

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Kulit**

##### **2.1.1 Definisi Kulit**

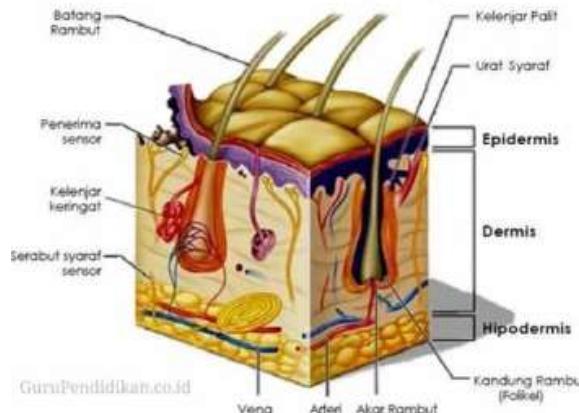
Kulit adalah organ terluar yang melapisi tubuh manusia dan menyumbang sekitar 15% dari total berat badan. Di permukaan kulit terdapat pori-pori yang berfungsi sebagai saluran untuk mengeluarkan keringat. Kulit memiliki berbagai fungsi, termasuk melindungi tubuh, berfungsi sebagai indra peraba, serta membantu mengatur suhu tubuh. Banyak orang, terutama wanita, menginginkan kulit wajah yang putih, sehat, bersih, dan terawat. Namun, dalam perawatan kulit, sering kali jenis kulit tidak diperhatikan, yang dapat menyebabkan masalah baru seperti jerawat dan kulit kering (Kumarahadi *et al.*, 2020).

Obat yang diaplikasikan pada permukaan kulit dapat menembus melalui dua jalur utama, yaitu jalur *trans-apendageal* dan *transepidermal*, yang bergantung pada proses difusi pasif. Apendiks kulit, seperti folikel rambut dan kelenjar keringat, menawarkan jalur alternatif untuk penghantaran obat ke dalam kulit, sehingga mengurangi kesulitan yang biasanya terjadi saat obat harus melewati stratum korneum (SC). Meskipun jalur ini sebelumnya dianggap tidak signifikan karena area kontaknya yang kecil, penelitian terbaru menunjukkan bahwa folikel rambut memiliki peran penting dalam meningkatkan penetrasi kulit dan sebagai tempat penyimpanan bahan kimia topikal (Aldeeb *et al.*, 2024).

##### **2.1.2 Struktur Kulit**

Kulit terbagi atas tiga lapisan pokok, yaitu epidermis, dermis, dan Hipodermis (Putriyanti *et al.*, 2024).

## Bagian dan Struktur Lapisan Kulit



**Gambar 2. 1 Struktur lapisan kulit (Adhisa & Megasari, 2020)**

### 1. Epidermis

Epidermis merupakan lapisan kulit yang paling luar atau lapisan pertama. Ini adalah bagian kulit yang dapat dilihat secara langsung oleh mata dan berfungsi sebagai penghalang pertama terhadap berbagai faktor eksternal, seperti kuman dan polusi. Epidermis juga mengandung sel-sel yang bertanggung jawab untuk produksi melanin, yang memberikan warna pada kulit (Adhisa & Megasari, 2020). Epidermis ini terdiri atas 5 lapisan yaitu, dari dalam ke luar, *stratum basal*, *stratum spinosum*, *stratum granulosum*, *stratum lusidum*, dan *stratum corneum* (Kalangi Bagaian *et al.*, 2013)

### 2. Dermis

Dermis atau korium merupakan lapisan bawah epidermis dan diatas jaringan subkutan. Dermis terdiri dari jaringan ikat yang dilapisan atas terjalin rapat (pars papillaris), sedangkan dibagian bawah terjalin lebih lebiih longgar (pars reticularis). Lapisan pars reticularis mengandung pembuluh darah, saraf, rambut, kelenjar keringat dan kelenjar sebaseus (Sunarto & Hendriana, 2020)

### 3. Jaringan Subkutan (Subkutis atau Hipodermis)

Jaringan subkutan merupakan lapisan yang langsung dibawah dermis. Batas antara jaringan subkutan dan dermis tidak tegas. Sel-sel yang terbanyak adalah liposit yang menghasilkan banyak lemak. Jaringan subkutan mengandung saraf, pembuluh darah dan limfe, kandungan rambut dan di lapisan atas jaringan subkutan terdapat

kelenjar keringan. Fungsi dari jaringan subkutan adalah penyekat panas, bantalan terhadap trauma dan tempat penumpukan energi (Sunarto & Hendriana, 2020).

### **2.1.3 Kulit sebagai tempat pengiriman partikel**

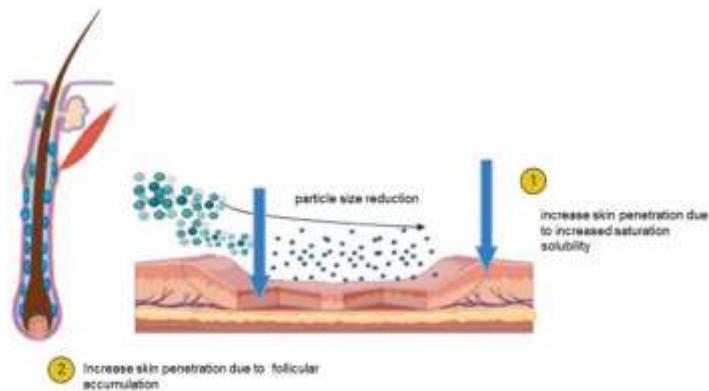
Nanopartikel diketahui dapat menembus kulit melalui tiga jalur utama: secara intraseluler melalui korneosit, secara interseluler di antara korneosit, atau melalui struktur dermal seperti folikel rambut. Berdasarkan literatur mengenai aplikasi nanopartikel pada kulit, telah dibuktikan bahwa nanopartikel mampu menembus kulit dalam berbagai kondisi. Selain itu, sebagian besar penelitian menunjukkan bahwa gangguan pada penghalang kulit meningkatkan penetrasi atau retensi nanocarrier di kulit. Saat ini nanopartikel dengan ukuran  $<20$  nm dapat menembus atau melewati kulit utuh, nanopartikel  $<45$  nm dapat menembus kulit yang rusak, sedangkan partikel yang lebih besar cenderung tersimpan atau berpindah di struktur kulit seperti appendagea kulit (Palmer & DeLouise, 2016). Selain itu, sejumlah gangguan kulit seperti jerawat berhubungan erat dengan folikel rambut dan kelenjar *sebaceous*. Penetrasi molekul obat melalui epidermis dapat terjadi melalui dua jalur yaitu, Jalur *transselular*, di mana molekul menembus langsung melalui sel-sel korneosit dan jalur *interselular*, di mana molekul melewati ruang antar korneosit yang dipisahkan oleh lapisan lipid (Aldeeb *et al.*, 2024)

Berikut merupakan beberapa keuntungan dalam penghantaran obat melalui kulit (Aldeeb *et al.*, 2024).

1. Luas Permukaan Lebih Besar: Dengan ukuran partikel yang lebih kecil, nanosuspensi memberikan area kontak yang lebih luas antara obat dan kulit, sehingga meningkatkan proses penyerapan.
2. Penetrasi Lebih Efektif: Partikel nano lebih mudah menembus stratum korneum dibandingkan partikel berukuran besar, meningkatkan bioavailabilitas obat.
3. Penargetan Spesifik: Nanosuspensi dapat dikembangkan untuk menyerap lapisan kulit atau sel tertentu, memungkinkan penghantaran obat yang lebih efektif dan terfokus.
4. Peningkatan Kelarutan: Obat dengan kelarutan rendah dalam air dapat lebih mudah diserap melalui kulit dengan bantuan nanosuspensi yang meningkatkan

kelarutannya.

5. Interaksi dengan Apendiks Kulit: Partikel nano dapat berinteraksi dengan folikel rambut, kelenjar keringat, atau struktur kulit lainnya untuk mendukung penghantaran obat secara lokal dan efisien

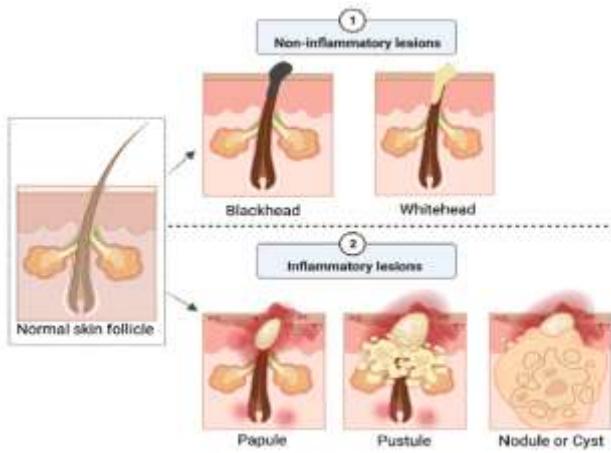


**Gambar 2. 2** Mekanisme nanosuspensi obat dapat meningkatkan penetrasi melalui lapisan kulit secara lebih efektif (Aldeeb *et al.*, 2024)

## 2.2 Jerawat

### 2.2.1 Definisi Jerawat

Jerawat merupakan kondisi peradangan yang terjadi akibat penyumbatan pada saluran kelenjar minyak dan folikel rambut (saluran pilosebasea). Ketika saluran pilosebasea mengalami sumbatan, minyak kulit (sebum) tidak dapat keluar sehingga menumpuk di dalam saluran. Akibatnya, saluran tersebut membengkak dan memunculkan komedo, yang merupakan tahap awal pembentukan jerawat. (Hafsari *et al.*, 2015). Diperkirakan 9,4% populasi global mengalami jerawat, menjadikannya penyakit kulit yang paling umum di urutan kedelapan. Lebih dari 85% remaja mengalami jerawat, dan kondisi ini dapat berlanjut hingga dewasa, terutama pada wanita, yang menyebabkan dua pertiga konsultasi dermatologis terkait jerawat. Prevalensi penderita jerawat di Indonesia berkisar 80-85% pada remaja dengan puncak insiden usia 15-18 tahun, 12% pada wanita usia > 25 tahun dan 3% pada usia 35-44 tahun (Try Lestari *et al.*, 2021).



**Gambar 2.3** Illustrasi skematik yang membedakan dua jenis lesi (non-inflamasi dan inflamasi) (Vasam et al., 2023)

Lesi jerawat dapat dibedakan menjadi non-inflamasi (komedo terbuka/hitam dan tertutup/putih) dan inflamasi (papula, pustula, nodul, dan kista), yang dapat menyebabkan bekas luka dan perubahan pigmen pada kulit, sehingga memerlukan perawatan yang berkepanjangan. Lesi biasanya muncul di wajah, leher, punggung atas, dan dada.. (Vasam et al., 2023).

## 2.2.2 Etiologi Jerawat

Penyebab pasti Acne vulgaris masih belum sepenuhnya dipahami, namun terdapat beberapa faktor yang dianggap berkontribusi. Faktor internal meliputi peningkatan produksi sebum, hiperkeratosis pada folikel rambut, kolonisasi bakteri *Propionibacterium acnes* (P. acnes), serta proses inflamasi. Sementara itu, faktor eksternal mencakup stres, kondisi lingkungan seperti suhu, iklim, dan kelembapan, penggunaan kosmetik, pola makan, serta konsumsi obat-obatan (Sirajudin et al., 2019). Hal ini sejalan dengan literatur yang disampaikan oleh (Movita, 2014), yang menyatakan bahwa penyebab dan patogenesis Acne vulgaris masih belum sepenuhnya jelas. Namun, terdapat berbagai faktor yang berhubungan dengan perkembangan jerawat, seperti perubahan pola keratinisasi, peningkatan sekresi sebum, kadar androgen yang lebih tinggi, stres psikologis, serta faktor lainnya seperti usia, ras, riwayat keluarga, pola makan, dan kondisi cuaca.

Jerawat muncul akibat hipersensitivitas kelenjar *sebaceous* terhadap kadar androgen dalam sirkulasi normal, yang semakin diperparah oleh keberadaan *Propionibacterium acnes* (P. acnes) dan proses peradangan. Faktor penyebab jerawat mencakup penggunaan obat-obatan tertentu seperti litium, steroid, dan antikonvulsan, paparan berlebihan terhadap sinar matahari, penggunaan pakaian yang menutupi kulit secara berlebihan, gangguan pada sistem endokrin, serta faktor genetik (Motosko *et al.*, 2019).

### **2.2.3 Pencegahan dan Pengobatan jerawat**

Pengobatan jerawat bertujuan untuk memperbaiki kondisi folikel yang mengalami kelainan, menekan produksi sebum, mengurangi populasi *Propionibacterium acnes* (P. acnes) beserta hasil metaboliknya, serta meredakan peradangan pada kulit. Populasi P. acnes dapat diminimalkan melalui penggunaan zat antibakteri seperti eritromisin, klindamisin, dan tetrasiklin (Hafsari *et al.*, 2015). Secara umum, Terapi topikal adalah pilihan utama untuk mengatasi jerawat ringan hingga sedang, serta sebagai pengobatan tambahan untuk jerawat sedang hingga berat yang sedang mendapatkan perawatan sistemik. Retinoid topikal dapat digunakan sebagai pilihan utama untuk jerawat ringan dan sebagai bagian dari kombinasi pengobatan untuk jerawat sedang, serta sebagai pilihan utama dalam perawatan pemeliharaan jerawat. Umumnya, retinoid generasi pertama (seperti asam retinoat dan isotretinoin) serta retinoid generasi ketiga (seperti adapalene dan tazarotene) yang dianjurkan (Sibero *et al.*, 2019)

Pencegahan jerawat dapat dilakukan dengan menghindari berbagai faktor pemicu yang dapat menyebabkan munculnya jerawat. Hal ini mencakup perawatan kulit wajah yang tepat dan konsisten, menerapkan gaya hidup sehat melalui pola makan yang baik, rutin berolahraga, serta mengelola emosi dengan bijak (Čižmárová *et al.*, 2023).

## **2.3 Nanopartikel**

Nanopartikel adalah sistem penghantaran obat berbentuk koloid dengan partikel berukuran antara 10 hingga 1000 nm. Nanopartikel mempunyai cakupan aplikasi yang

sangat luas di berbagai bidang seperti kesehatan, kosmetik, makanan, kesehatan lingkungan, ilmu biomedis, industri kimia, elektronik, mekanik, optik, industri penerbangan, dan banyak lagi (Dewi *et al.*, 2019).

Dalam konteks sistem pengiriman obat (SPOB), nanopartikel dapat meningkatkan efektivitas obat dengan memperpanjang waktu paruh obat, meningkatkan kelarutan untuk beberapa obat yang bersifat hidrofobik, serta melepaskan obat secara terkontrol atau berkelanjutan. Selain itu, nanopartikel yang responsif terhadap rangsangan juga dapat membantu mengurangi toksisitas dan mengatur distribusi biologis obat (Dang & Guan, 2020). Struktur nanopartikel tersusun dari atom logam, nonlogam (organik), atau kombinasi keduanya. Nanopartikel memiliki sifat hidrofobik, dan permukaannya sering dilapisi dengan polimer atau molekul biorecognition untuk meningkatkan biokompatibilitas serta mengarahkan molekul biologis secara selektif (P. Singh *et al.*, 2016).

Dalam bidang farmasi, terdapat dua pengertian nanopartikel yaitu senyawa obat melalui suatu cara dibuat berukuran nanometer (nanokristal) dan suatu obat dienkapsulasi dalam suatu sistem pembawa berukuran nanometer, yaitu nanocarrier. Nanocarrier merupakan partikel nano yang dirancang untuk mengangkut obat atau zat aktif ke lokasi target secara efektif. Nanocarrier memiliki potensi dalam mengatasi berbagai keterbatasan yang dihadapi oleh terapi konvensional dengan menyediakan cara untuk mengantarkan obat ke sel target secara efektif dan spesifik (Alshawwa *et al.*, 2022).

Berikut merupakan beberapa jenis dari nanoteknologi:

1. Solid lipid nanoparticles (SLN)

*Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) adalah sistem penghantaran obat modern yang tersusun dari matriks lipid padat dan surfaktan, yang terdispersi dalam air. Ukuran partikel SLN berkisar antara 10 hingga 1000 nm, dirancang untuk meningkatkan kelarutan, stabilitas, serta kapasitas muat obat (Jafar *et al.*, 2019). Solid Lipid Nanoparticles (SLN) memiliki karakteristik berupa ukuran partikel yang kecil dan luas permukaan yang besar. Karakteristik SLN yang baik dapat ditentukan melalui nilai efisiensi penjerapan, ukuran partikel, serta indeks polidispersitasnya. SLN memiliki

kemampuan untuk mengontrol pelepasan obat, meningkatkan stabilitas, dan meningkatkan bioavailabilitas. Selain itu, SLN dapat mengenkapsulasi obat-obatan lipofilik maupun hidrofilik, serta memungkinkan penghantaran obat yang lebih spesifik hingga ke target sel akibat ukuran partikelnya yang kecil (Khoerunisa *et al.*, 2020)

## 2. Nanostructured Lipid Carriers (NLC)

Nanostructured Lipid Carriers (NLC) adalah sistem pembawa berbasis lipid yang menggabungkan matriks lipid padat dan cair, yang distabilkan dengan tambahan surfaktan. NLC dikembangkan untuk mempermudah pendispersian senyawa bioaktif yang bersifat hidrofobik dalam sistem yang bersifat hidrofilik. Sistem NLC merupakan pengembangan dari *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) yang bertujuan mengatasi beberapa kekurangan pada SLN, seperti rendahnya tingkat difusi yang menyebabkan waktu rilis obat menjadi lebih lama. Selain itu, kandungan air yang tinggi dalam sistem ini bisa menyebabkan kristalisasi, yang pada akhirnya mengurangi kelarutan senyawa bioaktif dan memicu terjadinya burst release atau pelepasan obat secara mendadak (Rohmah *et al.*, 2019).

## 3. Nanofitosom

Nanofitosom adalah sistem pembawa nanopartikel yang menggabungkan bahan aktif asal tumbuhan dengan fosfolipid, membentuk struktur mirip dengan membran sel. Sistem ini dirancang untuk meningkatkan bioavailabilitas dan permeabilitas senyawa bioaktif hidrofobik melalui membran biologis. Dengan mengenkapsulasi senyawa tersebut, nanofitosom membantu meningkatkan stabilitas dan efektivitasnya, sehingga dapat lebih mudah disalurkan ke tempat sasaran dalam tubuh (Saputra *et al.*, 2023).

## 4. Nanoliposom

Liposom adalah sistem pembawa nanomaterial yang efektif untuk pengiriman obat dan gen. Keunggulannya mencakup kapasitas muat yang tinggi, kemudahan pembuatan, dan biokompatibilitas yang sangat baik. Secara struktur, liposom terdiri dari fosfolipid yang memiliki ekor hidrofobik dan kepala hidrofilik, membentuk vesikel amfifilik dalam larutan berair. Liposom terbagi menjadi vesikel unilamellar kecil (~100 nm), vesikel unilamellar besar (200-800 nm), dan vesikel multilamellar

(500-5000 nm). Sifat amfipatiknya memungkinkan liposom untuk mengenkapsulasi senyawa hidrofobik di antara lapisan ganda atau senyawa hidrofilik di inti tengahnya (Yang *et al.*, 2021).

#### 5. Nanoemulsi

Nanoemulsi adalah jenis emulsi dengan ukuran partikel nano yang dirancang untuk meningkatkan penghantaran bahan aktif farmasi. Sistem ini bersifat isotropik dan stabil secara termodinamika, di mana dua cairan yang tidak bisa bercampur disatukan dengan bantuan surfaktan dan ko-surfaktan. Ukuran tetesan dalam nanoemulsi biasanya berkisar antara 20 hingga 200 nm. Perbedaan utama antara emulsi dan nanoemulsi terletak pada ukuran dan bentuk partikel yang terdispersi dalam fase kontinu (Jaiswal *et al.*, 2015).

#### 6. Nanosuspensi

Nanosuspensi didefinisikan sebagai dispersi koloidal halus, bifasik, terdiri dari partikel obat padat dalam medium berair, dengan ukuran partikel kurang dari 1  $\mu\text{m}$ . Partikel-partikel ini distabilkan oleh surfaktan dan polimer dan dibuat menggunakan metode yang sesuai untuk aplikasi penghantaran obat. Berbagai metode pembuatan nanosuspensi dapat diklasifikasikan menjadi pendekatan top-down dan bottom-up (Vittal *et al.*, 2024).

### 2.4 Nanosuspensi

Salah satu teknologi nano untuk sistem penghantaran obat adalah nanosuspensi. Nanosuspensi (juga dikenal sebagai nanokristal) adalah sistem penghantaran obat berbasis koloid tanpa pembawa yang memiliki ukuran dalam skala nano dan terdiri dari 100% obat. Nanosuspensi digunakan untuk obat dengan kelarutan rendah, seperti obat Kelas II dan IV dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) untuk meningkatkan kelarutan serta ketersediaannya secara hayati (Pinar *et al.*, 2022).

Nanosuspensi 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  $\mu\text{m}$ , yaitu 0,1 nm-1000 nm (Purkayastha & Hossian., 2019).

Nanosuspensi menawarkan berbagai keunggulan, seperti meningkatkan kelarutan, kecepatan disolusi, dan bioavailabilitas obat. Selain itu, teknologi ini memungkinkan pengurangan dosis obat yang diperlukan, dengan efek samping yang minimal, sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien terhadap pengobatan (Dzakwan, 2020).

Stabilisator yang sering digunakan dalam formulasi nanosuspensi meliputi polimer dan surfaktan. Kombinasi surfaktan dan polimer telah terbukti efektif untuk meningkatkan stabilitas nanosuspensi dalam jangka panjang. Polimer dan surfaktan berfungsi sebagai penghalang ion atau mencegah partikel saling berinteraksi dengan meningkatkan tolakan elektrostatik dan memperbaiki stabilitas partikel melalui perubahan potensial zeta. Selain itu, fenomena presipitasi partikel juga perlu diperhatikan dalam menjaga kestabilan nanosuspensi. Berdasarkan hukum Stoke, pengurangan ukuran partikel, pengurangan perbedaan densitas antara fase padat, serta peningkatan viskositas medium dapat membantu memperlambat kecepatan presipitasi partikel (medic Robert Tungadi, 2020).

## 2.5 Kelebihan Nanosuspensi

Menurut medic Robert Tungadi (2020) kelebihan menggunakan nanosuspensi yaitu sebagai berikut:

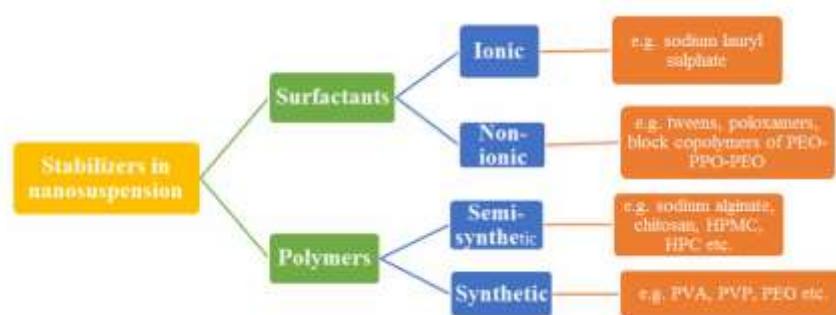
1. Menambah kelarutan dan ketersediaan hayati yang buruk dari obat-obatan dari *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) II dan IV.
2. Meningkatkan bioavailabilitas obat
3. Penerapan sebagian besar obat yang tidak larut dengan baik dalam media air dan organic
4. Variabilitas yang rendah

## 2.6 Formula Umum Nanosuspensi

Diperlukan pengetahuan yang tepat untuk memilih eksipien untuk formulasi nanosuspensi. Eksipien penting yang biasanya digunakan dalam formulasi nanosuspensi adalah penstabil yang sesuai, seperti polimer, surfaktan, kosurfaktan, dan pelarut yang sesuai kebutuhan formulasi (Shilpi *et al.*, 2023).

## 1. Penstabil

Stabilisator berperan penting dalam pembuatan nanosuspensi, karena berfungsi untuk menurunkan energi bebas permukaan partikel dan mencegah terjadinya penggumpalan antarpartikel. Terdapat tiga mekanisme utama stabilisator dalam formulasi ini, yaitu membantu pembasahan partikel obat, menciptakan penghalang sterik atau ionik, dan memperlambat proses Ostwald ripening yang dapat memengaruhi stabilitas partikel. Stabilitas fisik dan performa biologis nanosuspensi sangat bergantung pada jenis serta jumlah stabilisator yang digunakan. Beberapa stabilisator yang sering dipilih dalam pengembangan nanosuspensi meliputi poloxamer, polisorbate, povidon, berbagai jenis selulosa biokompatibel, serta lesitin. Khususnya, lesitin memiliki stabilitas kimia yang baik selama proses sterilisasi menggunakan autoklaf, sehingga ideal untuk formulasi nanosuspensi yang digunakan secara parenteral (Shilpi *et al.*, 2023).



**Gambar 2. 4 Klasifikasi stabilisator (Malgundkar *et al.*, 2024)**

## 2. Pelarut Organik

Dalam formulasi nanosuspensi, pelarut organik sering digunakan ketika metode emulsi atau mikroemulsi dijadikan template pembuatan. Karena teknik ini masih dalam tahap pengembangan awal, informasi mendalam tentang pertimbangan formulasi belum sepenuhnya tersedia. Saat menggunakan emulsi atau mikroemulsi, penting untuk mengevaluasi tingkat penerimaan pelarut organik dalam industri farmasi, potensi toksitasnya, serta kemudahan proses penghilangan pelarut dari formulasi. Pelarut yang dapat bercampur dengan air dan lebih aman, seperti etanol dan isopropanol, serta pelarut yang sebagian bercampur dengan air, seperti etil asetat, etil

format, butil laktat, triaseatin, propilen karbonat, dan benzil alkohol, lebih disarankan dibandingkan pelarut konvensional yang berbahaya seperti diklorometana. Selain itu, pelarut organik yang sebagian bercampur dengan air dapat digunakan sebagai fase internal dalam mikroemulsi, khususnya saat nanosuspensi diproduksi menggunakan mikroemulsi sebagai template (Patravale *et al.*, 2010).

### 3. Co Surfaktan

Dalam formulasi nanosuspensi berbasis mikroemulsi, pemilihan ko-surfaktan yang sesuai menjadi hal yang sangat penting. Ko-surfaktan berperan dalam menentukan perilaku fase, termasuk bagaimana fase internal diserap dan seberapa banyak obat dapat dimasukkan ke dalam mikroemulsi. Selain ko-surfaktan yang sering disebutkan dalam literatur, seperti garam empedu dan *dipotassium glycyrrhizinate*, pelarut lain seperti transcutol, glycofurol, etanol, dan isopropanol juga dapat digunakan dengan aman dalam formulasi mikroemulsi (Shahidulla *et al.*, 2023).

### 4. Aditif Lain

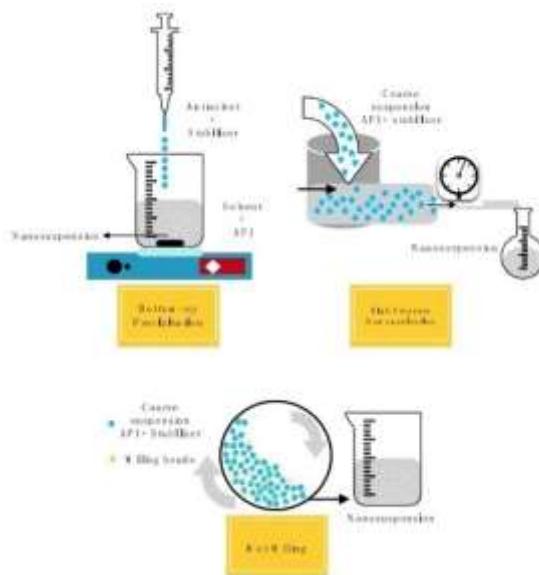
Bahan tambahan lain, seperti agen pengopleks (contohnya turunan siklodekstrin), telah digunakan untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas zat aktif dalam formulasi nanosuspensi. Mirip dengan suspensi kasar, nanosuspensi juga dapat mengandung komponen seperti buffer, pengawet, agen osmotik, *krioprotektan*, dan zat organoleptik. Penggunaan bahan tambahan ini bergantung pada jenis obat, rute pemberian, serta sifat fisikokimia dari obat yang diformulasikan (Jacob *et al.*, 2020).

## 2.7 Metode Pembuatan Nanosuspensi

Terdapat dua metode utama dalam pembuatan nanosuspensi. Metode konvensional berupa presipitasi atau disebut juga *Bottom Up Technology* merupakan teknik yang dimulai dari fase larutan dan membentuk partikel nano. Dengan menggunakan metode presipitasi, obat dilarutkan dalam pelarut organik, kemudian larutan tersebut dicampurkan dengan anti-pelarut yang dapat bercampur. Tantangan utama dalam proses presipitasi ini adalah mengendalikan pertumbuhan kristal dengan

menambahkan surfaktan, agar tidak terjadi pembentukan mikropartikel (Saddam Hussain *et al.*, 2020).

Metode lainnya yaitu *Top Down Technology*, Teknik ini merupakan metode pembuatan nanosuspensi di mana rentang ukuran nano partikel diperoleh melalui pengurangan ukuran partikel besar (Purkayastha & Hossian, 2019). Metode ini lebih disukai dibandingkan metode presipitasi. Metode *Top Down* meliputi beberapa teknik, seperti Media Milling (Nanocrystals), *High Pressure Homogenization* di dalam air (Dissocubes), *High Pressure Homogenization* di media non-air (Nanopure), serta kombinasi antara presipitasi dan *High Pressure Homogenization* (Nanoedge) (C. Shah *et al.*, 2016).



**Gambar 2. 5 Ilustrasi metode preparasi nanosuspensi (Pinar *et al.*, 2022)**

## 1. Bottom Up Technology

### a. Precipitation Method

Teknologi *bottom-up* yang umum dilakukan menggunakan metode pengendapan (*precipitation method*) dari senyawa yang sukar larut air dan dalam dua media pelarut yang saling bercampur. Penambahan larutan secara cepat ke dalam pelarut (umumnya air) menyebabkan penjenuhan obat secara cepat di dalam larutan, dan pembentukan menyebabkan penjenuhan obat secara cepat di dalam larutan, dan membentuk amorf atau kristal. Metode presipitasi melibatkan dua fase yaitu pembentukan inti (nukleasi)

dan pertumbuhan kristal. Saat menyiapkan suspensi stabil dengan ukuran partikel minimal, diperlukan laju nukleasi yang tinggi namun laju pertumbuhan yang rendah. Kedua laju ini bergantung pada suhu. Dalam teknik ini, obat perlu dapat larut dalam setidaknya satu pelarut yang dapat bercampur dengan non-pelarut (Jayaprakash *et al.*, 2016).

Berikut kelebihan dan kekurangan dari metode *Bottom Up* (Jayaprakash *et al.*, 2016).

1) keunggulan

- a) Kelarutan jenuh yang lebih tinggi adalah keunggulan dari metode presipitasi dibandingkan metode lain dalam pembuatan nanosuspensi.
- b) Menggunakan peralatan sederhana dan berbiaya rendah.

2) Kelemahan

- a) Obat harus dapat larut dalam setidaknya satu pelarut
- b) Pelarut harus dapat bercampur dengan setidaknya satu nonsolvent
- c) Sisa pelarut perlu dihilangkan, sehingga meningkatkan biaya produksi.

**2. Top Down Technology**

a) *Media Milling*

b) *High pressure homogenization*

a. Media Milling

Dalam teknik ini, nanosuspensi diproduksi menggunakan media mill berkecepatan tinggi atau pearl mill. Media mill terdiri dari ruang penggilingan, poros penggilingan, dan ruang sirkulasi. Ruang penggilingan yang diisi dengan media polimerik merupakan komponen utama yang aktif dalam proses ini. Pengoperasian dapat dilakukan dalam mode batch atau mode sirkulasi, di mana suspensi kasar yang berisi obat, air, dan stabilizer dimasukkan ke dalam ruang penggilingan dan diproses menjadi dispersi nano-kristalin. Bola-bola media penggilingan berputar dengan kecepatan geser yang sangat tinggi, sehingga terjadi tumbukan yang mengubah partikel obat menjadi ukuran nano. Proses penggilingan ini dilakukan di bawah suhu

yang terkontrol untuk menjaga stabilitas obat selama proses berlangsung (Saddam Hussain *et al.*, 2020).

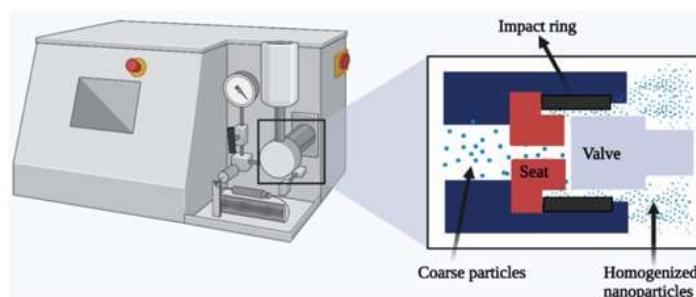
Prinsip utama dari teknik ini adalah energi tinggi dan gaya geser yang dihasilkan oleh tumbukan media penggilingan dengan partikel obat, yang memberikan cukup energi untuk memecah partikel mikro menjadi partikel berukuran nano. Media yang digunakan dalam proses ini terdiri dari material seperti kaca, *zirconium oksida*, atau *resin polistirena* yang sangat terikat. Proses milling dapat dilakukan dalam mode batch, di mana waktu yang diperlukan untuk menghasilkan dispersi dengan distribusi partikel seragam berukuran  $<200$  nm berkisar antara 30 hingga 60 menit, atau dalam mode sirkulasi untuk efisiensi lebih lanjut. (Kamble *et al.*, 2024)

#### b. High Pressure Homogenization

Teknik ini adalah metode yang umum juga untuk membuat nanosuspensi obat yang kurang larut dalam air. Prosesnya melibatkan tiga langkah: pertama, bubuk obat dilarutkan dalam larutan penstabil untuk membuat presuspensi, lalu presuspensi ini dihomogenisasi menggunakan mesin homogenizer bertekanan tinggi dengan tekanan rendah untuk tahap penggilingan awal. Setelah itu, presuspensi tersebut dihomogenisasi dengan tekanan tinggi selama 10 hingga 25 siklus untuk menghasilkan nanosuspensi dengan ukuran yang diinginkan (Saddam Hussain *et al.*, 2020).

berdasarkan prinsip ini untuk mempersiapkan nanosuspensi meliputi:

- 1) Homogenization in aqueous media (Disso cubes)
- 2) Homogenization in non-aqueous media (nano-pure)
- 3) Combined precipitation and homogenization (Nanoedge)
- 4) Nanojet



**Gambar 2. 6** Presentasi metode high-pressure homogenizer (Elsebay *et al.*, 2023)

### 1) Homogenization in Aqueous Media (Disso Cubes)

Metode DissoCube, yang dikembangkan oleh Muller *et al.* pada tahun 1998, adalah teknik pembentukan nanosuspensi di mana suspensi obat dilewatkan melalui nozzle bertekanan tinggi dengan celah kecil. Pada tekanan ini, tekanan statis turun hingga berada di bawah titik didih air, menyebabkan air mendidih dan membentuk gelembung gas. Ketika suspensi melewati celah, tekanan kembali normal, dan gelembung-gelembung tersebut mengecil, mengakibatkan partikel-partikel berkumpul di bagian tengah dan mengurangi ukuran partikel. Beberapa partikel obat dengan tingkat kekerasan yang bervariasi memerlukan beberapa kali siklus untuk mencapai ukuran partikel yang diinginkan (Shilpi *et al.*, 2023).

### 2) Nanopure

Teknologi Nanopure adalah metode homogenisasi yang digunakan dalam pembuatan nanosuspensi, di mana proses homogenisasi dilakukan dalam media non-air atau campuran tanpa air. Berbeda dengan teknologi Dissocubes yang mengandalkan kavitasi dalam media berair, Nanopure memungkinkan homogenisasi pada suhu rendah, bahkan di bawah titik beku, sehingga cocok untuk zat yang sensitif terhadap panas. Proses ini sering disebut sebagai "*deep-freeze*" homogenization karena dilakukan pada suhu 0°C atau lebih rendah. Hasil dari penerapan teknologi Nanopure menunjukkan peningkatan bioavailabilitas dan stabilitas obat yang dihasilkan (Malgundkar *et al.*, 2024).

### 3) Kombinasi Precipitation dan homogenisasi (Nanoedge)

Teknologi Nanoedge adalah metode kombinasi yang digunakan dalam pembuatan nanosuspensi, khususnya untuk meningkatkan bioavailabilitas obat yang memiliki kelarutan rendah dalam air. Proses ini menggabungkan dua teknik utama presipitasi dan homogenisasi bertekanan tinggi. Pada tahap awal, obat dilarutkan dalam pelarut organik yang sesuai. Larutan ini kemudian dicampur dengan anti-pelarut yang dapat bercampur, biasanya air, yang menyebabkan obat mengendap karena kelarutannya yang rendah dalam campuran tersebut. Setelah presipitasi, suspensi yang dihasilkan mengalami homogenisasi bertekanan tinggi. Langkah ini bertujuan untuk mengurangi ukuran partikel lebih lanjut dan mencapai distribusi ukuran partikel yang sempit, sehingga meningkatkan stabilitas dan bioavailabilitas obat. Keunggulan utama

dari teknologi Nanoedge adalah kemampuannya menghasilkan partikel dengan ukuran sangat kecil dalam waktu yang relatif singkat, serta meningkatkan stabilitas nanosuspensi yang dihasilkan. Namun, penggunaan pelarut organik dalam proses ini memerlukan perhatian khusus terkait keamanan dan regulasi (Aldeeb *et al.*, 2024).

#### 4) Nanojet

Teknologi Nanojet, juga dikenal sebagai teknologi aliran berlawanan memanfaatkan ruang khusus di mana aliran suspensi dibagi menjadi beberapa bagian. Bagian-bagian tersebut bertabrakan satu sama lain di bawah tekanan tinggi, menghasilkan gaya geser yang signifikan selama proses. Akibatnya, ukuran partikel mengalami penurunan (Rada *et al.*, 2016).

## 2.8 Karakterisasi

### 2.8.1 Karakterisasi Bahan Baku

#### 1. Fourier Transform Infra-Red (FTIR)

*Fourier Transform Infrared Spectroscopy* (FTIR) adalah metode analisis spektroskopi yang digunakan Analisis FT-IR merupakan identifikasi kualitatif yang melibatkan spektrum inframerah dengan tujuan untuk mengetahui informasi tentang kompatibilitas dan interaksi zat yang digunakan dalam formula (Jafar *et al.*, 2022). Teknik ini memanfaatkan vibrasi molekul seperti peregangan, pembengkokan, atau rotasi, yang dipengaruhi oleh energi inframerah pada panjang gelombang tertentu. Spektrum yang dihasilkan mencerminkan karakteristik gugus fungsi dan lingkungan kimia molekul. Dalam aplikasi nanoteknologi, FTIR memainkan peran penting dalam karakterisasi nanopartikel, termasuk identifikasi perubahan molekuler, interaksi dengan biomolekul, dan stabilitas struktural (Eid, 2021).

#### 2. X-Ray Diffraction (XRD)

*X-Ray Diffraction* (XRD) merupakan teknik karakterisasi yang digunakan untuk menganalisis struktur kristal suatu material. Metode ini bekerja dengan memanfaatkan interaksi antara sinar-X dengan atom yang terorganisir dalam kisi kristal. Ketika berkas sinar-X dipancarkan pada suatu material, terjadi difraksi atau pembelokan berkas sinar-X, yang menghasilkan pola tertentu yang dapat dianalisis untuk menentukan struktur kristal material tersebut. XRD memberikan informasi tentang

jarak antar lapisan kristal, simetri kristal, serta orientasi kristal. Selain itu, teknik ini juga digunakan untuk mengidentifikasi fase kristalin dalam suatu sampel dan mempelajari perubahan struktur kristalin yang terjadi selama proses-proses tertentu, seperti pembuatan nanosuspensi. Dalam konteks nanosuspensi, XRD sangat berguna untuk memverifikasi apakah tretinoïn tetap dalam bentuk kristalin atau telah berubah menjadi bentuk amorf yang lebih mudah larut (Raval *et al.*, 2018).

### 3. Differential Scanning Calorimetry (DSC)

DSC dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui titik endoterm dari bahan tunggal dan campuran yang digunakan dalam formulasi nanosuspensi bahan aktif (Jafar *et al.*, 2022). Sampel dan referensi berada dalam lingkungan yang terkontrol secara termal. Perbedaan panas yang diukur mencerminkan perubahan entalpi yang terkait dengan transisi fase, seperti peleahan, kristalisasi, atau transisi gelas pada material farmasi (Leyva-Porras *et al.*, 2020).

### 4. Kelarutan Tretinoïn dalam air dan surfaktan

Pengujian ini bertujuan untuk menentukan efektivitas surfaktan dan polimer sebagai penstabil dalam formulasi nanosuspensi. Stabilitas nanosuspensi sangat dipengaruhi oleh kemampuan surfaktan untuk mengontrol ukuran partikel serta mencegah penggumpalan (agregasi). Pemilihan surfaktan dan polimer yang tepat menjadi sangat penting untuk menghasilkan stabilitas fisik dan kimia nanosuspensi, terutama untuk mencegah degradasi bahan aktif selama penyimpanan atau pengolahan. Surfaktan sering digunakan untuk mencegah penggumpalan partikel, sementara polimer seperti HPMC atau PVP berfungsi membentuk lapisan pelindung di sekitar partikel, mencegah pertumbuhan kristal dan meningkatkan stabilitas nanosuspensi (Brook *et al.*, 2022).

## 2.8.2 Karakterisasi Nanosuspensi Tretinoïn

### 1. Ukuran partikel

Sebelum suatu sediaan atau bahan dalam bentuk nanopartikel digunakan dalam aplikasinya, ukuran partikel tersebut harus diketahui secara akurat terlebih dahulu. *Particle Size Analyzer* (PSA) dan *dynamic light scattering* (DLS) adalah alat yang dapat digunakan untuk mengukur distribusi ukuran partikel dalam skala nanometer.

PSA adalah alat yang digunakan untuk mengukur distribusi ukuran partikel dalam sampel. Alat ini dapat menganalisis partikel untuk menentukan ukuran dan distribusinya. Ukuran partikel biasanya dinyatakan dalam jari-jari untuk partikel berbentuk bola. Pengukuran ukuran dan distribusi partikel menggunakan PSA dapat dilakukan dengan berbagai metode. Pertama, dengan difraksi sinar laser untuk partikel yang memiliki ukuran dari submikron hingga milimeter. Kedua, menggunakan prinsip counter untuk mengukur dan menghitung partikel berukuran mikron hingga milimeter. Terakhir, dengan penghamburan cahaya untuk mengukur partikel yang berukuran mikron hingga nanometer. Umumnya ukuran partikel berkisar 1 – 1000 nm (Nuraeni *et al.*, 2013).

## 2. Indeks Polidispersitas (PDI)

Distribusi ukuran partikel dan *indeks polidispersitas* (PDI) merupakan faktor penting yang mempengaruhi kinerja produk, kemampuan proses, stabilitas, serta tampilan ukuran partikel. Nilai PDI menggambarkan distribusi ukuran partikel dalam suatu sampel dan nilai PDI yang baik menunjukkan stabilitas jangka panjang yang lebih baik (Danaei *et al.*, 2018). Nanopartikel dengan nilai PDI sebesar 1 menunjukkan distribusi ukuran yang sangat lebar dan mengandung partikel besar atau agregat yang dapat mengendap. Sementara itu, sistem monodispersi biasanya memiliki nilai PDI di bawah 0,05 (Juliantoni *et al.*, 2020).

**Tabel 2.1** Acuan indeks polidispersitas (Mohammed *et al.*, 2017)

Nilai PDI	Keterangan
<0,05	Monodispersi
<0,08	Hampir monodispersi
0,08-0,7	Nilai tengah dari PDI, ini adalah kisaran atas yang mana algoritma distribusi beroperasi paling baik
>0,7	Sangat polidispersi, Kemungkinan terjadi sedimentasi

Nilai ini menunjukkan hasil perhitungan dari rata-rata berat molekul dibagi dengan jumlah rata-rata berat molekul. Semakin mendekati nol berarti distribusinya semakin baik (Akbari *et al.*, 2011).

### 3. Potensial zeta

Potensial zeta adalah parameter yang mengukur muatan listrik antara partikel koloid. Semakin tinggi nilai potensial zeta semakin besar gaya tolak menolaknya untuk mencegah terjadinya flokulasi. Penurunan nilai potensial zeta memungkinkan partikel saling tarik menarik dan berpotensi membentuk agregat yang berakibat stabilitas buruk (Jafar *et al.*, 2024). Koloid dengan nilai potensial zeta tinggi (baik negatif maupun positif) cenderung lebih stabil secara elektrik, sementara koloid dengan nilai potensial zeta rendah lebih mudah mengalami pengentalan atau flokulasi. Secara ideal, nilai potensial zeta partikel harus lebih tinggi dibandingkan dengan medium pendispersi untuk menghindari agregasi. Nanopartikel dengan nilai potensial zeta di bawah -25 mV atau di atas +25 mV memiliki stabilitas yang lebih tinggi. Sistem dispersi dengan potensial zeta rendah lebih rentan terhadap pembentukan agregat akibat gaya Van der Waals yang bekerja antara partikel (Juliantoni *et al.*, 2020).

**Tabel 2.2** Stabilitas berdasarkan nilai potensial zeta (Chen *et al.*, 2016)

Nilai Potensial zeta	Stabilitas dari koloid
0 sampai $\pm 10$ mV	Flokulasi ( sangat tidak stabil)
10 sampai $\pm 20$ mV	Relatif tidak stabil
20 sampai $\pm 30$ mV	Cukup Stabil
Lebih dari $\pm 30$ mV	Sangat Stabil

### 4. Efisiensi penjerapan (EE%)

Efisiensi penjerapan (EE%) dihitung berdasarkan konsentrasi obat bebas (yang tidak terjerap) dalam suatu medium cair. Persentase efisiensi ini diperoleh dengan membandingkan jumlah total obat yang dimasukkan dalam sistem pembawa dengan obat yang tidak terperangkap (Otarola *et al.*, 2015). Obat dapat terjerap melalui

interaksi antar polimer atau diadsorpsi pada permukaan polimer. Nilai ini dinyatakan dalam persentase dan dihitung berdasarkan jumlah obat awal dalam formulasi nanopartikel (P. J. Patel *et al.*, 2014).

Parameter ini menunjukkan efisiensi formulasi dalam menahan obat agar tidak terlepas ke media di luar sistem selama proses pembuatan dan penyimpanan. Pengukuran EE% biasanya dilakukan dengan teknik sentrifugasi. Nanosuspensi diformulasikan kemudian dipisahkan melalui sentrifugasi pada kecepatan tinggi. Supernatan (bagian cairan yang mengandung obat yang tidak terenkapsulasi) dianalisis menggunakan spektrofotometri UV-Vis atau HPLC untuk menentukan jumlah obat yang tidak terenkapsulasi (Brito Raj *et al.*, 2019). EE% dihitung menggunakan rumus berikut:

$$\% EE = \frac{\text{Total Obat} - \text{Obat Tidak Terenkapsulasi}}{\text{Total Obat}} \times 100$$

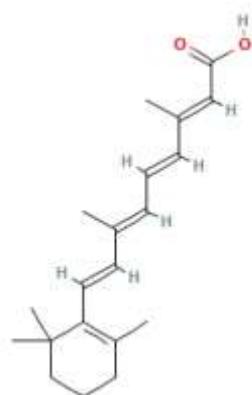
## 5. Pengujian Morfologi

Pengujian morfologi dilakukan untuk mengkarakterisasi nanosuspensi dengan tujuan memahami bentuk dan struktur internalnya. Instrumen yang digunakan adalah mikroskop elektron transmisi (TEM), yang umum digunakan untuk memberikan informasi mengenai ukuran partikel, distribusi ukuran, morfologi, topografi permukaan, serta struktur internal nanosuspensi. Studi menggunakan TEM diharapkan dapat menunjukkan partikel nanosuspensi yang terdispersi dengan baik, berbentuk sferis, dan memiliki permukaan halus. Selain itu, gambar TEM juga dapat mengonfirmasi ukuran partikel pada skala nano (<50 nm), mendukung hasil pengukuran ukuran partikel yang diperoleh melalui PSA (Sharma & Baldi, 2018).

## 2.9 Asam Retinoat (Tretinoin)

Tretinoin ( $C_{20}H_{28}O_2$ ) yang berasal dari derivat vitamin A merupakan terapi topikal yang paling sering digunakan untuk akne derajat ringan hingga sedang. Tretinoin mempunyai efek komedolitik, dengan efek samping deskuamasi kulit, eritema, hiperpigmentasi atau hipopigmentasi (Lestari & Indrayanto, 2014). Pemberian Tretinoin berupa Serbuk hablur kuning sampai jingga muda (Kemenkes,

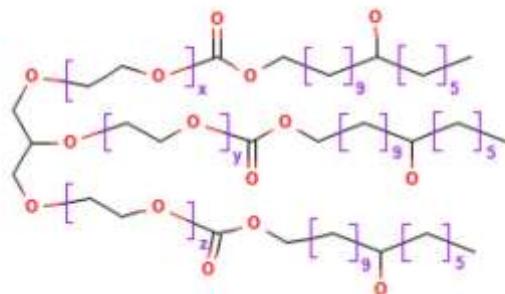
2020). Tretinooin tidak larut dalam air, sukar larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam metanol dan larut dalam DMSO (Pubchem). Rentang dosis asam retinoate yang diizinkan BPOM untuk dapat digunakan antara 0,001%-0,40% dibawah pengawasan dokter (Carolina1 & Husni2, 2023)



**Gambar 2. 7 Struktur kimia Tretinooin (pubchem)**

Tretinooin adalah turunan asam *retinoet all-trans* (ATRA) dari vitamin A yang digunakan untuk mengobati jerawat. Sebagai retinoid, tretinooin bekerja dengan mengikat dan mengaktifkan reseptor asam retinoat (RAR) pada sel kulit. Melalui interaksinya dengan RAR, tretinooin mengatur ekspresi gen yang terlibat dalam proses proliferasi sel, diferensiasi sel, dan peradangan, yang merupakan mekanisme kunci dalam pengobatan jerawat (Putriyanti *et al.*, 2024). Tretinooin memiliki karakteristik berupa bobot molekul sebesar 300,4 g/mol, titik leleh 180°C - 182°C, dan nilai LogP 6,3 dan yang menunjukkan sifatnya yang sangat lipofilik. Hal ini membuat cukup sulit untuk diformulasikan dalam bentuk sediaan konvensional dan dapat menghambat proses penetrasi ke permukaan kulit, sehingga efek terapinya menjadi kurang optimal (Jafar *et al.*, 2024).

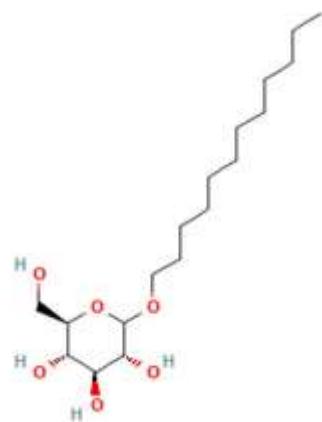
## 2.10 Polyoxy 40 hydrogenated castor oil (Cremophore)



**Gambar 2. 8 Struktur kimia Polyoxy 40 hydrogenated castor oil (Cremophore®) (Pubchem)**

Polyoxyethylene Castor Oil ( $C_{57}H_{110}O_9$ ), yang juga dikenal dengan nama sinonim *Polyoxyl 40 hydrogenated castor oil* (Cremophore®), adalah sebuah pasta semipadat berwarna putih hingga kekuningan pada suhu 20°C dan akan mencair pada suhu 30°C. Bahan ini memiliki bau khas yang sangat lemah dan hampir tidak berasa ketika larut dalam air. Polyoxy 40 hydrogenated castor oil memiliki kelarutan yang baik dalam larut dalam Castor oil, Chloroform, Ethanol, *Fatty acids*, *Fatty alcohols*, Olive oil, dan air. Namun tidak larut dalam mineral oil. Larutannya akan menjadi keruh jika suhu meningkat. Bahan ini digunakan dalam berbagai formulasi farmasi untuk aplikasi oral, topikal, dan lainnya, serta umumnya dianggap sebagai bahan yang relatif tidak beracun dan tidak menyebabkan iritasi. Cremophor RH40 berfungsi sebagai agen pengemulsi, zat pelarut serta agen pembasahan (Rowe *et al.*, 2006). Surfaktan ini membantu menurunkan tegangan antar muka antara partikel obat dan medium cair, memfasilitasi pembentukan dispersi homogen (R. Patel *et al.*, 2020).

## 2.11 Plantacare 1200

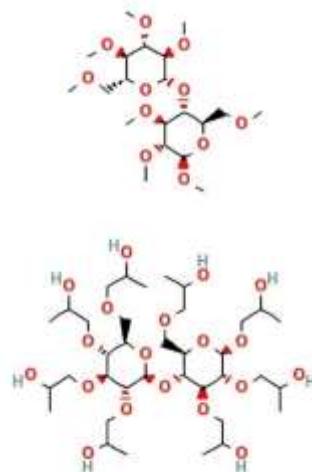


**Gambar 2. 9 Struktur Kimia lauryl glucoside (Plantacare®) (Pubchem)**

Plantacare adalah nama dagang untuk kelompok surfaktan berbasis *alkil poli-glukosida* (APG), seperti *decyl glucoside* dan *lauryl glucoside*. Surfaktan ini memiliki karakteristik non-ionik dengan kemampuan biodegradasi tinggi, sehingga ramah lingkungan dan sering digunakan dalam formulasi farmasi serta kosmetik. Plantacare memiliki berbagai keunggulan, seperti sifat amfifilik yang memungkinkan pembentukan emulsi stabil dengan menurunkan tegangan antarmuka antara air dan minyak (Dari *et al.*, 2023)..

Mekanisme Stabilisasi Sebagai agen penstabil, Plantacare bekerja melalui mekanisme sterik dan elektrostatik. Partikel nanosuspensi yang dilapisi oleh Plantacare akan terhindar dari aglomerasi karena adanya penghalang sterik, sementara tegangan antarmuka yang rendah membantu mempertahankan dispersi homogen dalam larutan. Efek ini menjadikan Plantacare ideal untuk aplikasi nanosuspensi, termasuk pengantaran obat melalui kulit. Aplikasi dalam Nanosuspensi Plantacare digunakan secara efektif dalam formulasi nanosuspensi, seperti untuk zat aktif lipofilik. Sebagai contoh, Plantacare membantu menstabilkan nanosuspensi flurbiprofen dengan menurunkan ukuran partikel dan meningkatkan zeta potential, yang berdampak pada stabilitas fisik jangka panjang. Plantacare juga digunakan dalam emulsi air-dalam-air (W/W), menunjukkan fleksibilitas untuk formulasi kompleks seperti kosmetik dan farmasi (Oktay *et al.*, 2020).

## 2.12 hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)

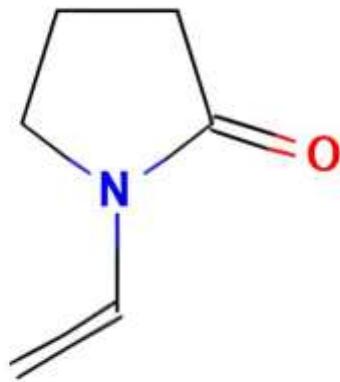


**Gambar 2. 10 Struktur Kimia Hypromellose (HPMC) (Pubchem)**

(HPMC) *Hypromellose*, atau yang dikenal juga sebagai *hydroxypropyl methylcellulose* merupakan polimer selulosa alami yang dapat terbiodegradasi dan banyak digunakan dalam sistem penghantaran obat farmasi sebagai agen penstabil. HPMC berupa serbuk atau butiran yang tidak berbau dan tidak berasa, berwarna putih atau putih krem dan higroskopis saat dalam kondisi kering. Karena bersifat nonionik, hipromelosa tidak akan berkompleks dengan garam logam atau organik ionik untuk membentuk endapan yang tidak larut (Rowe *et al.*, 2006).

Polimer non-ionik ini mencegah agregasi partikel obat secara sterik dengan cara menempel pada permukaan kristal yang sedang tumbuh dan membungkus nanosuspensi dengan lapisan batas hidrodinamik. Secara umum, semakin kaku rantai polimer, semakin besar kemampuannya untuk menghambat pertumbuhan partikel. HPMC adalah polimer yang sangat kaku karena panjang rantai utama dan rantai sampingnya, yang juga mendukung kemampuannya sebagai penghambat pertumbuhan partikel.

### 2.13 Polyvinylpyrrolidone (PVP)



**Gambar 2. 11** Struktur kimia Polyvinylpyrrolidone (PVP) (Pubchem)

Polyvinylpyrrolidone (PVP) adalah polimer sintetis berbasis N-vinil-2-pirolidon dengan rumus molekulnya dinyatakan sebagai  $(C_6H_9NO)_n$ , di mana  $n$  menunjukkan jumlah unit yang berulang. Struktur ini mencakup cincin pirolidon yang terhubung ke rantai utama polimer melalui ikatan vinil. *Polyvinylpyrrolidone* (PVP) memiliki sifat larut dalam air dan pelarut organik. Karakteristik ini menjadikannya bahan serbaguna dalam berbagai aplikasi, termasuk farmasi. PVP digunakan sebagai pengikat tablet, disintegrant, dan solubilizer untuk meningkatkan kelarutan obat yang sulit larut. Struktur amorfnya memungkinkan interaksi yang kuat dengan obat hidrofobik, menjaga stabilitas dan mencegah rekristalisasi obat (Rusdin *et al.*, 2024).