

FORMULASI DAN KARAKTERISASI NANOENKAPSULASI YEAST BERAS HITAM DENGAN METODE SONIKASI MENGGUNAKAN POLOXAMER

FORMULATION AND CHARACTERIZATION OF NANOENCAPSULATION YEAST BLACK RICE BY SONICATION METHOD WITH POLOXAMER

*Nur Aida Amyliana and Rudiana Agustini**

Department of Chemistry, Faculty of Mathematics and Natural Sciences

State University of Surabaya

Jl. Ketintang, Surabaya (60231), Telp. 031-8298761

**Corresponding author, email: rudianaagustini@yahoo.co.id*

Abstrak. *Yeast beras hitam adalah suatu produk fermentasi pada media tepung beras hitam yang berpotensi untuk dimanfaatkan sebagai senyawa aktif dalam obat. Komponen biokatif dalam yeast perlu dilindungi agar tidak terjadi kerusakan, salah satunya yakni dengan enkapsulasi. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh formulasi dalam nanoenkapsulasi yeast dengan teknik sonikasi yang menggunakan bahan pelindung atau wall material poloxamer. Karakterisasi nanokapsul yang dilakukan meliputi ukuran partikel dan zeta potensial menggunakan alat Particle Size Analyzer ukuran partikel dan pengamatan morfologi partikel menggunakan Transmission Electron Microscopy (TEM). Hasil penelitian menunjukkan bahwa formula terbaik dalam pembuatan nanokapsul yeast adalah dengan perbandingan yeast dan poloxamer sebesar 1:4. Karakterisasi nanokapsul menghasilkan ukuran partikel 260 nm dengan zeta potensial -6.96 mV. Berdasarkan hasil penelitian terlihat bahwa nanokapsul berbentuk partikel yang memanjang dan terikat satu sama lain, secara keseluruhan yeast telah terenkapsulasi oleh poloxamer.*

Kata kunci : *yeast, poloxamer, formulasi, nanoenkapsulasi, sonikasi*

Abstract. *Yeast is a fermentation product in black rice that has opportunity to be used as an active compound in medications. Yeast's biocative components needed to prevent the damage by encapsulation. The aim of the research was to determine the effect of formulation on nanocapsule yeast using the sonication technique with poloxamer as wall material. Characterization of nanocapsule was done through particle size and zeta potential with the Particle Size Analyzer and particle morphology with Transmission Electron Microscopy (TEM). The results showed that the best formula of yeast nanocapsules at the ratio between yeast and poloxamer was 1: 4. Nanocapsule characterization resulted particle size was 260 nm and a zeta potential was -6.96 mV. Based on the result of the studies, it appears that nanocapsule had elongated morphology that bound to each another, overall the yeast has been encapsulated by poloxamer.*

Key words: *yeast, poloxamer, formulation, nanoencapsulation, sonication*

PENDAHULUAN

Yeast beras hitam adalah suatu produk fermentasi dalam media tepung beras. Pada beras hitam terkandung protein 10,60%, serat kasar 2,43%, air 11,00%, amilum 13,26%, dan kromium $20 \times 10^{-4}\%$ [1]. *Yeast* beras hitam berpotensi untuk dimanfaatkan sebagai senyawa aktif dalam obat. Komponen biokatif dalam *yeast* perlu dilindungi

agar tidak terjadi kerusakan, salah satunya yakni dengan enkapsulasi.

Enkapsulasi adalah proses penyalutan bahan inti yang berupa zat padat atau cair menggunakan bahan pelindung [2]. Enkapsulasi menghasilkan partikel dengan diameter mikrometer hingga nanometer. Teknik mikroenkapsulasi menghasilkan ukuran partikel yang relatif besar ($> 1 \mu\text{m}$) dan bersifat polidispersi

sehingga secara termodinamik tidak stabil dan bersifat kurang ideal [3]. Enkapsulasi dalam skala nano telah dikembangkan untuk dapat mengatasi lambat dan rendahnya serapan serta ketidakstabilan komponen pada mikroenkapsulasi [4].

Nanoenkapsulasi memungkinkan bahan aktif untuk lepas melalui lapisan dinding (*wall material*) secara berkala, hal ini dapat meningkatkan efisiensi penggunaan bahan aktif [5]. Selain melindungi komponen bioaktif partikel inti, enkapsulasi juga dapat meminimalkan dampak bahaya antar senyawa jika berinteraksi satu sama lain [6]. Nanoenkapsulasi memiliki beberapa keuntungan diantaranya memiliki potensi untuk meningkatkan bioavailabilitas, meningkatkan kelarutan dan pelepasan terkontrol, serta memungkinkan penargetan presisi dari senyawa bioaktif [7].

Nanoenkapsulasi digunakan dalam sistem penghantar obat karena dapat melakukan sistem pelepasan terkontrol dan langsung menuju target. Ukuran nanokapsul bervariasi dari 5-1000 nm, tetapi pada umumnya 100-500 nm. Nanokapsul dapat dibuat dengan polimer alami atau sintesis. Dalam nanokapsul, obat ditempatkan pada rongga inti bagian dalam, yang memberikan perlindungan dari degradasi yang cepat [8].

Nanokapsul telah dimanfaatkan dalam peningkatan bioavailabilitas serta kelarutan klotrimazol dan ekonazol sebagai obat anti jamur. Pengujian dilakukan secara oral pada tikus dan dianalisis menggunakan HPLC. Obat dengan sistem nanoenkapsulasi memberikan pelepasan terkontrol selama 5-6 hari dibandingkan dengan obat yang tidak dienkapsulasi yang hanya bertahan 3-4 jam [9].

Salah satu metode enkapsulasi yang dapat digunakan adalah sonikasi. Metode sonikasi yakni melarutkan bahan inti ke dalam larutan matriks untuk membentuk kapsul dengan bantuan sonikator. Metode sonikasi menggunakan gelombang ultrasonik yang dapat mempercepat waktu kontak antara sampel dengan pelarut meskipun pada suhu ruang. Gelombang tersebut ditembakkan ke dalam medium cair sehingga menghasilkan gelembung kavitas yang dapat menyebabkan partikel memiliki diameter dalam skala nano [10].

Pemilihan bahan sebagai *wall material* untuk mendapatkan ukuran nano berpengaruh pada keberhasilan nanoenkapsulasi. *Wall material* atau bahan pelindung pada nanoenkapsulasi dapat

berupa dua macam, Polimer *bidegradable* atau surfaktan. Polimer *bidegradable* akan mempertahankan sifat fisiknya selama periode waktu tertentu, kemudian secara bertahap terurai menjadi molekul terlarut yang dapat dikeluarkan dari tubuh [11]. Sedangkan surfaktan adalah molekul yang struktur kimianya terdiri dari dua bagian yang mempunyai perbedaan afinitas terhadap berbagai pelarut, yaitu bagian hidrofobik dan hidrofilik. Penggunaan surfaktan dapat meningkatkan kestabilan emulsi dengan cara menurunkan tegangan antarmuka, antara fasa minyak dan fasa air [12].

Poloxamer yang biasa disebut dengan *pluronic* atau *lutrol* merupakan surfaktan nonionik yang banyak diaplikasikan dalam bidang farmasi sebagai *emulsifier*, *solubilizer*, dan penstabil suspensi dalam bentuk *liquid oral*, *topical*, dan *parenteral*. Poloxamer berbentuk butiran hambar, tidak berbau, dan berwarna putih lilin yang memiliki sifat pembentuk gel termosensitif dan dapat terurai secara hayati [13].

Pada penargetan nanopartikel doksorubisin (DOX), terbukti penggunaan poloxamer sebagai *wall material* dapat melintasi sawar darah otak dan secara efektif menurunkan pertumbuhan tumor pada tikus [14]. Selain itu, poloxamer juga digunakan sebagai sistem pembawa insulin dalam pemberian secara oral. Hasil menunjukkan bahwa penyerapan insulin oral dengan menggunakan poloxamer lebih efektif dalam sistem pengiriman nanopartikel [15].

Pemanfaatan poloxamer sebagai *wall material* pada PLGA yang disonikasi selama 300 detik menghasilkan efisiensi enkapsulasi sebesar 2.199 % w/v. Hasil yang didapat lebih tinggi daripada penggunaan matriks PVA, karbopol, dan HPMC yang hanya memiliki nilai efisiensi enkapsulasi kurang dari 1% [16].

Pada penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh formulasi terhadap karakteristik nanoenkapsulasi *yeast* beras hitam menggunakan matriks poloxamer. Karakterisasi nanoenkapsulasi yang dilakukan meliputi ukuran partikel, distribusi ukuran partikel, stabilitas, serta morfologi partikel.

METODE PENELITIAN

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah ekstrak *yeast* beras hitam, aquades, poloxamer 188.

Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah neraca analitik, spatula, labu ukur 50 mL, gelas kimia 100 mL, gelas ukur 50 mL, corong kaca, pipet tetes, mikro pipet, magnetik stirrer, sentrifuse, *probe sonicator*, *Particle Size Analyzer* (PSA Malvern instrumen, MAL1061025 DTS version 7.01), *freeze dryer*, dan *Transmission Electron Microscopy* (TEM, JEM-1400).

Prosedur Penelitian**Tahap Preparasi Sampel**

Yeast beras hitam mula-mula dimaserasi menggunakan aquades selama 3x24 jam. Lalu filtrat hasil maserasi disaring menggunakan pipa vakum dan diuapkan menggunakan *freeze dryer*. Ekstrak *yeast* yang diperoleh digunakan sebagai *core material* dalam nanoenkapsulasi.

Pembuatan Nanokapsul *Yeast*

Pembuatan nanokapsul *yeast* diawali dengan melarutkan ekstrak *yeast* beras hitam dan surfaktan poloxamer ke dalam 10 mL aquades. Nanokapsul *yeast* dibuat dengan perbandingan 1:1, 1:2, 1:3, dan 1:4 dilarutkan dengan aquades hingga homogen. Selanjutnya dilakukan proses sonikasi selama 5 menit pada frekuensi 12.5 Hz. Hasil nanoenkapsulasi kemudian disentrifuse dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit dan diambil bagian supernatan. Hasil nanokapsul *yeast* disimpan dalam wadah tertutup untuk dikarakterisasi.

Karakterisasi Nanokapsul *Yeast***Penentuan Ukuran dan Distribusi Partikel**

Untuk mengetahui ukuran nanokapsul *yeast* dilakukan pengukuran ukuran dan distribusi ukuran partikel menggunakan *particle size analyzer* (PSA). Distribusi ukuran partikel dinyatakan dalam indeks polidispersitas [17].

Penentuan Zeta Potensial pada Formula Terpilih

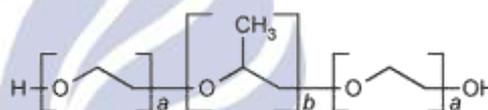
Potensial zeta ditentukan untuk mengetahui muatan permukaan nanokapsul *yeast*. Alat yang digunakan adalah malvern *zeta analyser*. Penentuan zeta potensial dilakukan pada suhu 25°C dengan indeks refraksi 1,330; viskositas 0.8872 cP; dan intensitas penghamburan 106,9 kcps [18].

Pengujian Morfologi Nanokapsul *Yeast* pada Formula Terpilih

Morfologi nanokapsul *yeast* diamati menggunakan TEM, dengan cara meletakkan 1 tetes larutan sampel secara menyebar pada grid tembaga 200-mesh dilapisi dengan membran karbon. Foto TEM diambil dengan beberapa perbesaran untuk mendapatkan gambar yang tepat [19].

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ekstrak *yeast* beras hitam dibuat dalam sediaan nanopartikel untuk meningkatkan kelarutannya serta melindungi senyawa bioaktif yang terkandung didalamnya. Matriks yang digunakan dalam nanoenkapsulasi yakni poloxamer. Poloxamer adalah surfaktan nonionik yang terdiri dari polipropilen oksida dengan blok polietilen oksida di kedua sisi (PEO-PPO-PEO) [13].



Gambar 1. Struktur poloxamer [20].

Poloxamer dikategorikan berdasarkan berat molekul serta keadaan fisiknya yaitu padat, pasta, atau cair [13]. Poloxamer dalam bentuk padat berperan sebagai *wetting agent*, *plasticizer*, dan dapat meningkatkan kelarutan serta bioavailabilitas pada obat yang memiliki tingkat kelarutan yang rendah dalam air [21].

Nanokapsul ekstrak *yeast* beras hitam dibuat dengan perbandingan *yeast* dan poloxamer sebesar 1:1, 1:2, 1:3, dan 1:4, yang dilarutkan ke dalam 10 mL aquades hingga homogen. Selanjutnya dilakukan proses sonikasi selama 5 menit pada frekuensi 12.5 Hz.

Tabel 1. Formula enkapsulasi

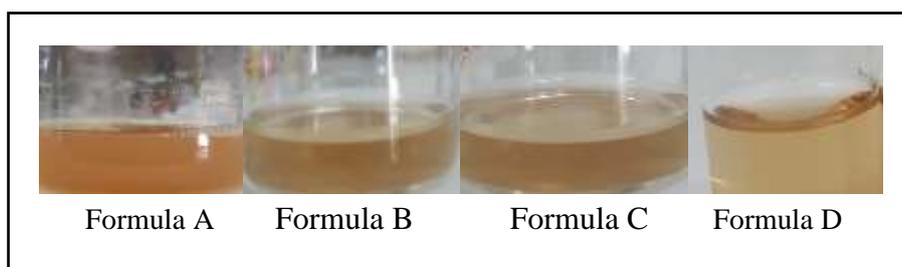
Formula	Yeast (mg)	Poloxamer (mg)
A	20	20
B	20	40
C	20	60
D	20	80

Metode yang digunakan dalam pembuatan nanokapsul adalah metode sonikasi. Penggunaan gelombang ultrasonik (sonikasi) dalam pembentukan materi berukuran nano sangatlah efektif. Gelombang ultrasonik yang diberikan

dapat memecah partikel yang sebelumnya partikel membentuk gelembung yang menyerap gelombang kemudian partikel pecah menjadi ukuran yang lebih kecil [10].

Radiasi ultrasonik memecah ikatan kimia melalui tiga tahapan. Tahap pertama yaitu pembentukan gelembung dalam bath sonikasi. Tahap kedua adalah pertumbuhan gelembung yang terjadi melalui difusi uap zat terlarut pada gelembung, dan tahap ketiga adalah pecahnya

gelembung yang terjadi ketika ukuran gelembung mencapai nilai maksimumnya. Gelombang ultrasonik tidak secara langsung berinteraksi dengan molekul-molekul untuk menginduksi suatu perubahan kimia. Interaksi gelombang ultrasonik dengan molekul-molekul terjadi melalui perantara berupa cairan. Gelombang yang dihasilkan oleh tenaga listrik diteruskan oleh media cair ke target yang dituju [22].



Gambar 2. Nanokapsul ekstrak *yeast* beras hitam dengan poloxamer

Secara visual untuk mengetahui sediaan yang dapat dikatakan ukuran nano dapat dilihat dengan pengamatan fisik yaitu melihat tampilan warna pada sampel. Hasil nanoenkapsulasi *yeast* dengan menggunakan sonikator memperlihatkan bahwa semakin kecil konsentrasi surfaktan yang digunakan, maka partikel terlihat lebih jelas dibandingkan pada konsentrasi surfaktan yang tinggi. Baik konsentrasi surfaktan maupun konsentrasi bahan inti yang terenkapsulasi sangat berpengaruh terhadap efisiensi penjerapannya, semakin rendah konsentrasi matriks maka akan terbentuk agregat dengan diameter yang besar [23].

Tabel 2. Hasil penetapan distribusi dan ukuran partikel

Formula	Ukuran Partikel (nm)	Indeks Polidispersitas (PDI)
A	3136	0.437
B	529.9	0.662
C	437.0	0.806
D	260.0	0.371

Ukuran partikel sangat penting dalam sistem nanoenkapsulasi. Ukuran partikel nanokapsul *yeast* diukur menggunakan instrumen *Particle Size Analyzer* (PSA). Nanokapsul yang masuk dalam rentang ukuran nanopartikel yaitu pada formula B, C, dan D dengan perbandingan *yeast* dan surfaktan sebesar 1:2; 1:3; dan 1:4. Pada

formula A dengan perbandingan *yeast* dan matriks sebesar 1:1 tidak termasuk rentang ukuran nanopartikel, karena memiliki ukuran sebesar 3136 nm (lebih dari 1000 nm).

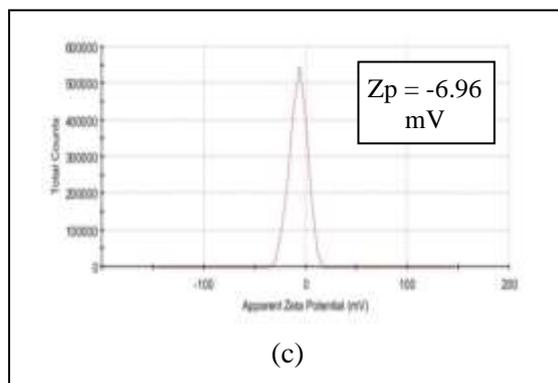
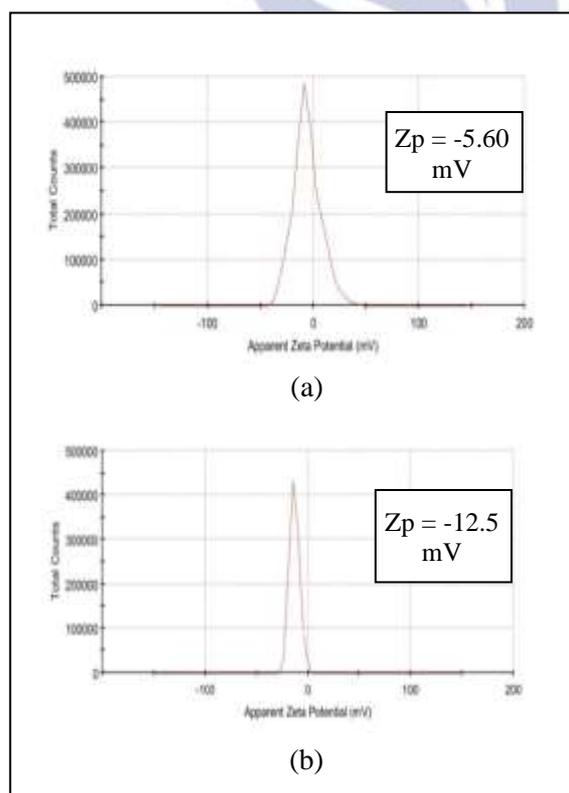
Berdasarkan data, diketahui ukuran nanokapsul terkecil yaitu pada formula D perbandingan *yeast* dan matriks sebesar 1:4 yakni 260 nm. Pada formula B didapatkan ukuran partikel sebesar 529.9 nm dan pada formula C didapatkan ukuran partikel sebesar 437.0 nm.

Distribusi ukuran partikel merupakan karakteristik yang penting dalam mempengaruhi *drug loading*, pelepasan obat, dan stabilitas [24]. Distribusi ukuran partikel dinyatakan dalam indeks polidispersitas. Indeks polidispersitas dikategorikan menjadi 2, yaitu monodispersi dan polidispersi. Nilai indeks polidispersitas monodispersi berada pada rentang 0.01-0.6, sedangkan kategori polidispersitas adalah >0.6 [25].

Indeks polidispersitas monodispersi menandakan partikel mempunyai tingkat keseragaman yang baik sehingga cenderung lebih stabil daripada polidispersitas. Sedangkan kategori polidispersitas memiliki partikel yang cenderung membentuk agregat [26]. Berdasarkan nilai indeks polidispersitas yang diperoleh pada pengukuran nanokapsul *yeast*, pada formula D memiliki indeks polidispersitas pada kategori monodispersi yakni 0.371, sedangkan pada formula B dan C memiliki indeks polidispersitas pada kategori polidispersitas.

Kesimpulan dari pengamatan ukuran partikel, didapatkan formula D sebagai formula terbaik karena memiliki ukuran yang kecil dan nilai indeks polidispersitas yang mendekati 0. Hal ini dapat terjadi karena penggunaan surfaktan yang lebih banyak dapat mencegah terjadinya aglomerasi antar partikel-partikel yang pecah setelah pengadukan.

Karakterisasi selanjutnya pada formula terpilih (formula D) yakni penentuan zeta potensial. Penentuan zeta dilakukan untuk mengetahui sifat muatan permukaan suatu partikel. Pada pengujian zeta potensial diharapkan nilai zeta lebih besar dari +25 mV atau -25 mV, karena jika nilai zeta tinggi (negatif atau positif) secara elektrik akan bersifar stabil. Jika nilai zeta rendah akan cenderung menggumpal atau mengalami flokulasi yang kemudian menyebabkan stabilitas fisik yang buruk [27]. Akan tetapi Zeta potensial bukan parameter utama dalam menentukan kestabilan suatu nanopartikel, faktor lain yang juga berpengaruh diantaranya ukuran, distribusi, dan morfologi partikel [28].



Gambar 3. Grafik pengukuran potensial zeta (a) *yeast* (b) poloxamer (c) nanokapsul *yeast*

Hasil pengukuran zeta potensial nanokapsul *yeast* pada formula D adalah -6.96 mV. Potensial zeta yang bernilai negatif menandakan bahwa nanokapsul *yeast* mempunyai muatan permukaan yang negatif. Nilai potensial zeta dipengaruhi oleh komposisi partikel [24]. Baik *yeast* maupun poloxamer mempunyai muatan negatif. Pada pengukuran zeta potensial didapatkan nilai masing-masing sebesar -5.60 mV dan -12.5 mV.

Pada permukaan partikel, muatan negatif poloxamer berinteraksi dengan *yeast* sehingga potensial zeta nanoenkapsulasi mengalami peningkatan muatan negatif. Peningkatan muatan negatif berkaitan dengan meningkatnya kelarutan nanokapsul. Pada penggunaan poloxamer sebagai *wall material* asam gamboat, setelah proses enkapsulasi potensial zeta mengalami peningkatan dari -8.52 mV menjadi -13.57 mV [29].

Selain muatan anionik, berat molekul poloxamer juga berpengaruh pada nilai zeta potensial. Penggunaan bahan pelindung atau *wall material* dengan berat molekul tinggi menyebabkan nanokapsul *yeast* memiliki nilai zeta potensial rendah. Pada jenis *wall material* yang mempunyai berat molekul tinggi, nilai zeta dibawah 20 mV dapat memberikan stabilisasi yang cukup baik [30].

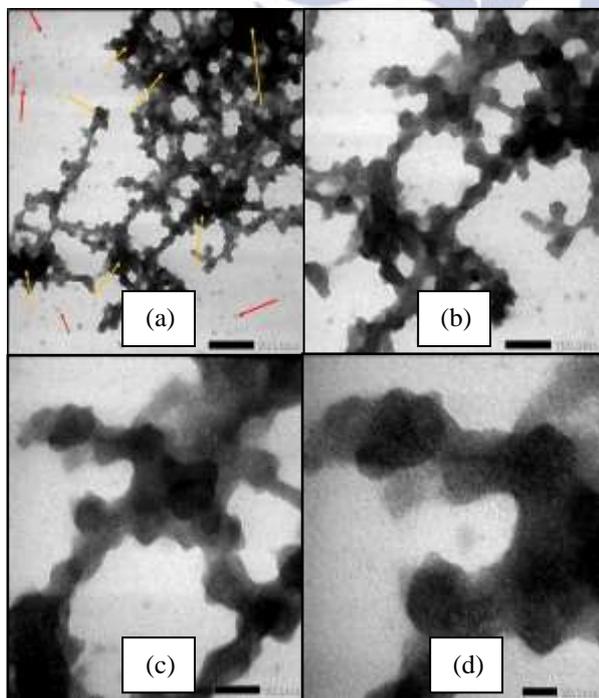
Penggunaan aquades sebagai pelarut juga memungkinkan partikel menjadi bermuatan negatif. Kebanyakan partikel yang terdispersi dalam air menjadi bermuatan negatif karena adsorpsi lebih menyukai ion hidroksil [31]. Rantai polioksietilen pada poloxamer yang bersifat hidrofilik akan berikatan dengan ion hidroksil pada pelarut aquades, semakin banyak penambahan poloxamer maka semakin banyak rantai polioksietilen yang berikatan dengan ion

hidroksil. Hal itu menyebabkan nanokapsul *yeast* memiliki muatan permukaan yang negatif.

Pada pembuatan nanoliposom menunjukkan bahwa nanopartikel bermuatan negatif memiliki nilai efisiensi enkapsulasi yang lebih rendah dan pelepasan obat berjalan secara berkala. Sehingga nanopartikel dengan nilai zeta potensial negatif akan bertahan dalam aliran darah untuk waktu yang lebih lama [32].

Faktor yang mempengaruhi nilai zeta adalah pH, pada pH yang tinggi akan menghasilkan nilai zeta rendah atau negatif, sedangkan pada pH yang rendah akan menghasilkan nilai zeta yang positif. Faktor lain yang juga berpengaruh diantaranya konduktivitas dan perubahan konsentrasi akibat penambahan zat seperti surfaktan ionik atau polimer [33].

Pengamatan morfologi nanokapsul *yeast* dilakukan menggunakan *Transmission Electron Microscopy* (TEM). Prinsip kerja dari TEM yakni sampel yang sangat tipis ditembak dengan berkas elektron yang berenergi sangat tinggi. Berkas elektron dapat menembus sampel hingga ke bagian tekecil (seperti partikel). Detektor yang berada di belakang sampel menangkap berkas elektron yang lolos dan menangkap bayangan yang bentuknya sama dengan bentuk partikel [34].



Gambar 4. Karakterisasi TEM nanokapsul *yeast* formula d (a) perbesaran 200 nm, (b) perbesaran

100 nm, (c) perbesaran 50 nm, dan (d) perbesaran 20 nm

Berdasarkan pengamatan morfologi menggunakan TEM menunjukkan nanokapsul *yeast* memiliki bentuk yang memanjang dan terikat satu sama lain. Pada gambar 4(a) bagian berwarna gelap yang ditandai dengan panah berwarna kuning menunjukkan adanya *yeast* yang terenkapsulasi oleh poloxamer. Sedangkan bagian lebih terang yang ditandai dengan panah berwarna merah menunjukkan bahwa ada beberapa *yeast* yang tidak terenkapsulasi atau tidak masuk ke dalam nanokapsul. Pada gambar 4(b) juga terlihat beberapa *yeast* tidak terenkapsulasi atau tidak masuk ke dalam nanokapsul. Pada gambar 4(c) dan 4(d) terlihat *yeast* telah terenkapsulasi sepenuhnya di dalam matriks.

Bentuk nanokapsul yang tidak sepenuhnya bulat atau cenderung memanjang disebabkan oleh karakteristik poloxamer yang dapat membentuk misel. Miselisasi pada poloxamer dapat berupa bulat dan memanjang. Misel terbentuk karena adanya agregasi yang didorong oleh dehidrasi pada gugus hidrofobik poloxamer, yakni gugus polioksipropilen [35].

Poloxamer terdiri dari rantai hidrofobik sentral yakni polioksipropilen yang diapit oleh dua rantai hidrofilik polioksietilen. Semakin tinggi konsentrasi poloxamer yang digunakan maka semakin banyak pula jumlah rantai polioksipropilen pada larutan. Karena rantai polioksipropilen bersifat hidrofobik sehingga kemungkinan terjadi agregasi pada sistem nanoenkapsulasi semakin besar.

Pada gambar 4 terlihat adanya partikel nanokapsul ekstrak *yeast* beras hitam yang mengalami agregasi (penggabungan). Satu nanokapsul saling bergabung dengan nanokapsul lainnya menghasilkan partikel dengan ukuran yang lebih besar.

Hasil uji TEM yang sama juga didapatkan pada enkapsulasi *olanzapine* dengan poloxamer yang menunjukkan morfologi partikel berbentuk kubik (cenderung tidak bulat) disertai agregat. Kopolimer blok amfifilik pada poloxamer cenderung berasosiasi sendiri, dan dengan meningkatnya konsentrasi dapat menyebabkan terbentuknya agregat. Interaksi poloxamer dengan *olanzapine* juga bergantung pada *Hydrophylic Lipophylic Balance* (HLB) serta rasio panjang blok hidrofilik dan hidrofobiknya [36].

Meski demikian, poloxamer mampu menjerat senyawa bioaktif pada *yeast* dengan baik di dalamnya. Keuntungannya yakni *yeast* atau bahan inti tidak bereaksi dengan matriks, sehingga aktivitas bahan aktif di dalamnya sama dengan sebelum dienkapsulasi.

KESIMPULAN

Berdasarkan data yang telah dihasilkan, dapat disimpulkan bahwa formula terbaik dalam pembuatan nanokapsul *yeast* adalah dengan perbandingan *yeast* dan matriks sebesar 1:4. Karakterisasi nanokapsul menghasilkan ukuran partikel 260 nm, nilai indeks polidispersitas 0.371, Zeta potensial -6.96 mV, dan memiliki bentuk yang memanjang.

DAFTAR PUSTAKA

- Agustini, R. (2018). *Pemanfaatan yeast hydrolysate enzymatic (YHE) yang diproduksi dalam berbagai media pertumbuhan sebagai obat DM 2 dengan mengkaji kandungan chromium (III)*. Surabaya: Universitas Negeri Surabaya: (tidak dipublikasikan).
- Martín, A., Salima, V., Alexander, N., & María, J. (2010). Encapsulation and Co-Precipitation Processes with Supercritical Fluids : Applications with Essential Oils. *The Open Chemical Engineering Journal*, 4, 31-41.
- Weiss, J., Decker, E., McClements, D., Krisbergsson, K., Helgason, T., & Awad, T. (2008). Solid lipid nanoparticles as delivery system for bioactive food components. *Food Biophys*(3), 146-154.
- Carvajal, M., Diaz, B., Torres, L., Perez, J., Beltran, L., Aparicio, A., et al. (2010). Nanoencapsulation: A new Trend in Food Engineering Processing. *Food Engineering Review*(2), 39-50.
- Won, J., Oh, J., S., K., Choy, J., & Oh, S. (2008). Stability Analysis of Zinc Oxide-Nanoencapsulated Conjugated Linoleic Acid and Gamma Linolenic Acid. *Journal of Food Science*, 39-43.
- Zuidan, N., & V.A., N. (2010). *Encapsulation Technologies for Food Ingredients and Food Processing*. New York: Springer.
- Sampath, K. K., Tejbe, S., Shameem, B., Naga, L. P., & Bhowmik, D. (2013). Microencapsulation technology. *Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology*, 3, 324.
- Mora-Huertas, C., & Fessi, H. E. (2010). Polymer-based nanocapsules for drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 385(1), 113-142.
- Pandey, R., Ahmad, Z., Sharma, S., & Khuller, G. (2005). Nano-encapsulation of azole antifungals: potential applications to improve oral drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 268-276.
- Zhou, B. F., & Lou, Y. (2009). Ultrasound enhanced sanitizer efficacy in reduction of Escherichia coli 0157:H7 population on spinach leaves. *Journal of Food Science*, 308-313.
- Li, M., Rouaud, O., & Poncelet, D. (2008). Microencapsulation by solvent evaporation: state of the art for process engineering approaches. *International Journal of Pharmaceutics*, 26-39.
- Myers, D. (2006). *Surfactant Science and Technology*. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.
- Kamboj, V. K., & Verma, P. K. (2015). Poloxamers based nanocarriers for drug delivery system. *Der Pharmacia Lettre*, 264-269.
- Wohlfart, S., Khalansky, A., Gelperina, S., Maksimenko, O., Bernreuther, C., & Glatzel, M. (2011). Efficient chemotherapy of rat glioblastoma using doxorubicin-loaded PLGA nanoparticles with different stabilizers. *Journal Pone*, 5(6), 131-146.
- Shu, C. C., Huang, H., Yao, L., Sun, L. Z., Xiong, X. Y., & Li, Y. P. (2015). Study on uptake of PLA-Pluronic P85-PLA nanoparticles with Caco-2 cells. *Proceedings of the 2015 International Conference on Advanced Engineering Materials and Technology* (hal. 1-5). Guangzhou, China: Tidak diterbitkan.
- Vandervoort, J., & Ludwig, A. (2002). Biocompatible stabilizers in the preparation of PLGA nanoparticles: a factorial design study. *International Journal of Pharmaceutics*, 238(1), 77-92.
- Muller, R., Mader, K., & Gohla, S. (2000). Solid Lipid Nanoparticles (SLN) For Controlled Drug Delivery- a Review of the State of the Art. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50: 161-177.

18. Ronson. (2012). *Zeta Potensial Analysis of Nanoparticles*. San Diego: Nano Composix.
19. Liu, Y., Wang, L., Zhao, Y., He, M., Zhang, X., Niu, M., et al. (2014). Nanostructured lipid carriers versus microemulsions for delivery of the poorly water soluble drug luteolin. *International Journal of Pharmaceutics*, 1-2, 169-177.
20. Rowe, R., Shesky, P., & Owen, S. (2006). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. London: The Pharmaceutical Press and The American Pharmacists Association.
21. Yen, F., Wu, T., Lin, L., Cham, T., & Lin, C. (2008). Nanoparticles Formulation of Cuscuta Chinensis Prevents Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity in Rats. *Food and Chemical Toxicology*, 1771-1777.
22. Wahyono, D. (2010). *Ciri Nanopartikel Kitosan dan Pengaruhnya pada Ukuran Partikel dan Efisiensi Penyalutan Ketoprofen*. Bogor: ITB.
23. Wu, Y. (2005). Chitosan nanoparticles as a novel delivery system for ammonium glycerhizinate. *International Journal of Pharmaceutics*, 235-245.
24. Mohanraj, U., & Chen, Y. (2006). Nanoparticles, A Review. *Journal of Pharmaceutics*, 5, 561-573.
25. Nidhin, M., Indumathy, R., Sreeram, K., & Nair, B. (2008). Synthesis of iron oxide nanoparticle distribution on polysaccharide templates. *Bulletin of Material Science*, 31, 93-96.
26. Rahmawanty, D., Effinora, A., & Anton, B. (2014). Formulasi Gel Menggunakan Serbuk Daging Ikan Haruan (*Channa Striatus*) sebagai Penyembuh Luka. *Media Farmasi*, 1, 29-40.
27. Haidar, H., H., C., B., D.S., E., & W.N., C. (2017). The role of lecithin degradation on the pH dependent stability of halofantrine encapsulated fat nano-emulsion. *International Journal of Pharmaceutics*, 524-535.
28. Shah, R., Eldridge, D., Palombo, E., & Harding. (2014). Optimisation and Stability Assessment of Solid Lipid Nanoparticles using Particle Size and Zeta Potensial. *Journal of Physical Science*, 25(1), 59-75.
29. Saxena, V., & Hussain, M. D. (2012). Poloxamer 407/TPGS mixed micelles for delivery of gambogic acid to breast and multidrug resistant cancer. *International Journal of Medicine*, 7, 713-721.
30. Mishra, P., Shaal, L., Muller, A., & Keck, C. (2009). Production and Characterization of Hesperin Nanosuspension for Dermal Delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 182-189.
31. Martin, A., James, S., & Arthur, C. (1993). *Kimia Fisik: Dasar-Dasar Kimia Fisik dalam Ilmu Farmasetik Jilid 2*. (Yoshita, Penerjemah) Jakarta: UI Press.
32. Honary, S., & Zahir, F. (2013). Effect of Zeta Potensial on the Properties of NanoDrug Delivery System-A review. *Tropical Journal of Pharmaceutics*, 2(12), 26.
33. Fanun, M. (2010). *Colloids in Drug Delivery* (Vol. 150). Amerika Serikat: CRC Press.
34. Abdullah, M., & Khairurrijal. (2009). Review: Karakterisasi Nanomaterial. *Jurnal Nanosains dan Nanoteknologi*, 2(1), 4-5.
35. Alexandridis, P., & Hatton, T. (1995). Poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide)-poly(ethylene oxide) block copolymer surfactants in aqueous solutions and at interfaces: thermodynamics, structure, dynamics, and modeling. *Physicochemical and Engineering Aspects*, 1-46.
36. Salama, H., Mahmoud, A., Kamel, A., Hady, H., & Awad, G. (2012). Phospholipid based colloidal poloxamer-nanocubic vesicles for brain targeting. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 146-154.