



MIKROENKAPSULASI BISOPROLOL DENGAN PENYALUT ALBUMIN

MICROENCAPSULATION OF BISOPROLOL WITH ALBUMIN CYLINDERS

Razoki^{1*}

¹Dosen Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Prima Indonesia

ABSTRAK

Pendahuluan: Sejalan dengan kemajuan teknologi di bidang farmasi, teknik mikroenkapsulasi telah digunakan untuk memperbaiki stabilitas zat aktif. Pasien dengan penyakit kronis cenderung menggunakan obat secara teratur dengan frekuensi pemberian yang berulang kali dan dalam jangka waktu yang lama. Demi meningkatkan kenyamanan pasien maka bisoprolol dibuat dalam sediaan lepas lambat. **Tujuan:** Untuk mengetahui apakah bisoprolol dapat di mikro kapsul menggunakan albumin. **Metode:** Penelitian ini bersifat eksperimental dengan memformulasikan bisoprolol dengan albumin sebagai penyalut dengan formula I 1:6, formula II 1:4 dan formula III 1:2 menggunakan metode penguapan pelarut. **Hasil:** Albumin dapat digunakan sebagai penyalut mikroenkapsulasi bisoprolol dengan distribusi ukuran partikel 209-1998 μm . Mikro kapsul dengan formula 1:6 memiliki pelepasan zat aktif paling baik. **Kesimpulan:** Albumin dapat digunakan sebagai penyalut mikro kapsul bisoprolol dimana semakin besar konsentrasi albumin pelepasan zat aktif dari mikro kapsul akan semakin diperlambat.

Kata kunci: Mikroenkapsulasi, Bisoprolol, Albumin

ABSTRACT

Introduction: In line with technological advances in the pharmaceutical field, microencapsulation techniques have been used to improve the stability of active substances. Patients with chronic disease tend to use the drug regularly with a frequency of repeated administration and for a long time. In order to improve patient comfort, bisoprolol is made in a slow release dosage. **Objective:** To find out whether bisoprolol can be microcapsulated using albumin. **Methods:** This study was an experimental study by formulating bisoprolol with albumin as a coating with formula I 1:6, formula II 1:4 and formula III 1:2 using solvent evaporation method. **Results:** Albumin can be used as a bisoprolol microencapsulation coating with a particle size distribution of 209-1998 μm . Microcapsules with the formula 1:6 have the best release of active substances. **Conclusion:** Albumin can be used as a coating for bisoprolol microcapsules where the greater the albumin concentration, the release of active substances from the microcapsules will be slowed down.

Keywords: Microencapsulation, Bisoprolol, Albumin

Alamat Korespondensi:

Razoki, Universitas Prima Indonesia, Jalan Belanga No. 1. Simpang Ayahanda
081360210724. Email: razokilubis3@gmail.com

PENDAHULUAN

Sejalan dengan kemajuan teknologi dan pengetahuan di bidang farmasi, telah dilakukan penelitian untuk mengembangkan pembuatan bentuk sediaan obat dengan sistem lepas lambat. Keunggulan bentuk sediaan ini adalah menghasilkan suatu tingkat mantap kadar obat dalam darah atau jaringan yang merata, efektif secara terapeutik dan tidak toksik untuk suatu periode waktu yang panjang, sehingga tidak perlu mengulangi pemberian unit dosis, biasanya 8-12 jam. Metoda yang biasa dilakukan adalah mikroenkapsulasi (1).

Mikroenkapsulasi adalah suatu proses penggunaan penyalut yang relatif tipis pada partikel-partikel kecil zat padat atau tetesan cairan dan pendispersi zat cair. Mikroenkapsulasi meliputi penyalutan partikel dengan dimensi yang berkisar antara 1-5.000 mikrometer (2,3).

Pada mikroenkapsulasi, keadaan inti, stabilitas, konsentrasi bahan penyalut dan metoda yang digunakan perlu diperhatikan. Salah satu metoda yang sering digunakan adalah metoda penguapan pelarut. Metoda penguapan pelarut adalah salah satu dari beberapa

metoda yang digunakan untuk memproduksi mikrokapsul dan metoda paling sederhana yang bisa dilakukan (5,6).

Bisoprolol merupakan salah satu obat dengan khasiat antihipertensi. Bisoprolol termasuk golongan β - bloker dan sering digunakan untuk terapi angina, hipertensi, aritmia, dan infark miokard. Tempat target utama Bisoprolol yaitu pada sel-sel otot jantung. Bisoprolol bersifat hidrofil kuat, maka zat ini tidak melintasi darah otak dengan efek sentral minimal (1,4).

Salah satu alasan bisoprolol dibuat dalam sediaan lepas lambat adalah penggunaan dosis bisoprolol yang tidak terlalu besar, yaitu sehari pakai 50, 100 dan 200 mg, dan keterkaitannya sebagai obat antihipertensi untuk penyakit kronis. Pasien dengan penyakit kronis cenderung menggunakan obat secara teratur dengan frekuensi pemberian lebih dari dua kali sehari dan dalam jangka waktu yang lama. Demi meningkatkan kenyamanan pasien maka bisoprolol dibuat dalam sediaan lepas lambat (5).

Proses pengembangan sistem pembawa obat dalam sediaan

mikrokapsul telah digunakan albumin yang dapat membentuk kapsul dan diharapkan zat aktif akan dilepaskan secara konstan dan berkesinambungan serta akan bertahan dalam jangka waktu yang lama (6). Albumin stabil secara fisika dan kimia, cepat dipindahkan dari sistem vaskular dengan cara fagositosis, bersifat non antigenik dan dapat dimetabolisme. Berdasarkan sifat-sifatnya tersebut, albumin dapat digunakan sebagai sediaan (7).

Aseton digunakan sebagai media pelarutan albumin, parafin cair sebagai zat pendispersi, tween 80 sebagai emulgator yang berguna untuk membantu proses mikroenkapsulasi dengan menurunkan tegangan antar muka, dan n-heksan untuk memadatkan mikrokapsul dan pencucian mikrokapsul. Berdasarkan uraian tersebut, maka dilakukan penelitian dengan memformulasikan mikrokapsul bisoprolol dengan penyalut albumin menggunakan metoda penguapan pelarut dan jumlah albumin yang berbeda untuk melihat pelepasan zat aktif dari mikrokapsul tersebut sehingga diperoleh rancangan formula yang baik dengan melakukan beberapa evaluasi (8).

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dimana metoda yang digunakan pada pembuatan mikrokapsul bisoprolol dengan penyalut albumin dan metoda penguapan pelarut dimana pencampuran antara fase cair, fase zat inti dan fase bahan penyalut sampai terbentuk emulsi yang stabil diikuti proses penempelan bahan penyalut. Mikrokapsul diformulasi dalam 3 formula yaitu bisoprolol, albumin, aseton, paraffin cair yang diemulsikan dengan tween 80 (14,15).

Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Penelitian Farmasi Universitas Prima Indonesia pada Bulan Januari sampai Agustus 2020.

Alat

Timbangan analitik (*Shimadzu AUX 220*), Homogenizer, Spektrofotometer IR (*Jasco*), Spektrofotometer UV-Vis (*UV-1700 Pharma Spec*), alat uji disolusi (*Hanson Research*), ayakan vibrasi, fotomikroskop, mikroskop okulomikrometer, spatel, kertas saring,

corong, lemari pengering, dan alat-alat gelas.

Bahan

Bisoprolol (Kalbe Farma), putih telur ayam ras tipe AA, tween 80 (Brataco Chemical). Paraffin liquidum (Brataco Chemical), n-Heksan, metanol, heksana, asam klorida (HCl) 12N, air suling.

Pembuatan Serbuk Albumin

Sebanyak 60 buah telur ayam ras tipe AA diambil putih telurnya dengan cara dipisahkan dari kuning dan tali pusarnya. Lalu putih telur ditebarkan di aluminium foil tipis-tipis. Kemudian dikering anginkan selama 12 jam. Setelah kering dilepaskan dari aluminium foil (1,9).

Pembuatan Mikro kapsul Bisoprolol

Mikro kapsul bisoprolol dibuat dengan 3 formula dengan perbandingan bisoprolol dan albumin F1 (1:6), F2 (1:4) dan F3 (1:2).

Tabel 1. Formula Mikro kapsul

Bahan	Formula		
	F1	F2	F3
Bisoprolol	2	2	2
Albumin	12	8	4
Aseton	10	20	30
Parafin cair	30	30	30

Tween 80	0,6	0,6	0,6
Berat akhir	3,505	4,208	5,434

Evaluasi Mikro kapsul

Analisis Spektroskopi IR

Mikro kapsul bisoprolol dalam bentuk pellet KBr, diukur serapan inframerahnya dengan menggunakan spektrofotometer inframerah (1,4).

Distribusi ukuran partikel

Distribusi ukuran partikel ditentukan dengan menggunakan ayakan vibrasi yang disusun secara menurun dari lubang ayakan yang besar hingga yang kecil (2000 - 90 μm) (2,3).

Kandungan Bisoprolol dalam Mikro kapsul

Sejumlah 25 mg bisoprolol ditimbang seksama, dimasukkan ke dalam labu ukur 50 mL, dilarutkan dalam metanol lalu dicukupkan sampai garis tanda metanol dan dikocok homogen sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 500 $\mu\text{g/mL}$. Dari larutan ini dipipet 5 mL, masukkan ke dalam labu ukur 50 mL, encerkan dengan HCl 0,1 N sampai garis tanda sehingga diperoleh konsentrasi 50 $\mu\text{g/mL}$ (Larutan Induk) (1,4).

Dari larutan induk masing-masing formula 1, formula 2 dan formula 3 dibuat konsentrasi 10 μ g/mL, 14 μ g/mL dan 18 μ g/mL. Kemudian diukur serapan pada panjang gelombang 200-400 nm dengan menggunakan spektrofotometer UV. Dari larutan induk, dibuat seri larutan kerja dengan konsentrasi 20, 40, 60, 80, 100 dan 200 μ g/mL. Masing-masing larutan diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum bisoprolol dalam medium HCl 0,1N (13).

Profil Disolusi

Uji disolusi mikrokapsul bisoprolol dilakukan dengan metoda keranjang pada kecepatan 50 rpm menggunakan medium disolusi HCl 0,1 N sebanyak 900 mL pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Mikrokapsul yang setara dengan 200 mg bisoprolol dimasukkan kedalam medium disolusi ""(12). Pada menit ke 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 240, dan 360 dipipet larutan sebanyak 5 mL (10), (1,4).

Efisiensi Penyerapan Bisoprolol

Mikrokapsul bisoprolol ditimbang 20 mg, digerus, dilarutkan dalam 10 ml metanol, kemudian didiamkan selama 24 jam, lalu diukur absorbansinya pada panjang gelombang maksimum (16,17).

Efisiensi penyerapan (%) = kandungan bisoprolol / kandungan bisoprolol teoritis x 100% (1,8).

HASIL DAN PEMBAHASAN

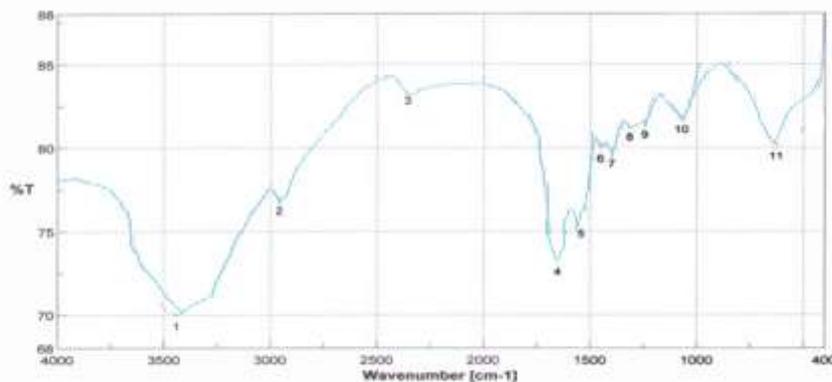
Pengukuran spektrum inframerah dilakukan pada panjang gelombang 2,5-50 μ m atau bilangan gelombang 4000-200 cm^{-1} . Gugus karbonil muncul pada gelombang 1642,09 cm^{-1} , sesuai dengan literatur bahwa gugus karbonil berada pada daerah 1600-1800 cm^{-1} . Gugus C-H alifatik muncul pada gelombang 2959,23 cm^{-1} , sesuai dengan literatur bahwa gugus C-H alifatik berada pada daerah 3800-3000 cm^{-1} (13). Gugus C-H finil aromatik muncul pada gelombang 3181,01 cm^{-1} , sesuai dengan literatur bahwa gugus C-H finil aromatik muncul pada daerah 3000-3300 cm^{-1} dan selalu muncul di sebelah kiri dari gugus C-H alifatik. Gugus O-H dan gugus N-H muncul pada gelombang yang sama, yaitu 3358,43 cm^{-1} .

Hal ini disebabkan alat spektroskopi inframerah memunculkan sebagai gelombang yang berdempetan, sehingga sukar dibedakan, dimana menurut literatur gugus O-H berada pada daerah 3000-3750 dan gugus N-H berada pada daerah 3200-3300 cm^{-1} . Sedangkan

gugus C-N dan C-O muncul pada gelombang 1240,97 cm^{-1} , sesuai dengan literatur bahwa gugus C-N dan C-O muncul pada daerah 900-1300 cm^{-1} (1,11).

Dari hasil analisis spektroskopi inframerah serbuk albumin dapat dilihat Gugus O-H dan gugus N-H muncul pada gelombang yang sama, yaitu 3440,38 cm^{-1} . Hal ini disebabkan alat spektroskopi inframerah memunculkan sebagai gelombang yang berdempetan, sehingga sukar dibedakan, dimana menurut literatur gugus O-H berada pada daerah

3000-3750 dan gugus N-H berada pada daerah 3200-3300 cm^{-1} . Gugus C-H alifatik muncul pada gelombang 2958,27 cm^{-1} , sesuai dengan literatur bahwa gugus C-H alifatik berada pada daerah 3800-3000 cm^{-1} . Gugus C=O muncul pada gelombang 1625,7 cm^{-1} , sesuai dengan literatur bahwa gugus C=O berada pada daerah 1900-1650 cm^{-1} , gugus C=C muncul pada gelombang 1541,81 cm^{-1} , sesuai dengan literatur bahwa gugus C=C muncul pada daerah 1675-1500 cm^{-1} (1,11)



Gambar 1. Spektrum Inframerah Mikrokapsul Bisoprolol dengan Penyalut Albumin

Distribusi Ukuran Partikel

Distribusi ukuran partikel mikrokapsul bisoprolol dengan penyalut albumin dilakukan dengan metoda ayakan fibrasi. Ayakan yang digunakan memiliki

ukuran diameter 90, 125, 150, 212, 250, 425, 600, 1000, dan 2000 μm . Hasil evaluasi memperlihatkan bahwa ukuran mikrokapsul masing-masing formula berbeda-beda. Semakin besar jumlah

penyalut yang digunakan maka semakin besar pula ukuran mikrokapsul yang dihasilkan. Formula 1 (1:6) memiliki distribusi ukuran partikel terbesar pada ukuran 1000 s.d 2000 μm sebanyak 87,509 %. Formula 2 (1:4) memiliki distribusi ukuran partikel terbesar pada ukuran 425 s.d 600 μm sebanyak 47,52%

. Formula 3 (1:2) memiliki distribusi ukuran partikel terbesar pada ukuran 355 s.d 425 μm sebanyak 21,32%. Keseluruhan hasil ini sesuai dengan literatur yang menunjukkan persyaratan untuk ukuran partikel mikrokapsul yaitu antara 1 – 5000 μm (16).

Tabel 1. Hasil Pengukuran Distribusi Ukuran Partikel Mikrokapsul

Ukuran ayakan (μm)	Fraksi ayakan tertahan (%)		
	Formula 1	Formula 2	Formula 3
90-150	-	-	-
150-212	-	-	-
212-355	-	7,211	60,811
355-425	0,73	13,487	21,32
425-600	2,209	47,52	6,09
600-1000	7,427	25,04	5,87
1000-2000	87,509	5,472	3,738

Kandungan Bisoprolol dalam Mikrokapsul

Setelah dilakukan penimbangan berat mikrokapsul maka didapatkan perolehan kembali mikrokapsul untuk masing-masing formula 1, formula 2 dan formula 3 berturut adalah 88,63; 76,12 dan 70,91%. Data tersebut menunjukkan bahwa mikrokapsul yang dihasilkan tidak mencapai 100 %, ini disebabkan oleh

proses emulsifikasi yang belum sempurna (1).

Hasil penetapan kandungan zat aktif dalam mikrokapsul untuk formula 1, 2 dan 3 berturut-turut diperoleh 73, 45 dan 42 %. Data tersebut menunjukkan bisoprolol yang terkapsulasi tidak mencapai 100 %. Hal ini dikarenakan adanya kemungkinan bisoprolol yang tidak ikut tersalut sehingga pada saat proses enap tuang dan bisoprolol yang ikut terbuang bersama parafin cair (4).

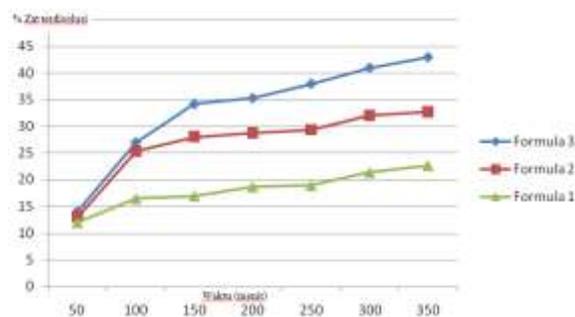
Selain itu, adanya bisoprolol yang menempel pada dinding mikrokapsul memperbesar kehilangan zat aktif karena ikut terbawa bersama n-heksan pada proses pencucian (17).

Tabel 2. Kandungan Zat Aktif Mikrokapsul Bisoprolol

Formula	Perolehan Kembali Mikrokapsul (%)	Kandungan Zat Aktif (%)
F1	88,63	73
F2	76,12	45
F3	70,91	42

Disolusi Mikrokapsul Bisoprolol

Hasil dari uji disolusi mikrokapsul bisoprolol dalam medium HCl 0,1N didapatkan bahwa terjadi perlambatan pelepasan zat aktif dari mikrokapsul. Semakin besar konsentrasi penyalut yang digunakan maka semakin lambat zat aktif dilepaskan (18). Data disolusi memperlihatkan adanya perlambatan pelepasan bisoprolol dalam mikrokapsul. Dari ketiga formula mikrokapsul bisoprolol diketahui bahwa pada formula 3 pelepasannya lebih rendah dari pada formula 1 dan 2 (Formula 1 > Formula 2 > Formula 3).



Gambar 2. Profil Disolusi Mikrokapsul Bisoprolol dalam Medium HCl 0,1 N

Pelepasan bisoprolol pada waktu ke 250 menit dari mikrokapsul pada formula 1, formula 2 dan formula 3 berturut adalah 37%, 29%, dan 19%. Hal ini menunjukkan bahwa semakin besar jumlah albumin maka pelepasan bisoprolol dalam mikrokapsul juga akan diperlambat karena semakin tebalnya dinding mikrokapsul. Namun, data ini belum mewakili keseluruhan saluran gastrointestinal yaitu lambung dan usus. Tetapi pengaruh peningkatan konsentrasi polimer terhadap laju pelepasan bisoprolol dari mikrokapsul. Penurunan kecepatan pelepasan bisoprolol dari mikrokapsul disebabkan albumin membutuhkan waktu untuk mengembang dalam air dan zat aktif akan mengalami difusi untuk keluar dari mikrokapsul baru setelah itu zat aktif akan terlarut dalam medium disolusi (18). Penurunan

kecepatan pelepasan atenolol dari mikrokapsul disebabkan albumin membutuhkan waktu untuk mengembang dalam air dan zat aktif akan mengalami difusi untuk keluar dari mikrokapsul baru setelah itu zat aktif akan terlarut dalam medium disolusi (1,11).

Perhitungan rata-rata efisiensi disolusi mikrokapsul bisoprolol menunjukkan nilai efisiensi penyerapan zat aktif untuk formula 1, formula 2 dan formula 3 masing-masing adalah 73%, 45% dan 42%. Data ini memperlihatkan bahwa formula 1 memiliki nilai efisiensi terbesar dibanding formula lain (16).

Efisiensi Penyerapan Bisoprolol

Efisiensi penyerapan bisoprolol dalam mikrokapsul adalah pengukuran dengan cara membandingkan jumlah bisoprolol bebas dalam larutan dan bisoprolol total yang digunakan dalam mikrokapsul seperti terlihat pada tabel 3.

Tabel 3. Efisiensi Penyerapan Zat Aktif Mikrokapsul (%)

Formula	% Loading	% Yield	% Efisiensi Penyerapan Zat Aktif
F1	16	64	73
F2	21	69	45
F3	35	85	42

Perhitungan rata-rata efisiensi disolusi mikrokapsul bisoprolol

menunjukkan nilai efisiensi penyerapan zat aktif untuk formula 1, formula 2 dan formula 3 masing-masing adalah 73, 45, 42%. Data ini memperlihatkan bahwa formula 1 memiliki efisien disolusi yang terbesar dibandingkan kedua formula yang lain. Data tersebut menunjukkan bahwa semakin banyak albumin yang digunakan maka semakin tinggi efisiensi penyerapan terjadi. Perbedaan persen efisiensi penyerapan zat aktif dapat dipengaruhi oleh perbedaan rasio albumin dan bisoprolol yang digunakan.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa albumin dapat digunakan sebagai penyalut mikrokapsul bisoprolol dan dilepaskan secara lambat dimana perbandingan bisoprolol dengan albumin tersebut adalah 1:6, 1:4 dan 1:2, diperoleh T_{250} adalah 37; 29 dan 19. Semakin besar jumlah albumin yang digunakan, semakin baik bentuk fisik mikrokapsul dan semakin lama pelepasan zat aktif.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Universitas Prima Indonesia yang telah membantu sehingga terlaksananya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Neswita E, Ben ES, Nofita R. Mikroenkapsulasi Atenolol dengan Penyalut Albumin Menggunakan Metode Penguapan Pelarut. Katalisator. 2018;3(1):19–30.
2. Fitriani L, Rahmi U, Ben ES. Formulasi Mikrokapsul Ranitidin HCl Menggunakan Rancangan Faktorial dengan Penyalut Etil Selulosa Formulation of Ranitidine HCl Microcapsules with Ethyl Cellulose Using a Factorial Design. J Sains Farm Klin. 2014;01(01):101–10.
3. Hasna T, Anandhito RBK, Khasanah LU, Utami R, Manuhara GJ. Pengaruh Kombinasi Maltodekstrin dan Whey sebagai Bahan Penyalut pada Karakteristik Mikroenkapsul Oleoresin Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*). Agritech. 2018;38(3):259–64.
4. Arifan F, Wikanta DK. Formulasi Mikroenkapsul Oleoresin Kayumanis (*Cinnamon burmannii*) dan Cengkeh (*Caryophyllus aromaticus* Linn). Media Komun Rekayasa Proses dan Teknol Tepat Guna. 2012;8(1):30–5.
5. Ahmadi A, Halim A, Oktarin K. Mikroenkapsulasi Ekstrak Etanol Rimpang Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb .) dengan Penyalut Natrium Alginat Menggunakan Metode Penyemprotan Kering. Farm Higea. 2019;11(2).
6. Simorangkir HAH. Mikroenkapsulasi Kombinasi Curcumin pada Kunyit (*Curcuma Longa*) dan Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) pada Daun Teh Hijau (*Camellia Sinensis*): Inovasi Terapi Pencegahan Diabetik Retinopati pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2. Sci Med J. 2020;1(2):1–11.
7. Mardikasari SA, Suryani, Akib NI, Indahyani R. Mikroenkapsulasi Asam Mefenamat Menggunakan Polimer Kitosan dan Natrium Alginat dengan Metode Gelasi Ionik. Galen J Pharm. 2020;6(2):192–203.
8. Adhityasmara D, Advistasari YD, Nugraheni B. Aktivitas Antihiperurisemia Mikroenkapsulasi Ekstrak Kulit Melinjo (*Gnetum gnemon* L .) secara In Vivo. ejournal.poltektegal. 2020;9(1):1–6.
9. Santoso R, Aliudin F. Kajian Pustaka

- Formulkajian Pustaka Formulasi dan Evaluasi Mikrokapsul Salut Enterik Menggunakan Acryleze & Sureteric dengan Metode Penggabungan Mikroenkapsulasi dengan Ekstrusi-Sferonisasi. *Ris Kefarmasian Indones.* 2020;2(3):122–36.
10. Rasyadi Y, Rahim F, Handayani NF. Formulasi Krim dari Mikrokapsul Papain. *Akad Farm Pray.* 2020;5(1).
 11. Febriane NN, Giriwono PE, Koswara S, Prangdimurti E. Suplementasi Mikroenkapsulat Ekstrak Kulit Buah Manggis (Kbm) Menurunkan Kadar Malonaldehida Hati Tikus. *Penelit Gizi Makanan.* 2015;38(1):61–70.
 12. Siregar TM, Kristanti C. Mikroenkapsulasi Senyawa Fenolik Ekstrak Daun Kenikir (*Cosmos caudatus* K.). *Apl Teknol Pangan.* 2019;8(1):31–7.
 13. Wahyudi T, Mulyawan AS, Kasipah C, Prayudie U, Julaeha E. Pembuatan Mikrokapsul Minyak Jeruk (*Citrus aurantifolia*) untuk Aplikasi pada Penyempurnaan Tekstil. *Arena Tekst.* 2017;32(1):1–8.
 14. Rasyadi Y, Rahim F, Handayani NF. Aplikasi Etil Selulosa sebagai Polimer pada Formulasi Mikrokapsul Papain dengan Metode Penguapan Pelarut. *Akad Farm Pray.* 2019;4(1).
 15. Astuti WM, Dewi EN, Kurniasih RA. Pengaruh Perbedaan Jenis Pelarut dan Suhu Pemanasan Selama Ekstraksi terhadap Stabilitas Mikrokapsul Fikosianin dari *Spirulina platensis*. *Ilmu dan Teknol Perikan.* 2019;1(1):7–14.
 16. Wiriani D, Julianti E, Sinaga H. Karakteristik Fisik dan Kimia Mikroenkapsulan Antosianin dari Limbah Cair Pengolahan Pati Ubi Jalar Ungu. *Teknol Indistri Has Pertanian.* 2020;25(2):9a8–109.
 17. Wahyuni R, Halim A, Irawati YS. Mikroenkapsulasi Karbamazepin dengan Polimer HPMC Menggunakan Metoda Emulsifikasi Penguapan Pelarut. *Farmasi Higea.* 2015;7(2):190–207.
 18. Barokah GR, Ibrahim B, Nurhayati T. Characterization Microencapsul Pepton from Spoiled By Catch Fish Using Spray Drying Methods. *JPHPII* 2017;20(2).