

Penerapan Teknik Nanopresipitasi pada Nanoenkapsulasi Teofilin dengan Variasi Konsentrasi Polimer dan Surfaktan

Application of Nanoprecipitation Technique on Theophylline Nanoencapsulation with Variation of Polymer Concentration

Mar'atus Sholikhah^{1,*}, Rahayu Apriyanti², Sarmadi¹

¹Jurusan Farmasi, Poltekkes Kemenkes Palembang, Indonesia

²Program Studi S1 Farmasi, Stikes Pelita Ibu Kendari, Indonesia

*Email Korespondensi: mara@poltekkespalembang.ac.id

Abstrak

Teofilin merupakan derivat xantin yang digunakan dalam terapi asma yang menyebabkan relaksasi otot polos, khususnya dilatasi otot polos bronkus. Sejauh ini bentuk sediaan farmasi teofilin sangat beragam dan sebagian besar ditujukan untuk penggunaan secara oral. Pemberian obat peroral diketahui rentan menyebabkan gangguan saluran cerna seperti indigesti. Selain itu, stabilitasnya juga mudah berubah karena adanya pengaruh enzim, pH, dan degradasi mikroba. Salah satu sistem penghantaran obat yang menjanjikan adalah nanoenkapsulasi. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk memperoleh formula optimum dari nanoenkapsulasi teofilin (NET) menggunakan sistem optimasi. Nanoenkapsulasi teofilin dipreparasi dengan menerapkan variasi konsentrasi PEG 6000 dan SLS mulai dari perbandingan terkecil 1:1 hingga terbesar 3:1. Adapun karakterisasi yang dilakukan terhadap lima formula NET meliputi persentase transmitan, ukuran partikel, dan indeks polidispersitas (PDI). Formula optimum NET terpilih kemudian ditetapkan zeta potensialnya menggunakan *Particle Size Analyzer*. Perbandingan antara PEG 6000 dan SLS sebesar 1,667:1 merupakan komposisi paling optimum yang mampu menghasilkan NET dengan ukuran partikel 11,9 nm, PDI 0,12 μ m, dan zeta potensial sebesar +18,87 mV.

Kata Kunci: Nanoenkapsulasi, nanopartikel, nanopresipitasi, teofilin

Abstract

Abstract Theophylline is a xanthine derivative used in the treatment of asthma that causes smooth muscle relaxation, especially bronchial smooth muscle dilation. So far, the pharmaceutical dosage forms of theophylline are very diverse, and most of them are intended for oral use. Oral administration

of drugs is known to be prone to causing gastrointestinal disorders such as indigestion. In addition, its stability is also easy to change due to the influence of enzymes, pH, and microbial degradation. One of the most promising drug delivery systems is nanoencapsulation. The purpose of this study was to obtain the optimum formula for theophylline nanoencapsulation (NET) using an optimization system. Theophylline nanoencapsulation was prepared by applying various concentrations of PEG 6000 and SLS, starting from the smallest ratio of 1:1 to the largest ratio of 3:1. The characterization carried out on the five NET formulas included transmittance percentage, particle size, and polydispersity index (PDI). The selected optimal NET formula was then used to determine the zeta potential using *Particle Size Analyzer*. The ratio of 1.667:1 between PEG 6000 and SLS is the most optimal composition capable of producing NET with a particle size of 11.9 nm, a PDI of 0.12 μm , and a zeta potential of +18,87 mV.

Keywords: Nanoencapsulation, nanoparticles, nanoprecipitation, theophylline

Submitted: 04 November 2022

Revised: 26 January 2023

Accepted: 26 January 2023

DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v5i1.1521>

1 Pendahuluan

Nanoteknologi di dalam bidang pengobatan biasa disebut juga dengan istilah *nanomedicine*. Dalam bidang farmasi, nanoteknologi dapat diaplikasikan sebagai pembawa atau penghantar suatu obat (*nanodevice*), *nanosensor*, *nanoinaging*, penghantar obat tertarget, dan juga *tissue engineering*. Nanopartikel didefinisikan sebagai partikel yang memiliki ukuran dalam kisaran nano hingga ratusan nanometer, tergantung pada tujuan penggunaannya [1]. Selain itu, nanopartikel juga dapat dimaknai dengan adanya suatu senyawa atau agen terapi yang terenkapsulasi oleh sebuah matriks polimer pembawanya. Sejauh ini telah banyak diketahui bahwa kelebihan dari sistem nanopartikel antara lain dapat meningkatkan kestabilan produk, absorpsi obat, dan juga meningkatkan aksi terapeutik obat pada jaringan target serta dapat menurunkan frekuensi penggunaan obat sehingga meningkatkan kenyamanan dan kepatuhan pasien [2]. Salah satu obat yang frekuensi penggunaannya berulang dalam satu hari adalah teofilin, teofilin merupakan derivat xantin yang digunakan dalam terapi asma dengan kemampuan merelaksasi otot polos khususnya dilatasi otot polos bronkus. Namun demikian, teofilin memiliki indeks terapi sempit sebesar 30-100 μM dan juga potensi efek

samping yang tinggi sehingga menjadikannya pilihan ketiga dalam terapi asma [3]. Sejauh ini bentuk sediaan farmasi teofilin sangat beragam dan sebagian besar ditujukan untuk penggunaan secara oral. Pada pemberian oral, stabilitas teofilin mudah berubah oleh adanya pengaruh enzim, pH, dan degradasi mikroba [4]. Teofilin juga diketahui dapat menyebabkan gangguan saluran cerna seperti indigesti [5] sehingga tidak heran jika senyawa ini mulai banyak dikaji dan dikembangkan sistem penghantarannya ke dalam mikropartikel [6], *hydrogel* [7], dan nanopartikel [8].

Sistem penghantaran obat teofilin yang lebih sederhana perlu dikembangkan lebih lanjut, salah satu sistem penghantaran obat yang dapat dilakukan adalah dengan memformulasi teofilin ke dalam nanoenkapsulasi. Ukuran partikel teofilin dalam rentang nanometer nantinya diharapkan mampu meningkatkan kestabilan produk dan juga meningkatkan aksi terapeutiknya [9]. Salah satu teknik nanoenkapsulasi sederhana yang dapat diterapkan adalah menggunakan metode nanopresipitasi. Metode ini banyak diminati karena faktor kemudahan yang ditawarkan dan juga proses yang cepat dibandingkan metode yang lain serta mampu menghasilkan partikel dalam rentang nano dan juga memiliki kemampuan efisiensi enkapsulasi (EE) yang

cukup tinggi. Metode ini melibatkan fase organik dan fase berair, dimana fase organik hendaknya dapat larut sempurna atau sebagian ke dalam fase berair [10]. Metode nanopresipitasi juga sering dikenal sebagai metode perpindahan pelarut. Selain melibatkan fase pelarut, metode ini juga memerlukan sebuah polimer sebagai *carrier* untuk mengentrap senyawa aktif [11]. Salah satu jenis polimer yang kerap dimanfaatkan sebagai pembawa adalah PEG 6000.

Penggunaan PEG 6000 sebagai polimer memiliki keuntungan harga yang lebih murah dibandingkan dengan pembawa nanopartikel yang lain seperti PLGA dan kitosan. Disamping itu, penelitian terdahulu menunjukkan bahwa PEG 6000 sebagai pengenkapsulasi mampu mengentrap salbutamol sulfat dengan EE mencapai 85% dan rata-rata ukuran partikel 365 nm [11]. PEG 6000 sebagai polimer nanopartikel juga pernah dikombinasikan dengan albumin dalam menghantarkan curcumin, pengembangan *drug delivery system* (DDS) ini didesain untuk studi sitotoksik *In vitro* pada sel kanker payudara MD-MB-231. Sistem nanopartikel tersebut berhasil meningkatkan kelarutan curcumin hingga delapan kali lipat jika dibandingkan dengan curcumin murni dan juga mampu mengontrol pelepasan kumulatif obat mencapai 90% pada hari ke-35. Selain itu menurut studi *In vitro*, persentase pertumbuhan sel kanker yang di *treatment* menggunakan nanopartikel curcumin juga terbukti lebih rendah dari pertumbuhan sel kanker dengan curcumin murni [12]. Hasil-hasil riset ini membuktikan bahwasannya sistem nanopartikel merupakan sistem penghantaran obat ideal yang menjanjikan dengan berbagai kelebihan yang ditawarkan. Meskipun demikian, kemampuan efisiensi enkapsulasi setiap zat aktif menjadi salah satu tantangan tersendiri dalam merancang sistem nanopartikel.

Sistem penghantaran nanopartikel untuk meningkatkan kemampuan enkapsulasi dan muatan obatnya dapat dicapai dengan melakukan optimasi antara variasi konsentrasi polimer dengan surfaktan. Seperti yang dilakukan oleh Yadav et al. (2017), pada riset tersebut peneliti mengkaji mengenai pengaruh adanya variasi konsentrasi polimer (kitosan) dengan surfaktan (tween 80) menggunakan

desain faktorial dalam mengenkapsulasi doxycycline HCl. Hasil riset menunjukkan bahwa seluruh 13 formula yang didesain memiliki ukuran partikel <300 nm dan EE >70% sedangkan formula optimum memiliki ukuran partikel 237 nm dan EE 78.16%. Pada studi *In vivo* menunjukkan bahwa formula optimum dari nanopartikel doxycycline HCl-kitosan-tween 80 yang diperoleh tersebut berhasil melewati sawar darah otak dan menghambat aktivitas antipsikotik secara signifikan bahkan pada dosis yang lebih rendah aktivitas yang ditunjukkan lebih baik dari doxycycline HCl murni. Adanya peningkatan atau penurunan konsentrasi dari surfaktan dan polimer yang dioptimasi diketahui berpengaruh terhadap ukuran partikel dan efisiensi enkapsulasi serta aktivitas farmakologi yang ditimbulkan [13]. Surfaktan berperan sebagai penurun tegangan antar muka partikel sehingga dapat menghasilkan larutan yang jernih dan stabil. Kejernihan sampel khususnya pada nanoenkapsulasi menjadi indikator awal keberhasilan suatu sistem tersebut dibuat. Kejernihan sampel umumnya akan memiliki persentase transmitan yang tinggi dan ukuran partikel yang rendah. Menurut Pan et al. (2019) [14] ukuran partikel akan dipengaruhi oleh interaksi antara surfaktan dan polimer serta komposisi rasio diantara keduanya.

Berdasarkan uraian di atas maka perlu dilakukan formulasi nanoenkapsulasi teofilin (NET) dengan menerapkan sistem optimasi pada komponen polimer dan surfaktan guna memperoleh karakteristik nanoenkapsulasi teofilin yang ideal. Kedepan sistem ini diharapkan dapat menjadi salah satu pilihan teknik dalam memperbaiki stabilitas obat teofilin dan juga menekan kejadian efek samping karena penggunaan oral.

2 Metode Penelitian

Alat yang digunakan meliputi alat-alat gelas, magnetik stirer, sonikator, *Particle Size Analyzer* (PSA), timbangan analitik, dan Spektrofotometer UV-Vis. Sedangkan bahan yang digunakan antara lain teofilin, PEG 6000, SLS, span 80, aseton, dan akuades. Adapun prosedur penelitian yang diterapkan adalah sebagai berikut:

Tabel 1 Formula Nanoenkapsulasi Teofilin

Formula (F)	Faktor yang dioptimasi		Rasio PEG 6000 : SLS	Span 80 (mg)	Aseton (mL)	Akuades (mL)
	PEG 6000 (mg)	SLS (mg)				
FA	10	10	1:1	25	10	ad 100
FB	11,25	8,75	1,28:1	25	10	ad 100
FC	15	5	3:1	25	10	ad 100
FD	13,75	6,25	2,2:1	25	10	ad 100
FE	12,5	7,5	1,667:1	25	10	ad 100

Keterangan FA=Formula A; FB=Formula B; FC=Formula C; FD=Formula D; FE=Formula E

2.1 Optimasi Formula

Optimasi formula nanoenkapsulasi dilakukan dengan dua faktor yakni konsentrasi polimer (PEG 6000 dan surfaktan (SLS) (Tabel 1).

2.2 Preparasi Nanoenkapsulasi Teofilin

Pembuatan nanoenkapsulasi diadopsi dari penelitian sebelumnya [11] dengan beberapa modifikasi yang dilakukan. Preparasi diawali dengan menyiapkan PEG 6000 dan teofilin (sejumlah tertentu sesuai dengan studi kelarutan) kemudian dilarutkan dalam aseton di bawah pengadukan secara kontinyu. Pada wadah yang lain dibuat campuran antara SLS dan span menggunakan *magnetic stirrer* serta diikuti dengan penambahan larutan teofilin tetes demi tetes. Pada akhir preparasi, campuran larutan tersebut ditambahkan akuades dan disonikasi.

2.3 Karakterisasi Nanoenkapsulasi

Karakterisasi fisik nanoenkapsulasi dalam penelitian ini ditentukan berdasarkan beberapa parameter yaitu:

2.3.1 Persentase Transmittan

Penetapan nilai transmittan menggunakan Spektrofotometer UV-Vis dengan blanko akuades pada panjang gelombang 650 nm. Pengukuran persentase transmittan mengindikasikan kejernihan dari suatu sampel yang diukur.

2.3.2 Ukuran Partikel dan Indeks Polidispersitas

Pengukuran kedua parameter ini menggunakan PSA Horiba SZ-100. Pembacaan sampel dilakukan tiga kali untuk memperoleh nilai rata-ratanya [15].

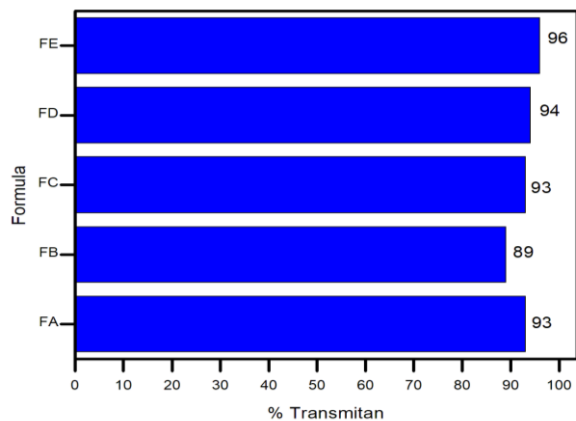
2.3.3 Zeta Potensial

Pengukuran zeta potensial menggunakan PSA Horiba SZ-100 dan dilakukan terhadap formula optimum nanoenkapsulasi teofilin.

3 Hasil dan Pembahasan

Ukuran partikel merupakan parameter penting pada DDS nanopartikel, hal ini disebabkan karena partikel dalam rentang nano turut menentukan distribusi *In vivo*, pelepasan obat, toksisitas, dan juga kemampuan dalam sistem tertarget [16]. Selain parameter ukuran partikel, faktor seperti distribusi ukuran juga sangat mempengaruhi penghantaran obat. Hasil karakterisasi fisik nanoenkapsulasi teofilin disajikan pada Gambar 1 dan Tabel 2. Persentase transmittan menggambarkan kejernihan suatu sampel, semakin tinggi persentase transmittan umumnya juga akan diikuti oleh peningkatan kejernihan sampel dan penurunan ukuran partikel. Hal ini menandakan bahwa ukuran partikel pada larutan tersebut kecil sehingga tidak tampak secara visual. Adanya peningkatan jumlah surfaktan dalam formula tidak diikuti dengan kenaikan nilai transmittan sampel. Hal ini dapat terjadi karena dalam formulasi yang dilakukan selain melakukan optimasi pada variasi konsentrasi surfaktan, optimasi juga dilakukan pada konsentrasi polimer. Selain itu, variasi konsentrasi tersebut juga berpengaruh terhadap ukuran partikel yang diperoleh. Empat formula NET diketahui masuk dalam rentang nano meskipun hanya dua formula yang memiliki ukuran di bawah 100 nm. Menurut Fitri (2020), kenaikan jumlah polimer akan diikuti dengan peningkatan ukuran partikel yang ditandai dengan menurunnya kejernihan larutan karena adanya struktur *folding* rantai dalam polimer yang terdispersi dalam medium semakin banyak [17]. Hasil ini juga didukung oleh riset yang lain, semakin meningkatnya

jumlah polimer kitosan yang digunakan dalam nanopartikel zeerumbon mengakibatkan ukuran partikel yang semakin meningkat pula karena terbentuknya aglomerat [18].



Gambar 1 Hasil Persentase Transmittan NET (FA=Formula A; FB=Formula B; FC=Formula C; FD=Formula D; FE=Formula E)

Adanya peningkatan jumlah polimer maka akan menaikkan viskositas dan diikuti dengan peningkatan ukuran partikel. Hal ini juga didukung oleh riset yang dilakukan oleh Fitri et al. (2020) dimana kenaikan rasio kitosan dalam nanopartikel ekstrak etanol daun salam akan diikuti dengan kenaikan ukuran partikel dan zeta potensialnya [17]. Ukuran partikel paling kecil dimiliki oleh formula FE yang terdiri dari komponen PEG 6000 sebesar 12,5 mg dan SLS 7,5 mg (Tabel 1). Berdasarkan hasil ini dapat diketahui bahwa pada konsentrasi batas tengah PEG 6000 dan batas tengah SLS dapat menghasilkan ukuran partikel yang lebih kecil. Hasil ini selaras dengan hasil riset tentang nanopartikel oleh peneliti sebelumnya bahwa dalam sistem optimasi antara dua komponen bahan maka suatu respon (ukuran partikel) yang dihasilkan akan sangat dipengaruhi oleh interaksi antara dua komponen tersebut dan juga komposisi rasio diantara keduanya [14]. Dengan demikian, rasio perbandingan antara polimer PEG 6000 dengan SLS pada titik 1,667:1 dianggap sebagai komposisi formula NET paling optimal yang mampu menghasilkan ukuran partikel sebesar 11,9 nm (Tabel 2).

Selain ukuran partikel, distribusi ukuran partikel nampaknya juga mempengaruhi suatu

pengantaran dan juga pelepasan obat. Indeks polidispersitas suatu sampel akan menggambarkan keseragaman ukuran molekul di dalam sampel tersebut [19]. PDI dikatakan baik jika nilai yang dimiliki oleh sampel semakin mendekati nol [17]. Berdasarkan hasil pengukuran diketahui bahwasannya formula FE memiliki nilai PDI terkecil (0,12 μm). Selain memiliki ukuran partikel yang baik formula FE juga memiliki ukuran partikel yang seragam sehingga berpotensi besar dapat terdistribusi dengan baik ke tempat aksinya. Menurut Laili (2014) PDI yang bernilai 0,01 hingga 0,5 atau 0,7 masuk dalam kategori partikel monodispers, sedangkan nilai yang melebihi 0,7 dinyatakan sebagai sistem nanopartikel yang memiliki distribusi ukuran partikel yang sangat luas (polidispers) [20]. Dengan demikian berdasarkan data keseluruhan hasil karakterisasi maka formula FE merupakan formula yang paling optimum dalam memenuhi karakteristik NET yang baik sehingga ditetapkan sebagai formula yang diuji lebih lanjut untuk mengetahui sejauh mana kestabilan yang dimilikinya.

Tabel 2 Hasil Karakterisasi NET

No	Formula	Ukuran partikel (nm)	Indeks polidispersitas (μm)
1	FA	846,2	0,498
2	FB	595,8	1,513
3	FC	1124,9	0,908
4	FD	12,2	0,289
5	FE	11,9	0,120

Keterangan FA=Formula A; FB=Formula B; FC=Formula C; FD=Formula D; FE=Formula E

Tabel 3 Hasil Pengukuran Zeta Potensial Formula Terpilih

Zeta potensial (mV)			
FE 1	FE 2	FE 3	Rerata
+17,8 mV	+17,5 mV	+20,3 mV	+18,87 \pm 1,5 mV

Keterangan: Pengukuran zeta potensial formula FE dilakukan 3 kali (n=3)

Parameter karakterisasi terakhir yang diukur ialah zeta potensial, parameter ini merupakan indikator stabilitas suatu koloid. Semakin tinggi nilai zeta potensial maka larutan sampel yang diukur akan semakin stabil [21]. Hal ini terjadi karena rendahnya ikatan atau interaksi antar partikel satu dengan yang lain sehingga tidak terjadi flokulasi [19]. Zeta

potensial hanya diukur pada formula FE yang memiliki kualitas terbaik dari keseluruhan evaluasi yang dilakukan dengan hasil sebesar +18,87 mV (Tabel 3), hasil ini menunjukkan bahwa formula FE memiliki stabilitas koloid yang kurang baik sehingga dimungkinkan akan mengalami agregasi dan flokulasi selama periode waktu tertentu. Idealnya suatu zeta potensial hendaknya bernilai kurang dari -30 mV atau lebih dari +30 mV [22]. Jika ditinjau dari hasil pengukuran yang diperoleh mengindikasikan bahwa keberadaan SLS sebagai surfaktan di dalam formula FE dengan konsentrasi paling rendah dibandingkan dengan formula yang lain nampaknya belum optimal dalam menurunkan tegangan antar muka antara zat aktif dan juga polimernya. Menurut Astete *et al.* (2006) selain konsentrasi polimer yang digunakan, parameter seperti jenis surfaktan, bobot molekul polimer, pemilihan pelarut, serta rasio antara polimer-surfaktan yang digunakan juga diketahui berpengaruh pada karakter partikel seperti ukuran partikel, distribusi partikel, zeta potensial, morfologi, dan efisiensi enkapsulasi [23]. Dengan demikian hasil yang diperoleh dalam riset ini sesuai dengan teori di atas bahwa adanya variasi konsentrasi antara polimer dan surfaktan pada setiap formula akan memberikan pengaruh pada karakter fisik nanopartikel teofilin baik ukuran partikel, transmitan, PDI, dan juga zeta potensialnya.

Adanya sistem optimasi dalam merancang suatu sediaan farmasi diharapkan mampu meningkatkan kualitas produk dan efisiensi proses produksi dengan mengendalikan komposisi tiap-tiap bahan dalam ukuran yang optimum. Penerapan teknik optimasi yang sistematis seperti *Design Expert* telah banyak diketahui efektif dalam mengurangi jumlah percobaan dalam suatu formulasi sehingga dapat menurunkan biaya serta menghemat waktu produksi.

4 Kesimpulan

Variasi konsentrasi antara PEG 6000 dan juga SLS sangat berpengaruh terhadap karakteristik fisik nanoenkapsulasi teofilin yang dihasilkan. Komposisi optimum untuk kedua faktor tersebut berada pada kisaran perbandingan 1,667:1 (12,5 mg dan 7,5) yang mampu menghasilkan ukuran partikel 11,9 nm,

PDI 0,12 μm , dan zeta potensial sebesar +18,87 mV. Pengembangan sistem DDS nanoenkapsulasi teofilin dengan polimer PEG 6000 dapat menjadi salah satu pilihan alternatif yang cukup menjanjikan dalam upaya peningkatan kestabilan produk dan menekan kejadian efek samping karena penggunaan oral. Namun demikian perlu dilakukan formulasi lanjutan menggunakan *Simplex Lattice Designs* atau *Factorial Designs* dengan memasukkan parameter ukuran partikel, transmitan, dan PDI sebagai respon untuk memperoleh komposisi optimum dari polimer dan surfaktan dengan nilai *desirability* tertinggi.

5 Konflik Kepentingan

Tidak terdapat konflik kepentingan terhadap pihak lain.

6 Daftar Pustaka

- [1] Sutradhar, K. B., & Amin, M, (2014). Nanotechnology in Cancer Drug Delivery and Selective Targeting, *International Scholarly Research Notices*, 1-12.
- [2] Parveen, S., & Sahoo, S. K, (2008). Polymeric Nanoparticles for Cancer Therapy, *Journal of Drug Targeting*, 16, (2), 108-123.
- [3] Buhecha, M. D., Lansley, A. B., Somavarapu, S., & Pannala, A. S, (2019). Development and Characterization of PLA Nanoparticles for Pulmonary Drug Delivery: Co-Encapsulation of Theophylline and Budesonide, A Hydrophilic and Lipophilic drug, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 53, 1-13.
- [4] Akmarina, C. A, (2016). Aplikasi Kitosan Dalam Bidang Farmasetik, *Farmaka*, 14, (2), 318-330.
- [5] Akib, N. I., Ritonga, H., & Mahfuz, M, (2019). Preparasi Teofilin dalam Pembawa Vesikular Etosom untuk Penggunaan Transdermal, *Jurnal Farmasi, Sains, dan Kesehatan*, 5, (1), 25-28.
- [6] Rijal, M. A. S., Mikail, A., & Sari, R, (2010). Pengaruh pH Larutan Tripolifosfat Terhadap Karakteristik Fisik Serta Profil Pelepasan Mikropartikel Teofilin-Chitosan, *Majalah Farmasi Airlangga*, 8, (2), 26-30.
- [7] Popa N, Ovidlu N, Lenuta P, Catalina EL, Marcel IP. (2010). Hydrogels Based on Chitosan-Xanthan for Controlled Release of Theophylline, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 21, 1241-1248.
- [8] Jin, B., Zhou, X., Chen, C., Zhang, X., & Chen, S, (2015). Preparation, Characterization and In Vitro Evaluation of Theophylline Nanoparticles Prepared with Dextran-Conjugated Soy

- Protein, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 14, (8), 1323-1332.
- [9] Kadian, R. (2018). Nanoparticles: A promising drug delivery approach, *Asian J Pharm Clin Res*, 11, (1), 30-5.
- [10] Hapsari, R. B., Pranoto, Y., Murdiati, A., & Supriyanto, S. (2022). Optimasi Proses Nanopresipitasi pada Nanoenkapsulasi Ekstrak Kasar Daun Kakao (*Theobroma cacao* L.) Menggunakan Response Surface Methodology (RSM), *agriTECH*, 42, (1), 75-85.
- [11] Theodore. E.A., Mufeeda. T., Puvitha. T.C., Manavalan. R., Venkatanarayanan. R. (2016). Formulation and Evaluation of Salbutamol Sulphate Nanoparticles, *Asian Journal of Research in Biological And Pharmaceutical sciences*, 4, (2), 80-88.
- [12] Thadapally, R., Aafreen, A., Aukunuru, J., Habibuddin, M., & Jogala, S. (2016). Preparation and Characterization of PEG-Albumin-Curcumin Nanoparticles Intended to Treat Breast Cancer, *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 78, (1), 65.
- [13] Yadav, M., Parle, M., Sharma, N., Dhingra, S., Raina, N., & Jindal, D. K. (2017). Brain Targeted Oral Delivery of Doxycycline Hydrochloride Encapsulated Tween 80 Coated Chitosan Nanoparticles Against Ketamine Induced Psychosis: Behavioral, Biochemical, Neurochemical And Histological Alterations In Mice, *Drug delivery*, 24(1), 1429-1440.
- [14] Pan, C., Qian, J., Fan, J., Guo, H., Gou, L., Yang, H., & Liang, C. (2019). Preparation Nanoparticle by Ionic Cross-Linked Emulsified Chitosan and Its Antibacterial Activity, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 568, 362-370.
- [15] Masoud, E. A. M., Haji, B. S., & Mohammad, A. O. (2012). The Influence of Sucrose Ester Surfactants and Different Storage Conditions on the Preparation of a Novel Swietenia Macrophylla Oil Nanoemulsion, *International Research Journal of Pharmacy*, 3, (6), 199-207.
- [16] Artini, I. G. A. (2013). Peranan Nanopartikel Dalam Penatalaksanaan Kanker di Era Targeting Therapy, *Indonesian Journal of Cancer*, 7,(3).
- [17] Fitri, D., Kiromah, N. Z., & Widiastuti, T. C. (2020). Formulasi Dan Karakterisasi Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) Pada Berbagai Variasi Komposisi Kitosan Dengan Metode Gelasi Ionik, *J Pharm Sci*, 1, 62.
- [18] Andasari, S. D., & Da'i, M. (2017). Formulasi Nanopartikel Zerumbon dari Rimpang Lempuyang Gajah (*Zingiber zerumbet* L.): Enkapsulasi dengan Kitosan dan Aktivitas Sitotoksiknya Terhadap Sel Kanker T47, *Disertasi*, Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- [19] Ferdiansyah, F., Heriyanto, H., Wijaya, C. H., & Limantara, L. (2017). Pengaruh Metode Nanoenkapsulasi terhadap Stabilitas Pigmen Karotenoid dan Umur Simpan Minyak dari Buah Merah (*Pandanus conoideus* L), *Agritech*, 37, (4), 369-376.
- [20] Laili, H. N., Winarti, L., & Sari, L. O. R. K. (2014). Preparasi dan Karakterisasi Nanopartikel Kitosan-Naringenin dengan Variasi Rasio Massa Kitosan-Natrium Tripolifosfat (Preparation and Characterization of Naringenin-Chitosan Nanoparticles with Various Mass Ratio of Chitosan-Sodium Tripolyphosphat), *Pustaka Kesehatan*, 2, (2), 308-313.
- [21] Masarudin, M. J., Cutts, S. M., Evison, B. J., Phillips, D. R., & Pigram, P. J. (2015). Factors Determining The Stability, Size Distribution, and Cellular Accumulation of Small, Monodisperse Chitosan Nanoparticles as Candidate Vectors For Anticancer Drug Delivery: Application to The Passive Encapsulation of Doxorubicin, *Nanotechnology science and applications*, 8, 67-80.
- [22] Nurismawati, D. A., & Priani, S. E. (2021). Kajian Formulasi dan Karakterisasi Self-nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) sebagai Penghantar Agen Antihiperlipidemia Oral, *Jurnal Riset Farmasi*, 114-123.
- [23] Astete, C. E., & Sabliov, C. M. (2006). Synthesis and characterization of PLGA nanoparticles, *Journal of biomaterials science, polymer edition*, 17(3), 247-289.

How to Cite:

Sholikhah, M., Apriyanti, R., Sarmadi, S., 2023. Penerapan Teknik Nanopresipitasi pada Nanoenkapsulasi Teofilin dengan Variasi Konsentrasi Polimer dan Surfaktan. *J. Sains Kes.*, 5(1). 29-36.
DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v5i1.1521>



Copyright (c) 2023, Jurnal Sains dan Kesehatan (J. Sains Kes.).
Published by Faculty of Pharmacy, University of Mulawarman, Samarinda, Indonesia.
This is an Open Access article under the CC-BY-NC License.