dilakukan dengan pemberian intravena
5. Pemberian obat nanosuspensi secara oral dapat mempercepat onset, mengurangi rasio *fed/fasted*, dan memperbaiki bioavailabilitas
6. Absorpsi obat meningkat karena ukuran partikel yang lebih kecil.
7. Pada rute pemberian okular dan inhalasi, bioavailabilitas lebih besar dan dosis lebih konsisten.
8. Obat dengan log *P-value* yang besar bisa di formulasikan sebagai nanosuspensi untuk meningkatkan bioavailabilitas
9. Peningkatan kerja biologis karena laju disolusi dan saturasi obat yang baik.
10. Mudah dibuat dan variasi yang kecil dari *batch* ke *batch*.
11. Stabilitas fisik jangka panjang.
12. Nanosuspensi dapat dimasukkan dalam tablet, hidrogel, pelet, dan supositoria yang dapat digunakan untuk berbagai rute pemberian
13. Meningkatkan bagian amorf dalam partikel yang penting untuk perubahan

potensial dalam struktur kristal dan kelarutan yang lebih tinggi.

14. Peluang modifikasi permukaan nanosuspensi untuk *site-specific delivery*.

Terdapat dua metode berkebalikan untuk membuat nanosuspensi, yaitu teknologi *Top-Down Process* dan teknologi *Bottom-Up Process*. Teknik *Top-Down* merupakan metode pembuatan nanosuspensi di mana rentang ukuran nano partikel diperoleh melalui pengurangan ukuran partikel besar (Purkayastha & Hossian, 2019). Teknik *Top-Down* dibagi menjadi dua jenis, yaitu homogenisasi tekanan tinggi dan media milling.

1. Homogenisasi Tekanan Tinggi

Teknik ini mencakup tiga langkah. Pertama, serbuk obat didispersikan dalam larutan *stabilizer* untuk membentuk presuspensi, kemudian presuspensi dihomogenisasi dalam *homogenizer* tekanan tinggi pada tekanan rendah untuk *premilling*, dan akhirnya dihomogenisasi pada tegangan tinggi selama 10 sampai 25 siklus sampai terbentuk ukuran nanosuspensi yang diharapkan (Swarbrick, 2013). Homogenisasi tekanan tinggi dibagi menjadi 4 teknik, yaitu:

1.1. Homogenisasi dalam Media Cair (*Disso Cubes*)

Prinsip: Metode ini didasarkan pada prinsip kavitasi. Dispersi pada silinder berdiameter 3cm dilewatkan melalui celah yang sangat sempit yaitu 25 μ m. Berdasarkan hukum Bernoulli, volume *drift* cairan dalam sistem tertutup per penampang adalah konstan. Hal ini mengacu pada peningkatan tekanan dinamis dan penurunan tekanan statis di bawah titik 100°C pada suhu kamar karena pengurangan diameter dari 3cm menjadi 25 μ m. Kemudian air mulai mendidih pada suhu kamar dan membentuk gelembung gas, yang meledak ketika suspensi meninggalkan celah (disebut kavitasi), dan tekanan udara biasa tercapai. Gaya kavitasi partikel cukup besar

untuk mengubah mikropartikel obat menjadi partikel nano (Nayak *et al.*, 2018).

Kelebihan:

- Tidak menyebabkan erosi pada material yang di proses.
- Dapat diaplikasikan untuk obat yang memiliki kelarutan rendah baik dalam pelarut air maupun organik.

Kekurangan:

- Diperlukan mikronisasi obat.
- Alat yang digunakan relatif mahal.

1.2 Homogenisasi dalam Media Non-Cair (*Nanopure*)

Prinsip: *Nanopure* adalah suspensi yang dihomogenisasi dalam media bebas air atau kombinasi air yaitu, suspensi obat dalam media non-air telah dihomogenisasi pada 0°C atau di bawah titik beku karenanya disebut sebagai homogenisasi "*deep-freeze*".

Kelebihan:

- Media dispersi tidak perlu dihilangkan
- Evaporasi lebih cepat dan pada kondisi yang lebih ringan.
- Cocok untuk obat termolabil.

1.3 Kombinasi Presipitasi dan Homogenisasi (*Nanoedge*)

Obat dilarutkan dalam pelarut organik, dan larutan ini dicampur dengan anti pelarut untuk pengendapan. Dalam campuran pelarut air, kelarutannya rendah, dan obat akan mengendap. Penambahan cepat larutan obat ke anti-pelarut menyebabkan kejenuhan yang tiba-tiba dari larutan campuran dan pembentukan padatan kristal atau amorf halus. Pengendapan bahan amorf tambahan dapat diperoleh pada kejenuhan tinggi ketika kelarutan keadaan amorf terlampau. Gabungan dari strategi ini menghasilkan ukuran partikel yang lebih kecil dan stabilitas yang lebih baik dalam waktu yang lebih singkat. Kerugian

dari teknik presipitasi, seperti pertumbuhan kristal dan stabilitas jangka panjang, dapat diatasi dengan menggunakan teknologi *Nanoedge* (Yadollahi *et al.*, 2015).

1.4 *Nanojet*

Teknik ini juga dikenal sebagai teknologi aliran berlawanan, menggunakan ruang di mana aliran suspensi dibagi menjadi dua atau lebih bagian, koloid dengan satu sama lain pada tekanan tinggi karena gaya geser tinggi yang dihasilkan selama proses maka ukuran partikel berkurang (Yagnesh & Rada, 2016).

2. Media Milling

Prinsip: Energi tinggi dan gaya geser yang dihasilkan sebagai akibat dari impaksi media penggilingan dengan obat memberikan energi untuk memecah mikropartikel obat menjadi partikel berukuran nano. Media penggilingan terdiri dari kaca, zirkonium oksida, atau *highly cross-linked* resin polistiren. Teknik ini dapat dilakukan dalam mode *batch* atau resirkulasi. Dalam mode *batch*, waktu yang dibutuhkan untuk memperoleh dispersi dengan profil distribusi unimodal dan diameter rata-rata <200nm adalah 30-60 menit (Hussain *et al.*, 2020).

Kelebihan:

- Obat yang memiliki kelarutan rendah baik di pelarut air atau organik dapat dengan mudah dijadikan nanosuspensi
- Bisa digunakan untuk *batch* kecil.
- Distribusi ukuran sempit pada produk akhir.
- Fleksibel dalam menangani volume obat dari 1 sampai 400 mg/mL.
- Memungkinkan pembuatan nanosuspensi yang sangat encer dan sangat pekat.

Kekurangan:

- Terjadi erosi sehingga terdapat residu dalam produk akhir.
- Membutuhkan waktu yang lama.
- Beberapa partikel ada yang berukuran mikrometer.

(Hussain *et al.*, 2020)

Metode yang kedua adalah teknik *Bottom-Up* yang merupakan metode di mana ukuran nano diperoleh dengan menumbuhkan ukuran partikel dari kisaran molekul ke kisaran nano. Strategi tradisional presipitasi dikenal sebagai teknologi *Bottom-Up*. Menggunakan metode presipitasi, obat dilarutkan dalam pelarut organik dan larutan ini dicampur dengan anti-pelarut yang dapat bercampur. Dalam campuran pelarut air, kelarutannya rendah, dan obat akan mengendap. Tantangan dasarnya adalah bahwa selama prosedur pengendapan, pengembangan kristal perlu dikontrol melalui penambahan surfaktan untuk menghindari pembentukan mikropartikel (Malakar, 2012). Teknik *Bottom-Up* dibagi menjadi 4, yaitu:

1. Emulsifikasi – Evaporasi Pelarut

Teknik ini melibatkan penyiapan larutan obat melalui emulsifikasinya dalam setiap cairan lain yang bukan pelarut untuk obat, penguapan pelarut akan menyebabkan pengendapan obat. Pertumbuhan kristal dan agregasi partikel dapat dikontrol melalui peningkatan tekanan geser yang berlebihan menggunakan pengaduk berkecepatan tinggi (N.p & Budiman, 2017).

2. Supercritical Fluid Process

Pendekatan ini memanfaatkan teknologi solubilisasi dan *nanosizing* melalui teknik fluida superkritis untuk pengurangan ukuran partikel. Fluida superkritis (SCF) adalah fluida padat tak terkondensasi yang temperatur dan tekanannya lebih besar dari temperatur kritis (T_c) dan tekanan

kritis (T_p). Teknik ini memungkinkan mikronisasi partikel obat ke tingkat submikron. Kemajuan terbaru dalam teknik SCF adalah untuk membuat suspensi partikel nano dengan ukuran partikel berdiameter 5 hingga 2000nm. Kelarutan yang rendah dari obat dan surfaktan yang sukar larut dalam air dalam CO_2 superkritis dan tekanan tinggi yang diperlukan untuk pendekatan ini (N.p & Budiman, 2017).

3. Emulsion as Template

Selain penggunaan emulsi sebagai pembawa obat, emulsi juga dapat digunakan sebagai template untuk menghasilkan nanosuspensi. Penggunaan emulsi sebagai cetakan dapat diterapkan untuk obat-obatan yang larut dalam pelarut organik yang mudah menguap atau pelarut yang sebagian dapat larut dalam air. Pelarut organik atau kombinasi pelarut yang mengandung obat didispersikan dalam fase berair yang mengandung surfaktan yang sesuai untuk membentuk emulsi. Fase organik kemudian diuapkan di bawah tekanan tereduksi sehingga partikel obat segera mengendap untuk membentuk nanosuspensi yang distabilkan melalui surfaktan (Hussain *et al.*, 2020).

4. Microemulsion as Template

Mikroemulsi adalah dispersi yang stabil secara termodinamika dan jernih secara isotropik dari dua cairan yang tidak dapat bercampur, seperti minyak dan air, distabilkan dengan menggunakan lapisan permukaan surfaktan dan ko-surfaktan. Obat dapat dimuat dalam fase internal atau mikroemulsi *pra-formed* dapat dijenuhkan dengan obat dengan bantuan pencampuran intim. Pengenceran mikroemulsi yang sesuai menghasilkan nanosuspensi obat dengan bantuan mekanisme yang dijelaskan sebelumnya (Hussain *et al.*, 2020).

Terdapat beberapa produk komersil senyawa obat sintesis yang menggunakan teknologi nanosuspensi dalam formulasinya, contohnya fenofibrat (TriCor®, Abbott), *magestrol acetate* (MEGACE® ES, PAR Pharmaceutical), sirolimus (RAPAMUNE®, Wyeth), *aprepitant* (EMEND®, Merck) dan *methylphenidate hydrochloride* (Ritalin®, Novartis) (Hussain *et al.*, 2020). Penggunaan teknologi nanosuspensi untuk formulasi senyawa fitokimia telah dilakukan dalam skala laboratorium. Dalam penelitian-penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa nanosuspensi dapat digunakan pada obat herbal atau senyawa fitokimia untuk meningkatkan efektifitas terapi dan stabilitasnya. Beberapa contoh penggunaan nanosuspensi dalam formulasi obat herbal atau

senyawa fitokimia dapat dilihat di Tabel 1:

SIMPULAN

Nanosuspensi merupakan sistem penghantaran obat yang berupa dispersi koloid dari partikel obat berukuran nano yang distabilkan oleh surfaktan. Nanosuspensi dapat dimanfaatkan pada formulasi obat herbal dengan kandungan metabolit sekunder yang sukar larut dalam air sehingga meningkatkan bioavailabilitas, efektivitas, dan stabilitas. Terdapat beberapa produk komersil obat sintesis yang menggunakan teknologi nanosuspensi dalam formulasinya, namun aplikasi dalam formulasi obat herbal masih diteliti dalam skala laboratorium.

Tabel 1. Formulasi Nanosuspensi Herbal dan Pengaruhnya

Tanaman (Metabolit Sekunder)	Aktivitas	Metode Preparasi	Hasil	Referensi
<i>Coriandrum sativum</i> (alkaloid, minyak atsiri)	Antioksidan	Nanopresipitasi	Stabilitas dan aktivitas meningkat	(Jahan <i>et al.</i> , 2016)
<i>Curcuma longa</i> (kurkumin)	Antibakteri, antiinflamasi	<i>Wet ball milling</i>	Kelarutan dan bioavalabilitas meningkat	(Mansauda & Rumondo
<i>Andrographis paniculata</i> (andrografolida)	Antioksidan, antiinflamasi	<i>Wet ball milling</i>	Kelarutan dan stabilitas meningkat	(Mansauda & Rumondor, 2020)
<i>Maclura pomifera</i> (morin)	Antioksidan	Sonopresipitasi	Stabilitas dan aktivitas meningkat	(Dzakwan, 2020
<i>Silybum marianum</i> (silimarin)	Antioksidan	Nanopresipitasi	Aktivitas meningkat	(Jahan <i>et al.</i> , 2016)
<i>Elettaria cardamomum</i> (minyak atsiri)	Antioksidan	Nanopresipitasi	Aktivitas meningkat	(Jahan <i>et al.</i> , 2016)
<i>Kaempferia parviflora</i> (metoksiflavon)	Antialergi, antikanker	<i>Antisolvent precipitation</i>	Stabilitas dan laju disolusi meningkat	(Mekjaruskul & Sripanidkulchai, 2020)
<i>Psidium guajava</i> (kuersetin)	Antioksidan, antiinflamasi	<i>Antisolvent precipitation</i>	Aktivitas meningkat	(Pessoa <i>et al.</i> , 2018)
<i>Cuscuta chinensis</i> (kaempferol)	Antikanker, antiaging	Nanopresipitasi	Aktivitas dan bioavaliabilitas meningkat	(Fl <i>et al.</i> , 2008)
<i>Glycyrrhiza uralensis</i> (isoquiritigenin)	Antitumor, antiinflamasi	<i>Wet media milling</i>	Aktivitas meningkat, toksisitas menurun	(Qiao <i>et al.</i> , 2020)
<i>Phyllanthus amarus</i> (fillantin, hipofillantin)	Antioksidan	Nanopresipitasi	Bioavailabilitas dan aktivitas meningkat	(Mishra <i>et al.</i> , 2013)
<i>Apium graveolens</i> (apigenin)	Antihipertensi	<i>Wet media milling</i>	Meningktkan laju disolusi	(Rosaini <i>et al.</i> , 2020)

DAFTAR PUSTAKA

- Bonifácio, B. V., Silva, P. B. da, Ramos, M. A. D. S., Negri, K. M. S., Bauab, T. M., & Chorilli, M. (2014). Nanotechnology-based drug delivery systems and herbal medicines: A review. *International Journal of Nanomedicine*, 9, 1–15. <https://doi.org/10.2147/IJN.S52634>
- Dzakwan, M. (2020). Formulasi Dan Karakterisasi Nanosuspensi Morin Dengan Metode Sonopresipitasi. *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*, 3(2), 121–131. <https://doi.org/10.29313/jiff.v3i2.6062>
- Fl, Y., Th, W., Lt, L., Tm, C., & Cc, L. (2008). Nanoparticles formulation of *Cuscuta chinensis* prevents acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 46(5), 1771–1777. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2008.01.021>
- Jahan, N., Aslam, S., Rahman, K. ur, Fazal, T., Anwar, F., & Saher, R. (2016). Formulation and characterisation of nanosuspension of herbal extracts for enhanced antiradical potential. *Journal of Experimental Nanoscience*, 11(1), 72–80. <https://doi.org/10.1080/17458080.2015.1025303>
- Malakar, J. (2012). Nanosuspension: A Nano-Heterogeneous Carrier for Drug Delivery System. *International Journal of Pharmaceutical & Biological Archive*, 3(1), Article 1. <https://www.ijpba.info/ijpba/index.php/ijpba/article/view/528>
- Mansauda, K. L. R., & Rumondor, E. M. (2020). Review - Pengembangan Kurkumin Dan Andrografolida Untuk Sediaan Parenteral. *Pharmacon*, 9(1), 2302–2493.
- Mekjaruskul, C., & Sripanidkulchai, B. (2020). *Kaempferia parviflora* Nanosuspension Formulation for Scalability and Improvement of Dissolution Profiles and Intestinal Absorption. *AAPS PharmSciTech*, 21(2), 52. <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1588-4>
- Mishra, S. B., Pandey, H., & Pandey, A. C. (2013). Nanosuspension of *Phyllanthus amarus* extract for improving oral bioavailability and prevention of paracetamol induced hepatotoxicity in Sprague–Dawley rats. *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology*, 4(3), 035007. <https://doi.org/10.1088/2043-6262/4/3/035007>
- Nayak, B., Mohanty, B., Roy, H., & Patnaik, A. (2018). Nanosuspension: Bioavailability Enhancing Novel Approach. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, 8.
- Nimya, A. M., Krishnakumar, & Anish, J. (2015). A Review On Herbal Drug Nanosuspension. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science*, 4(7), 538–546.
- N.p, B. H., & Budiman, A. (2017). Review Artikel: Penggunaan Teknologi Nano Pada Formulasi Obat Herbal. *Farmaka*, 15(2), 29–41. <https://doi.org/10.24198/jf.v15i2.12947>
- Pessoa, L., Duarte, J. L., Ferreria, R. M., Oliveira, A. E., & Cruz, R. A. (2018). Nanosuspension of quercetin: Preparation, characterization and effects against *Aedes aegypti* larvae. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 28, 618–625.
- Purkayastha, H. D., & Hossian, S. K. I. (2019). Nanosuspension: A Modern Technology Used In Drug Delivery System. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, 1–3. <https://doi.org/10.22159/ijcpr.2019v11i3.34098>

- Qiao, F., Zhao, Y., Mai, Y., Guo, J., Dong, L., Zhang, W., & Yang, J. (2020). Isoliquiritigenin Nanosuspension Enhances Cytostatic Effects in A549 Lung Cancer Cells. *Planta Medica*, 86(8), 538–547. <https://doi.org/10.1055/a-1134-3378>
- Rosaini, H., Wahyuni, R., Sinaga, B. P., & Sidoretno, W. M. (2020). Karakterisasi Fisikokimia Nanokristal Ekstrak Herba Seledri (*Apium graveolens* L.) Dengan Perbedaan Konsentrasi Poloxamer188. *Jops (Journal Of Pharmacy and Science)*, 4(1), 31–39. <https://doi.org/10.36341/jops.v4i1.1578>
- Swarbrick, J. (2013). *Encyclopedia of Pharmaceutical Science and Technology, Fourth Edition, Six Volume Set (Print)*. Taylor & Francis.
- Yadollahi, R., Vasilev, K., & Simovic, S. (2015). Nanosuspension Technologies for Delivery of Poorly Soluble Drugs. *Journal of Nanomaterials*, 2015, e216375. <https://doi.org/10.1155/2015/216375>
- Yagnesh, T. N. S., & Rada, S. (2016). Pharmaceutical Suspensions: Patient Compliance Oral Dosage Forms. *World Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*, 5. <https://doi.org/10.20959/wjpps201612-8159>