

# Pengaruh Perbandingan Obat-Polimer terhadap Karakteristik Fisik Mikrokapsul Simvastatin

Findi Citra Kusumasari\*

Program Studi Teknologi Industri Pangan, Jurusan Teknologi Pertanian, Politeknik Negeri Jember

**Sitasi:** Kusumasari, F. C. (2023). Pengaruh Perbandingan Obat-Polimer terhadap Karakteristik Fisik Mikrokapsul Simvastatin. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 9(1), 111-118. <https://doi.org/10.35311/jmpi.v9i1.316>

**Submitted:** 12 Mei 2023

**Accepted:** 19 Juni 2023

**Published:** 30 Juni 2023

\*Penulis Korespondensi:

Findi Citra Kusumasari

Email: findi.citra@polije.ac.id



Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

## ABSTRAK

Simvastatin adalah salah satu jenis obat untuk mengatasi hiperlipidemia yang memiliki efek samping yakni miopati dan rhabdomyolisis jika dikonsumsi dengan dosis tinggi. Sehingga dibutuhkan sistem pelepasan obat terkontrol untuk meminimalisir efek samping yang dihasilkan melalui pembuatan mikrokapsul dengan metode penguapan pelarut. Pembuatan mikrokapsul menggunakan polimer yang memiliki karakteristik *biodegradable* dan *biocompatible* yakni poli(L-asam laktat) dan polikaprolakton. Perlakuan yang diberikan yakni dengan memvariasikan perbandingan obat dengan jumlah polimer yang digunakan untuk memperoleh mikrokapsul terbaik dari aspek efisiensi enkapsulasi dan ukuran partikel. Berdasarkan penelitian yang dilakukan, mikrokapsul dengan perbandingan obat dan polimer 1:12,5 memiliki nilai efisiensi enkapsulasi sebesar  $84,73 \pm 1,5\%$  dengan ukuran sebesar  $0,45 \pm 0,01 \mu\text{m}$ . Nilai efisiensi enkapsulasi tidak bisa maksimal disebabkan pada saat proses pemadatan mikrokapsul, diklorometana menghasilkan lubang pada permukaan mikrokapsul yang diamati dengan menggunakan *Scanning Electron Microscope* (SEM) sehingga difusi obat ke fase eksternal lebih mudah.

**Kata Kunci:** Mikrokapsul, Simvastatin, Poli(L-asam laktat), Polikaprolakton, Efisiensi enkapsulasi

## ABSTRAK

Simvastatin is a type of drug for treatment hyperlipidemia that has side effects, namely myopathy and rhabdomyolysis if consumed at high doses. Therefore, a controlled drug release system is needed to minimize the side effects by making microcapsules using the solvent evaporation method. The matrix of microcapsules was made from poly(L-lactic acid) and polycaprolactone which have biodegradable and biocompatible characteristics. The research was conducted by varying the drug ratio with the amount of polymer used to obtain the best microcapsules from the aspect of encapsulation efficiency and particle size. Based on the research, microcapsules with a drug and polymer ratio of 1:12,5 had an encapsulation efficiency value of  $84,73 \pm 1,5\%$  with a size of  $0,45 \pm 0,01 \mu\text{m}$ . The value of encapsulation efficiency cannot be maximized because during the microcapsule compaction process, dichloromethane produces holes on the surface of the microcapsule which were observed using a Scanning Electron Microscope (SEM) that makes drug diffusion to the external phase become easier.

**Keywords:** Microcapsules, Simvastatin, Poly(L-lactic acid), Polycaprolactone, Encapsulation efficiency

## PENDAHULUAN

Indonesia merupakan negara yang masuk ke dalam kelompok negara dengan kasus hiperlipidemia yang tinggi. Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas), kadar kolesterol pada perempuan lebih tinggi sekitar 39,6% dibandingkan laki-laki 30,0%. Prevalensi hiperlipidemia Indonesia pada kelompok usia 25-34 tahun adalah 9,3% dan meningkat sesuai dengan pertambahan usia hingga 15,5% pada kelompok usia 55-64 tahun (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 2018). Oleh sebab itu pengembangan pada obat-obatan untuk meminimalkan faktor resiko hiperlipidemia terus dikembangkan.

Simvastatin merupakan salah satu obat untuk mengatasi hiperlipidemia yang termasuk dalam kelompok obat kelas II berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) karena simvastatin memiliki kelarutan yang rendah dalam air serta permeabilitas yang baik didalam tubuh (Sopyan et al., 2019). Walaupun hanya dikonsumsi sehari sekali, bioavailabilitas dari simvastatin setelah pemberian obat melalui oral cukup rendah yakni hanya mencapai 5% (Ahmad et al., 2023). Konsumsi simvastatin pada dosis tinggi dapat menyebabkan efek samping diantaranya yakni miopati dan rhabdomyolisis. Pada simvastatin, miopati banyak ditemui pada pasien yang mengkonsumsi simvastatin dengan dosis 80 mg per. Pada konsumsi 40 mg perhari, resiko miopati sangat rendah yakni <0.01% (Hopewell et al., 2020).

Oleh sebab itu dibutuhkan suatu sistem penghantaran obat terkontrol yang dapat mengatur pelepasan obat dalam kurun waktu tertentu dengan tetap memperhatikan efek terapeutik dari obat. Sistem pelepasan obat terkontrol dapat memaksimalkan jumlah obat yang diberikan dan dapat menurunkan dosis obat yang dikonsumsi untuk meminimalkan efek samping dari obat dari tingginya dosis. Frekuensi konsumsi dari obat juga dapat dikurangi sehingga dapat meningkatkan kepatuhan dari pasien (Adepu & Ramakrishna, 2021).

Mikroenkapsulasi merupakan salah satu metode yang digunakan dalam sistem pelepasan obat terkontrol dengan cara menyalut material padat, cair maupun gas menggunakan matriks (Qin, 2015). Ukuran mikrokapsul yang digunakan dalam sistem penghantaran obat terkontrol yakni antara 1-1000µm (Lengyel et al., 2019). Sistem enkapsulasi menjadikan obat terlindungi dari

degradasi sehingga dapat meningkatkan stabilitas obat, menurunkan dosis dan toksisitas (Maheshwari et al., 2019), menutupi karakter organoleptik obat yang dapat meningkatkan kenyamanan pasien (Wong et al., 2018) serta memperpanjang waktu pelepasan dari senyawa yang dienkapsulasi (Peanparkdee et al., 2016).

Pemilihan polimer yang akan digunakan sebagai penyalut obat merupakan salah satu bagian terpenting dalam sistem pelepasan obat terkontrol. Hal ini disebabkan oleh material tersebut akan masuk di dalam tubuh sehingga material penyalut harus bersifat *biodegradable* dan *biocompatible* (Asghari et al., 2017; Danarto et al., 2018). Polimer *biodegradable* dapat terdegradasi menjadi metabolit yang secara sempurna dieliminasi dari dalam tubuh dengan atau tanpa transformasi lebih lanjut. Proses degradasi dari polimer dapat bersifat pasif yakni melalui reaksi hidrolisis maupun secara aktif melalui reaksi enzimatis (Rosato et al., 2022; Sazali et al., 2020).

Poli(asam laktat) (PLA) merupakan salah satu poliester alifatik yang bersifat *biodegradable* dan *biocompatible*. Atas karakter tersebut, maka PLA banyak dipilih untuk diaplikasikan dalam bidang biomedis termasuk dalam *drug delivery* (Li et al., 2017). Namun struktur PLA yang rapuh dan waktu degradasi yang terlampau cepat menjadikan PLA seringkali dimanfaatkan dalam bentuk polipaduan bersama dengan polimer *biodegradable* dan *biocompatible* yang lain diantaranya yakni polikaprolakton (PCL) (Ranakoti et al., 2022) untuk memperoleh karakteristik mikrokapsul yang diharapkan. Sehingga pada penelitian ini, mikrokapsul dibuat menggunakan penyalut polipaduan yang berasal dari poli(L-asam laktat) dan polikaprolakton. Pada proses pembuatan mikrokapsul, peneliti memvariasikan perbandingan jumlah obat dan polimer yang digunakan agar mendapatkan mikrokapsul terbaik dari sisi efisiensi enkapsulasi, *yield*, ukuran partikel serta dari morfologi.

## METODE PENELITIAN

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Penelitian, Departemen Kimia Universitas Indonesia. Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian eksperimental dengan penyajian data secara deskriptif. Secara garis besar penelitian memuat pembuatan mikrokapsul simvastatin dengan variasi perbandingan obat dan polimer, kemudian mikrokapsul yang diperoleh akan

dilakukan pengujian secara fisik meliputi *yield*, efisiensi enkapsulasi, ukuran partikel dan morfologi permukaan mikrokapsul.

#### Alat dan Bahan

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain; peralatan gelas, neraca analitik (ADAM PW 124, USA), *Stirring Hot Plate* (Cimarec Thermo Scientific, USA), dan Oven (Mettler, Jerman). Instrumen analisis yang digunakan antara lain UV-VIS *Spectrophotometer* UV-2450 (Shimadzu, Jepang), *Particle Size Analyzer* LS-100 (Beckman Coulter, Jerman) dan *Scanning Electron Microscope* (SEM) (Carl Zeiss EVO MA 10, Jerman)

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi Poli L-Asam Laktat (PLLA) (Average Mw = 97000 Da) dan Polikaprolakton (Average Mw = 150000 Da) dari Changchun Foliaplast Bio.Tech co.,Ltd, Simvastatin dari PT. Dexa Medica, surfaktan *polysorbate* 80 (Tween 80) dan sorbitan monooleat (Span 80) dari Evonik Industries AG, serta diklorometana (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) dari Merck Germany

#### Pembuatan Mikrokapsul dengan metode penguapan pelarut

Larutan polipaduan disiapkan dengan menimbang polipaduan sesuai dengan Tabel 1. Polipaduan dibuat berdasarkan komposisi yang telah ditentukan yakni PLLA: PCL 60:40 (%w/w) yang kemudian dilarutkan ke dalam 10 mL diklorometana dan dihomogenkan. Kemudian ditambahkan Span 80 sebanyak 1% (v/v) ke dalam larutan polipaduan dan diaduk dengan kecepatan 400 rpm selama 5 menit. Setelah itu ditambahkan simvastatin sebanyak 40 mg dan dihomogenkan dengan kecepatan 700 rpm selama 1 jam. Selanjutnya larutan polipaduan yang telah dicampur Span 80 dan simvastatin (fasa internal) dimasukkan ke dalam botol semprot dan didispersikan ke dalam 100 mL aquadest yang mengandung 0,025% (v/v) Tween 80 (fasa eksternal). Larutan diaduk dengan kecepatan 900 rpm selama 1 jam. Mikrokapsul kemudian disaring dan dicuci dengan etanol sebanyak 4 mL lalu dikeringkan dalam oven pada suhu 38-40°C selama 24 jam. Sebanyak 20 mL filtrat hasil penyaringan selanjutnya digunakan untuk penentuan efisiensi enkapsulasi (Kusumasari et al., 2020).

Tabel 1. Formulasi Mikrokapsul Simvastatin tersalut Polipaduan Poli L-Asam Laktat dan Polikaprolakton

| No. | Sampel | Obat : Polipaduan (%w/w) |
|-----|--------|--------------------------|
| 1   | A1     | 1 : 12,5                 |
| 2   | A2     | 1 : 10                   |
| 3   | A3     | 1 : 7,5                  |
| 4   | A4     | 1 : 5                    |

#### Evaluasi Mikrokapsul

1. Penentuan nilai efisiensi enkapsulasi dan jumlah mikrokapsul yang diperoleh (*yield*)

Sebanyak 20 mL filtrat yang diperoleh pada tahap dispersi mikrokapsul simvastatin diukur absorbansinya pada panjang gelombang maksimum ( $\lambda_{\max}$ ) yang telah diperoleh menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Konsentrasi obat yang diperoleh digunakan untuk menentukan jumlah massa obat yang tidak terenkapsulasi. Pengukuran pada setiap sampel dilakukan secara triplo. Efisiensi enkapsulasi simvastatin dalam mikrokapsul dihitung dengan cara:

$$\text{Persen Efisiensi Enkapsulasi (\%EE)} = \frac{\text{SIML} - \text{SIMR}}{\text{SIML}} \times 100\% \quad (1)$$

Keterangan :

SIML = jumlah obat yang dimasukkan

SIMR = jumlah obat yang tidak tersalut

Penentuan jumlah mikrokapsul yang diperoleh melalui perhitungan antara berat mikrokapsul yang diperoleh dibandingkan dengan berat awal material yang digunakan.

2. Penentuan ukuran partikel menggunakan *Particle Size Analyzer*

Penentuan ukuran partikel dilakukan dengan cara mendispersikan mikrokapsul ke dalam etanol. Wadah sampel diisi dengan aquadest sampai memenuhi seluruh lubang, kemudian aplikasi dijalankan. Selanjutnya sampel ditetaskan sampai mencapai rentang pembacaan 9-12% dengan sudut deteksi 90° pada suhu 25°C dan data hasil pembacaan akan muncul di saat proses pembacaan selesai dilakukan. Pengukuran dilakukan secara triplo pada setiap sampel.

### 3. Analisis morfologi mikrokapsul menggunakan *Scanning Electron Microscope*

Pengamatan morfologi mikrokapsul dilakukan menggunakan *Scanning Electron Microscope* (SEM) Carl Zeiss EVO MA 10 dengan pengoperasian pada 15 kV. Pengamatan dilakukan untuk mengetahui morfologi permukaan mikrokapsul terbaik hasil variasi perbandingan obat dan polimer.

#### Analisis Data

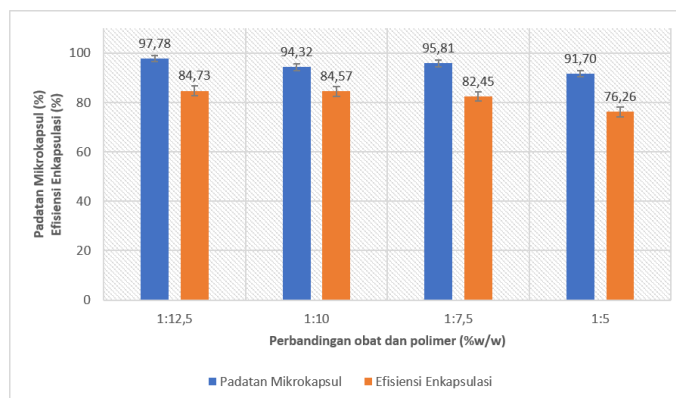
Analisis data menggunakan program SPSS 20.0 dengan menggunakan uji *One Way Anova*.

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Pembuatan mikrokapsul simvastatin pada penelitian ini menggunakan matriks yang berasal dari polimer dengan karakteristik hidrofobik yakni polipaduan dari poli(L) asam laktat (PLLA) dan polikaprolakton (PCL) (Arakawa & DeForest, 2017; Capuana et al., 2022). Shekar (2018) telah melakukan penelitian pembuatan mikrokapsul simvastatin menggunakan bahan penyalut dari kitosan dan natrium alginat dengan nilai *yield* tertinggi sebesar  $78,51 \pm 2,07\%$  dan efisiensi enkapsulasi sebesar  $71,58 \pm 0,12\%$ . Penggunaan bahan penyalut atau polimer sebagai matriks merupakan bagian penting untuk mendapatkan

*yield* dan efisiensi enkapsulasi yang tinggi untuk mengurangi jumlah obat yang terbuang selama proses pembuatan mikrokapsul (Shabbir et al., 2020). Polimer dengan karakter hidrofobik dapat meningkatkan interaksi hidrofobik antara polimer dengan obat hidrofobik sehingga bisa meningkatkan efisiensi enkapsulasinya (Singla et al., 2023). Pada penelitian ini jumlah polimer yang digunakan sebagai bahan penyalut divariasikan dalam bentuk perbandingan obat dan polimer yakni 1:12,5; 1:10; 1:7,5 dan 1:5 dengan jumlah obat setiap variasi dibuat konstan sesuai dengan dosis harian simvastatin yakni 40 mg.

Berdasarkan Gambar 1, nilai padatan mikrokapsul (*yield*) pada rasio obat dan polimer 1:12,5 (97,78%), 1:10 (94,32%), 1:7,5 (95,81%) dan 1:5 (91,70%). Pengujian *one-way ANOVA* menunjukkan bahwa nilai signifikansi yakni 0,36 ( $p > 0,05$ ) sehingga dapat dinyatakan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan pada jumlah padatan mikrokapsul yang dihasilkan dari variasi rasio obat dan polimer. Dari semua variasi rasio obat dan polimer, padatan mikrokapsul yang didapat di atas 90% yang menunjukkan bahwa metode yang digunakan dalam pembuatan mikrokapsul efektif (Kumar & Gande, 2018).



Gambar 1. Pengaruh Perbandingan Obat-Polimer terhadap Jumlah Padatan Mikrokapsul (*yield*) dan Efisiensi Enkapsulasi

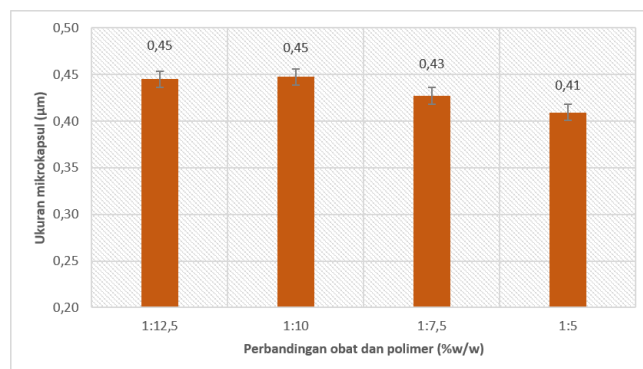
Pada Gambar 1 juga disajikan data mengenai hubungan perbandingan obat dan polimer terhadap nilai efisiensi enkapsulasi. Berdasarkan pengujian *one-way ANOVA*, variasi rasio obat dan polimer dalam pembuatan mikrokapsul simvastatin tidak secara signifikan mempengaruhi nilai efisiensi enkapsulasi dengan nilai signifikansi yakni 0,57 ( $p > 0,05$ ). Akan tetapi seiring dengan bertambahnya jumlah polimer yang digunakan, maka nilai efisiensi enkapsulasi juga semakin besar. Perbandingan obat dengan

polimer pada 1:12,5 menghasilkan nilai efisiensi enkapsulasi paling besar yakni sebesar 84,73%. Penelitian yang dilakukan oleh Huang et al. (2018) juga menunjukkan bahwa semakin banyak jumlah polimer yang digunakan dalam pembuatan nanopartikel, maka konsentrasi polimer juga akan meningkat yang menyebabkan peningkatan nilai efisiensi enkapsulasi. Hal ini disebabkan oleh kenaikan jumlah polimer akan meningkatkan konsentrasi fase internal, sehingga nilai viskositas larutan akan bertambah. Kenaikan viskositas

menyebabkan mobilisasi obat menjadi berkurang sehingga lebih banyak obat yang terinkorporasi di dalam matriks (Sharma et al., 2015).

Perbandingan jumlah obat dan polimer yang digunakan juga mempengaruhi ukuran partikel dari mikrokapsul yang dihasilkan seperti yang terlihat pada Gambar 2. Pengujian *one way ANOVA* menunjukkan bahwa tidak ada

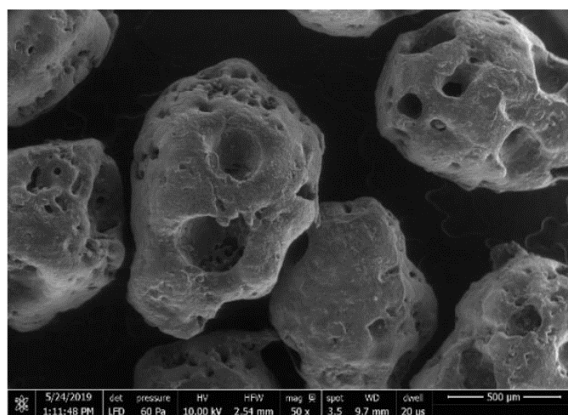
perbedaan yang signifikan pada ukuran partikel mikrokapsul simvastatin dengan nilai signifikansi yaitu 0,27 ( $p>0,05$ ). Namun, apabila jumlah polimer yang digunakan semakin besar, maka ukuran partikel mikrokapsul yang dihasilkan juga akan semakin besar. Hal ini dipengaruhi oleh viskositas dari fase internal yang semakin meningkat.



Gambar 2. Pengaruh Perbandingan Obat-Polimer terhadap Ukuran Partikel

Saat viskositas fase internal meningkat maka efisiensi pengadukan akan berkurang sehingga menghasilkan ukuran yang besar (Biswal et al., 2011). Namun saat viskositas larutan turun, maka ukuran partikel yang dihasilkan akan semakin kecil karena pemecahan *droplet* dapat lebih mudah untuk dilakukan (Duran et al., 2022). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Kalalo et al. (2022) yang menunjukkan bahwa ukuran partikel mikrosfer quasetin bertambah besar seiring dengan kenaikan konsentrasi natrium alginat sebagai matriks yang akan menambah viskositas larutan. Ukuran mikrokapsul yang besar akan berpengaruh pada

luas permukaan dari mikrokapsul yang semakin kecil. Sehingga hal ini akan mempengaruhi nilai efisiensi enkapsulasi mikrokapsul yang diperoleh karena difusi obat ke fase eksternal juga akan lebih lambat. Selain itu saat ukuran mikrokapsul besar, maka matriks yang dihasilkan akan lebih tebal yang menyebabkan jarak difusi antara obat yang berada di dalam inti ke fase eksternal semakin jauh (Peng et al., 2022). Sehingga efisiensi enkapsulasi mikrokapsul yang diperoleh juga akan semakin besar. Permukaan mikrokapsul hasil perlakuan terbaik yakni pada perbandingan obat dan polimer 1:12,5 dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Morfologi mikrokapsul dengan perbandingan obat dan polimer 1:12,5 dengan perbesaran 50 kali

Berdasarkan gambar tersebut terdapat beberapa lubang pada permukaan mikrokapsul. Lubang tersebut dihasilkan pada saat proses

pemadatan mikrokapsul. Pembentukan lubang terjadi pada saat pelarut (diklorometana) mengalami penguapan yang sangat cepat pada

tahap disperse (Kurniasih et al., 2018). Banyaknya lubang yang terbentuk akan mempengaruhi efisiensi enkapsulasi mikrokapsul karena adanya difusi obat ke fase eksternal yang semakin mudah (Sengel-Turk et al., 2011). Hal ini merupakan salah satu faktor yang menyebabkan efisiensi enkapsulasi pada mikrokapsul belum bisa mencapai hasil yang maksimal dengan penambahan viskositas fase internal.

## KESIMPULAN

Perbandingan obat dan polimer yang digunakan dalam pembuatan mikrokapsul dengan metode penguapan pelarut mempengaruhi efisiensi enkapsulasi dan ukuran mikrokapsul yang dihasilkan. Pada perbandingan obat dan polimer 1:12,5 (%w/w), nilai efisiensi enkapsulasi sebesar  $84,73 \pm 1,5\%$  dengan ukuran mikrokapsul sebesar  $0,45 \pm 0,01 \mu\text{m}$ . Morfologi mikrokapsul pada perbandingan 1:12,5 (%w/w) memiliki lubang yang cukup besar dengan permukaan yang halus dan mempengaruhi nilai efisiensi enkapsulasi mikrokapsul simvastatin yang belum mencapai nilai maksimal seiring dengan penambahan jumlah polimer.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Kelompok Riset Polimer Departemen Kimia Universitas Indonesia

## DAFTAR PUSTAKA

- Adepu, S., & Ramakrishna, S. (2021). Controlled Drug Delivery Systems: Current Status and Future Directions. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(19). <https://doi.org/10.3390/molecules26195905>
- Ahmad, A., Dhanalekshmi, U. M., Koumaravelu, K., Francis, A. P., Khan, S. A., Abuzinadah, M. F., & Selvasudha, N. (2023). A Study on Pharmacokinetic Functionalities and Safety Margins of an Optimized Simvastatin Nanoformulation. In *Pharmaceuticals* (Vol. 16, Issue 3). <https://doi.org/10.3390/ph16030380>
- Arakawa, C. K., & DeForest, C. A. (2017). Polymer Design and Development. In *Biology and Engineering of Stem Cell Niches*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802734-9.00019-6>
- Asghari, F., Samiei, M., Adibkia, K., Akbarzadeh, A., & Davaran, S. (2017). Biodegradable and biocompatible polymers for tissue engineering application: a review. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 45(2), 185–192. <https://doi.org/10.3109/21691401.2016.1146731>
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. (2018). *Hasil Utama Riskesdas 2018*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Biswal, I., Dinda, A., Mohanty, S., Dhara, M., Das, D., Chowdary, K. A., & Si, S. (2011). Influence of Drug/Polymer Ratio on the Encapsulation Efficiency of Highly Hydrophilic Drug. *Asian Journal of Chemistry*, 23, 1973–1978.
- Capuana, E., Lopresti, F., Ceraulo, M., & La Carrubba, V. (2022). Poly-L-Lactic Acid (PLLA)-Based Biomaterials for Regenerative Medicine: A Review on Processing and Applications. In *Polymers* (Vol. 14, Issue 6). <https://doi.org/10.3390/polym14061153>
- Danarto, Y. C., Rochmadi, R., & Budhijanto, B. (2018). Microencapsulation of Riboflavin (Vitamine B2) using Alginate and Chitosan : Effect of Surfactant Span 80 upon Microcapsule Diameter. *Equilibrium Journal of Chemical Engineering; Vol 2, No 2 (2018): Volume 2 No 2 July 2018* DOI - 10.20961/Equilibrium.V2i2.40434 . <https://jurnal.uns.ac.id/equilibrium/article/view/40434/26621>
- Duran, M., Serrano, A., Nikulin, A., Dauvergne, J.-L., Derzsi, L., & Palomo del Barrio, E. (2022). Microcapsule production by droplet microfluidics: A review from the material science approach. *Materials & Design*, 223, 111230. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.matdes.2022.111230>
- Hopewell, J. C., Offer, A., Haynes, R., Bowman, L., Li, J., Chen, F., Bulbulia, R., Lathrop, M., Baigent, C., Landray, M. J., Collins, R., Armitage, J., & Parish, S. (2020). Independent risk factors for simvastatin-related myopathy and relevance to different types of muscle symptom. *European Heart Journal*, 41(35), 3336–3342. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa574>
- Huang, W. F., Tsui, G. C. P., Tang, C. Y., & Yang, M. (2018). Optimization strategy for encapsulation efficiency and size of drug loaded silica xerogel/polymer core-shell

- composite nanoparticles prepared by gelation-emulsion method. *Polymer Engineering & Science*, 58(5), 742–751. <https://doi.org/10.1002/PEN.24609>
- Kalalo, T., Miatmoko, A., Tanojo, H., Erawati, T., Hariyadi, D. M., & Rosita, N. (2022). Effect of Sodium Alginate Concentration on Characteristics, Stability and Drug Release of Inhalation Quercetin Microspheres. *JURNAL FARMASI DAN ILMU KEFARMASIAN INDONESIA*, 9(2 SE-Articles), 107–114. <https://doi.org/10.20473/jfiki.v9i22022.107-114>
- Kumar, K., & Gande, S. (2018). Development and Characterization of Alginate Microspheres Containing Olmesartan by Iontropic Gelation Method. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 10. <https://doi.org/10.25004/IJPSDR.2018.100420>
- Kurniasih, R., Purnamayati, L., Amalia, U., & Dewi, E. (2018). Mikroenkapsulasi Fikosianin dalam Maltodekstrin-Alginat: Formulasi dan Karakterisasi. *Agritech*, 38, 23. <https://doi.org/10.22146/agritech.16752>
- Kusumasari, F. C., Samada, L., & Budianto, E. (2020). Preparation, Characterization and In Vitro Release Study of Microcapsule Simvastatin Using Biodegradable Polymeric Blend of Poly(L-Lactic Acid) and Poly( $\epsilon$ -Caprolactone) with Double Emulsifier. *Materials Science Forum*, 977, 178–183. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/MSF.977.178>
- Lengyel, M., Kállai, N., Antal, V., Laki, A., & Antal, I. (2019). Microparticles, Microspheres, and Microcapsules for Advanced Drug Delivery. *Scientia Pharmaceutica*, 87, 20. <https://doi.org/10.3390/scipharm87030020>
- Li, J., Ding, J., Liu, T., Liu, J., Yan, L., & Chen, X. (2017). Poly(lactic acid) Controlled Drug Delivery. In *Advances in Polymer Science*. [https://doi.org/10.1007/12\\_2017\\_11](https://doi.org/10.1007/12_2017_11)
- Maheshwari, N., Kumar Atneriya, U., Tekade, M., Sharma, M. C., Elhissi, A., & Tekade, R. K. (2019). Chapter 3 - Guiding Factors and Surface Modification Strategies for Biomaterials in Pharmaceutical Product Development. In R. K. B. T.-B. and B. Tekade (Ed.), *Advances in Pharmaceutical Product Development and Research* (pp. 57–87). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814427-5.00003-2>
- Peanparkdee, M., Iwamoto, S., & Yamauchi, R. (2016). Microencapsulation: A Review Of Applications In The Food And Pharmaceutical Industries. *Reviews in Agricultural Science*, 4. <https://doi.org/10.7831/ras.4.56>
- Peng, Q., Meng, Z., Ziyang, L., Duan, H., Ramaswamy, H., & Wang, C. (2022). Effect of Emulsion Particle Size on the Encapsulation Behavior and Oxidative Stability of Spray Microencapsulated Sweet Orange Oil (*Citrus aurantium* var. *dulcis*). *Foods*, 12, 116. <https://doi.org/10.3390/foods12010116>
- Qin, Y. (2015). *Medical textile materials*. Woodhead Publishing.
- Ranakoti, L., Gangil, B., Mishra, S. K., Singh, T., Sharma, S., Ilyas, R. A., & El-Khatib, S. (2022). Critical Review on Polylactic Acid: Properties, Structure, Processing, Biocomposites, and Nanocomposites. *Materials (Basel, Switzerland)*, 15(12). <https://doi.org/10.3390/ma15124312>
- Rosato, A., Romano, A., Totaro, G., Celli, A., Fava, F., Zanaroli, G., & Sisti, L. (2022). Enzymatic Degradation of the Most Common Aliphatic Bio-Polyesters and Evaluation of the Mechanisms Involved: An Extended Study. In *Polymers* (Vol. 14, Issue 9). <https://doi.org/10.3390/polym14091850>
- Sazali, N., Ibrahim, H., Jamaludin, A. S., Mohamed, M., Norharyati, W., & Abidin, M. (2020). Degradation and stability of polymer: A mini review. *IOP Conference Series Materials Science and Engineering*, 788. <https://doi.org/10.1088/1757-899X/788/1/012048>
- Sengel-Turk, C. T., Hascicek, C., & Gonul, N. (2011). Ethylcellulose-based matrix-type microspheres: influence of plasticizer RATIO as pore-forming agent. *AAPS PharmSciTech*, 12(4), 1127–1135. <https://doi.org/10.1208/s12249-011-9680-4>
- Shabbir, M. A., Khan, M. R., & Sameen, A. (2020). Effect of polymer and polymer blends on encapsulation efficiency of spray dried microencapsulated flaxseed oil. *International Food Research Journal*, 27, 78–87.

- Sharma, N., Madan, P., & Lin, S. (2015). Effect of process and formulation variables on the preparation of parenteral paclitaxel-loaded biodegradable polymeric nanoparticles: A co-surfactant study. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 11. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2015.09.004>
- Shekar, H. (2018). Ultrasound-induced Microencapsulation of Simvastatin for Gastro Retention and Controlled Delivery. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 80. <https://doi.org/10.4172/pharmaceutical-sciences.1000404>
- Singla, P., Parokie, G., Garg, S., Kaur, S., Kaur, I., Crapnell, R., Banks, C., Rinner, U., Wills, C., & Peeters, M. (2023). Enhancing encapsulation of hydrophobic phyto-drugs naringenin and baicalein in polymeric nano-micelles. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 83, 104403. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104403>
- Sopyan, I., Nurhayati, D., Budiman, A., & Kurniawanyah, I. S. (2019). Peningkatan Laju Pelarutan dan Simvastatin melalui Pendekatan Nonkovalen Derivatif Menggunakan Metode Solvent Drop Grinding. *Annual Pharmacy Conference*, 4, 25–33.
- Wong, C. Y., Al-Salami, H., & Dass, C. R. (2018). Microparticles, microcapsules and microspheres: A review of recent developments and prospects for oral delivery of insulin. *International Journal of Pharmaceutics*, 537(1–2), 223–244. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.12.036>