



Study of Solvent Type Effect on Preparation of Ethyl Cellulose Microparticles

Muhaimin Muhaimin^{1*}, Anis Y. Chaerunisa²

¹Departemen Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Jatinangor, Indonesia

²Departemen Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jatinangor, Indonesia

Submitted 20 February 2022; Revised 24 May 2022; Accepted 3 May 2022; Published 30 October 2023

*Corresponding author: muhaimin@unpad.ac.id

Abstract

The purpose of this study was to investigate effect of solvent type on solidification rate of ethyl cellulose (EC) microparticles and particle size/distribution of emulsion droplets/hardened microparticles during solvent evaporation process using focused beam reflectance measurement (FBRM). EC microparticles were prepared by an O/W-solvent evaporation method using various solvents, including dichloromethane, dichloromethane:methanol (1:1), ethyl acetate and chloroform. The particle size/distribution of emulsion droplets/hardened microparticles was monitored by FBRM. The morphology of EC microparticles was characterized by scanning electron microscopy (SEM). The transformation of emulsion droplets into solid microparticles for all solvents occurred within the first 10-60 min. The square weighted mean chord length of EC microparticles which were prepared using chloroform was smallest, but the chord counts was not the highest. The chord length distribution (CLD) measured by FBRM showed that a larger particle size mean gave longer CLD and a lower peak of particle number. SEM data revealed that the morphology of microparticles was influenced by type of solvent. FBRM can be employed for online monitoring of the shift in the microparticle CLD and detect transformation of emulsion droplets into solid microparticles during solvent evaporation process. The microparticle CLD and transformation process was strongly influenced by solvent type.

Keywords: chord length distribution, ethyl cellulose, FBRM, microparticle, solvent.

Studi Pengaruh Jenis Pelarut pada Pembuatan Mikropartikel Etil Selulosa

Abstrak

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh jenis pelarut terhadap laju pengerasan mikropartikel etil selulosa (EC) dan ukuran partikel/distribusi tetapan emulsi/mikropartikel keras selama proses penguapan pelarut menggunakan focused beam reflectance measurement (FBRM). Mikropartikel EC dibuat dengan metode penguapan pelarut (O/W), menggunakan pelarut diklorometana, diklorometana:metanol (1:1), etil asetat dan kloroform. Ukuran partikel/distribusi tetapan emulsi/mikropartikel keras dimonitor oleh FBRM. Morfologi mikropartikel EC dikarakterisasi dengan scanning electron microscopy (SEM). Transformasi tetapan emulsi menjadi mikropartikel padat untuk semua pelarut terjadi dalam waktu 10-60 menit pertama. Square weighted mean chord length mikropartikel EC yang dibuat dengan kloroform memiliki nilai terkecil, tetapi chord counts-nya tidak yang tertinggi. Chord length distribution (CLD) yang diukur dengan FBRM menunjukkan mikropartikel yang ukuran diameternya lebih besar memberikan CLD yang lebih lebar dan puncak jumlah partikel lebih rendah. Data SEM menunjukkan morfologi mikropartikel dipengaruhi oleh jenis pelarut. FBRM dapat digunakan untuk memonitor perkembangan CLD mikropartikel secara online dan mendeteksi transformasi tetapan emulsi menjadi mikropartikel padat selama proses penguapan pelarut. CLD mikropartikel dan transformasi proses dipengaruhi oleh jenis pelarut.

Kata Kunci: chord length distribution, etil selulosa, FBRM, mikropartikel, pelarut.

1. Pendahuluan

Pembuatan mikropartikel dengan teknik penguapan pelarut banyak digunakan dalam industri farmasi. Teknik atau metode ini dapat diterapkan untuk enkapsulasi berbagai bahan atau zat aktif, dari obat sederhana hingga protein dan DNA¹⁻⁹. Ada beberapa variasi teknik penguapan pelarut yang telah dikembangkan untuk mendapatkan efisiensi enkapsulasi obat yang tinggi untuk obat-obat yang bersifat hidrofilik dan hidrofobik¹⁰⁻¹⁴. Untuk obat yang tidak larut dalam air, metode *oil-in-water* (O/W) sering digunakan, sedangkan untuk obat yang larut dalam air, metode *water-in-oil-in-water* (W/O/W) lebih disukai¹⁵⁻²¹.

Dalam pembuatan mikropartikel dengan teknik penguapan pelarut, laju pengerasan mikropartikel merupakan faktor penting dalam mempengaruhi perilaku pelepasan obat²²⁻²⁴. Pengerasan *droplet* atau tetesan emulsi yang sangat lambat akan menyebabkan difusi zat obat dari *droplet* dan efisiensi enkapsulasi menjadi rendah²⁵⁻²⁸. Laju pengerasan mikropartikel selama proses penguapan pelarut dipengaruhi kelarutan polimer dalam pelarut organik dan kelarutan pelarut organik dalam air, yang pada gilirannya mempengaruhi sifat mikropartikel seperti ukuran partikel, jumlah obat yang di enkapsulasi, porositas matriks, residu pelarut dan pelepasan awal obat²⁵⁻²⁶. Berbagai jenis pelarut dengan sifat fisik yang berbeda (seperti *miscibility*, kelarutan, volatilitas, titik didih, reaktivitas, viskositas, dll) telah digunakan untuk membuat mikropartikel. Sebelumnya kloroform sering digunakan, namun karena toksisitas dan tekanan uap yang rendah, secara bertahap diganti dengan diklorometana²⁵. Diklorometana adalah pelarut yang paling umum digunakan untuk enkapsulasi menggunakan teknik penguapan pelarut karena volatilitas yang tinggi, titik didih rendah dan *immiscibility* tinggi dengan air²⁹⁻³². Etil asetat menunjukkan potensi sebagai pengganti diklorometana, karena sifatnya yang kurang beracun. Tetapi etil asetat memiliki kelarutan yang tinggi dalam air, menyebabkan hilangnya obat selama proses, sehingga akan menghasilkan efisiensi

enkapsulasi yang rendah. Selain itu, pelarut organik yang larut dalam air seperti metanol dan etanol sering digunakan sebagai co-solvent. Pelarut-pelarut ini digunakan untuk melarutkan obat yang tidak benar-benar larut dalam pelarut pada fasa terdispersi^{25,32}. Informasi tentang kecepatan pengerasan mikropartikel dari pelarut-pelarut ini belum tersedia. Untuk itu perlu diketahui pengaruh sifat pelarut terhadap kecepatan pengerasan mikropartikel.

Etil selulosa merupakan polimer turunan selulosa tidak larut dalam air tetapi larut dalam beberapa pelarut organik³⁹. Etil selulosa secara luas telah digunakan dalam pembuatan bentuk sediaan *sustained release* dari obat yang larut dalam air^{1,4,39}. Dalam penelitian ini, etil selulosa digunakan sebagai pembentuk matriks mikropartikel, sebagai pelarutnya kloroform, diklorometana, diklorometana/metanol (1:1), dan etil asetat. Berdasarkan sifat kelarutannya, etil selulosa paling tinggi kelarutannya di dalam kloroform diikuti diklorometana, etil asetat dan diklorometana/metanol (1:1)^{1,32}. Sedangkan sifat ketercampuran (*miscibility*) pelarut-pelarut ini dengan air sangat mempengaruhi laju pengerasan mikropartikel yang dibuat. Etil asetat memiliki ketercampuran (*miscibility*) dengan air adalah tinggi (sekitar 8,7%) dibandingkan dengan kloroform (sekitar 0,8%), diklorometana (sekitar 1,3%) dan diklorometana/metanol (1:1) (sekitar 1,3%:bercampur sempurna)^{1,2,4,32}.

Teknik untuk memonitor secara on line proses pembuatan mikropartikel dengan metode penguapan pelarut adalah *Focused Beam Reflectance Measurement* (FBRM). Prinsip kerja dari FBRM didasarkan pada pengukuran refleksi dan sangat tergantung pada sifat optik dari partikel^{2,29,31}. Penggunaan FBRM tidak memerlukan pengambilan sampel yang dapat mempengaruhi distribusi ukuran partikel yang sebenarnya karena kerusakan atau agregasi^{25,33,34}. FBRM mengukur dan memonitor *Chord Length Distribution* (CLD), ukuran diameter partikel dan *chord count* mikropartikel secara *real time*, yang dipengaruhi oleh geometri, ukuran, dan jumlah partikel yang dianalisis^{33,35-38}.

Pemantauan secara online pembentukan mikropartikel dengan pelarut yang berbeda menggunakan FBRM belum pernah dilakukan. Berdasarkan fakta ini, penelitian ini bertujuan untuk menggunakan FBRM dalam memonitor secara *online* laju pengerasan mikropartikel dan ukuran partikel/distribusi *droplet* emulsi/mikropartikel keras yang dibuat dengan metode O/W menggunakan berbagai pelarut.

2. Metode

2.1. Bahan Kimia

Etil selulosa (EC) 4 cP (Colorcon Ltd, Kent, UK), polivinil alkohol (PVA, Mowiol 40-88, Kuraray Europe GmbH, Frankfurt, Germany), sedangkan diklorometana, kloroform, etil asetat dan metanol (Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Germany). Semua bahan yang digunakan dalam penelitian ini memiliki kapasitas pro analisis (p.a).

2.2. Pengukuran Viskositas

Emulsi W/O dari larutan EC 4 cP (7,5% b/v) dengan pelarut diklorometana, diklorometana:metanol (1:1), kloroform, dan etil asetat dianalisis menggunakan viskometer jenis *Ostwald* tipe 50111/Ia, dengan nilai $K = 0,05152 \text{ mm}^2/\text{s}^2$ (Schott-Geräte GmbH, Hofeim, Germany) pada temperature 25°C ($n = 3$) 1,4. Viskositas dihitung sebagai berikut:

$$v = K.t$$

v : viskositas kinematik (mm^2/s atau cSt)

K : konstanta instrumen (mm^2/s^2)

t : waktu alir (s)

2.3. Penentuan kelarutan

Kelarutan etil selulosa 4 cp ditentukan dalam empat pelarut yang berbeda (diklorometana, diklorometana:metanol (1:1), kloroform dan etil asetat) dengan menambahkan etil selulosa 4 cp dalam tabung reaksi yang berisi 1 mL pelarut. Tabung reaksi ditutup dan digoyang pada suhu 37°C dengan kecepatan 75 rpm (*horizontal shaker* GFL 3033, Gesellschaft für Labortechnik GmbH, Burgwedel, Germany) selama 24 jam ($n=3$) untuk memastikan saturasi. Sebanyak 1 mL larutan jenuh disaring dan pelarut diuapkan pada suhu kamar. Setelah

penyaringan, massa etil selulosa ditentukan dengan neraca analitik (*Analytical Balance Sartorius Research A200S*, Sartorius GmbH, Göttingen, Germany)^{1,4}.

2.4. Pembuatan mikropartikel

Pada metode O/W, larutan polimer EC (7,5% b/v) dalam pelarut diklorometana, kloroform, etil asetat atau diklorometana:metanol (1:1) didispersikan ke dalam fasa air (larutan PVA (0,25%), 800 ml). Emulsi diaduk selama 4 jam dengan kecepatan 500 rpm menggunakan *propeller stirrer* (Heidolph Elektro GmbH & Co. KG, Kelheim, Germany). Setelah 4 jam, mikropartikel dipisahkan dari fasa air dengan kertas saring dan dicuci dengan 200 ml akuades, dikeringkan selama 24 jam dan disimpan dalam desikator^{1,4,22}.

2.5. Analisis *Chord Length Distribution* secara Online

Probe Focused Beam Refractance Measurements atau FBRM (Lasentec® FBRM D600T, Mettler Toledo AutoChem, Inc., Redmond, WA, USA) direndam dan diposisikan di dalam bejana emulsifikasi. Ini untuk memastikan aliran baik terhadap *probe window* dan sampel yang mewakili dari sistem mikropartikel akan diukur dengan baik. Rentang pengukuran partikel dari FBRM D600T adalah 0,25-4000 μm . Sebuah *propeller stirrer* (Heidolph Elektro GmbH & Co. KG, Kelheim, Germany) dipekerjakan di samping *probe* dengan kecepatan 500 rpm selama 4 jam. FBRM melakukan pengukuran dalam setiap 10 detik, selama periode 4 jam. Semua *batch* diukur sebanyak tiga kali. Informasi ukuran mikropartikel dianalisis menggunakan IC FBRM® 4.0 *software*^{22,23,29}.

2.6. Karakterisasi Mikropartikel

Untuk melihat bentuk dari mikropartikel yang dihasilkan dilakukan dengan menggunakan mikroskop optik dan penampakan diambil dengan menggunakan kamera digital yang langsung terhubung dengan mikroskop dilengkapi dengan *software EasyMeasure®* (versi 1.4.1), sedangkan morfologi permukaan mikropartikel dianalisis

dengan *Scanning Electron Microscopy* (SEM) ((S-4000, Hitachi *High-Technologies Europe* GmbH, Krefeld, Germany).

3. Hasil dan Pembahasan

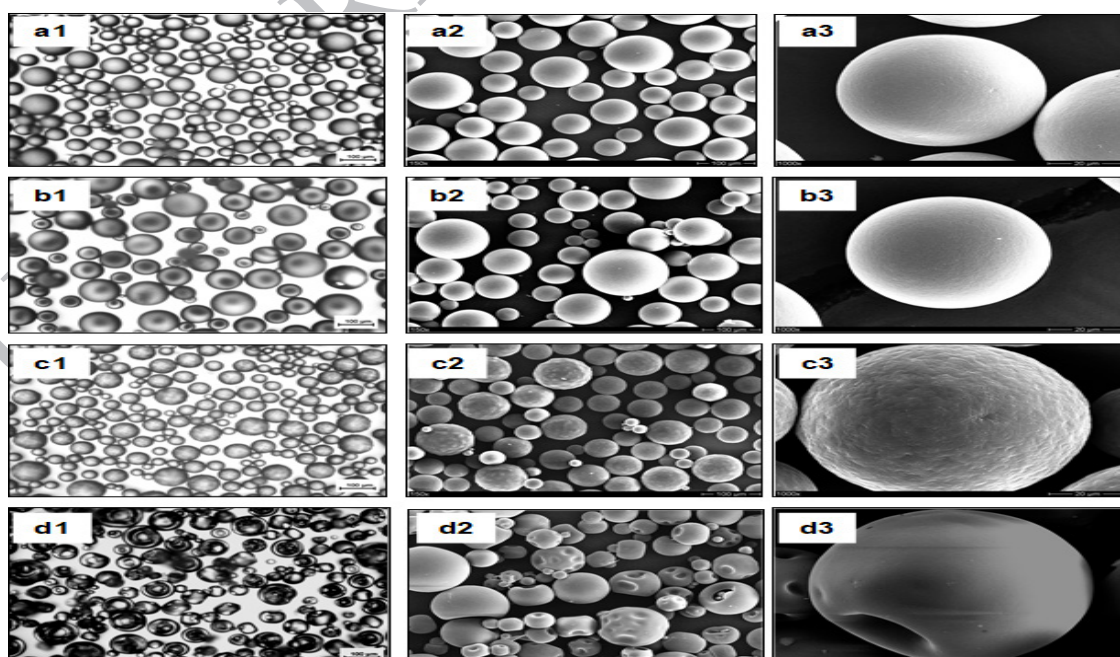
3.1. Morfologi dan Ukuran Mikropartikel

Foto hasil mikroskop optik dan SEM dari mikropartikel *Ethyl Cellulose* (EC) yang dibuat dengan metode *single emulsion* (O/W) ditunjukkan pada Gambar 1. Mikropartikel EC yang dibuat dengan metode O/W menghasilkan mikropartikel *translucent* dan transparan (Gambar 1. a1, b1, c1, dan d1). Mikropartikel EC berbentuk bulat dengan permukaan halus, tidak berpori dan tidak aglomerasi. Mikropartikel memiliki permukaan halus didapat dari penggunaan pelarut diklorometana dan diklorometana:metanol 1:1 (Gambar 1.a2 dan a3 serta 1.b2 dan b3), sedangkan mikropartikel dengan permukaan kasar diperoleh dari pelarut kloroform (Gambar 1.c2 dan c3). Penggunaan etil asetat menghasilkan mikropartikel yang memiliki permukaan halus dengan bentuk seperti donat (Gambar 1.d2 dan d3). Kelarutan pelarut organik dalam air mempengaruhi morfologi dari mikropartikel. Rata-rata diameter mikropartikel yang dihasilkan berkisar 59-92 μm (FBRM) (Tabel 2).

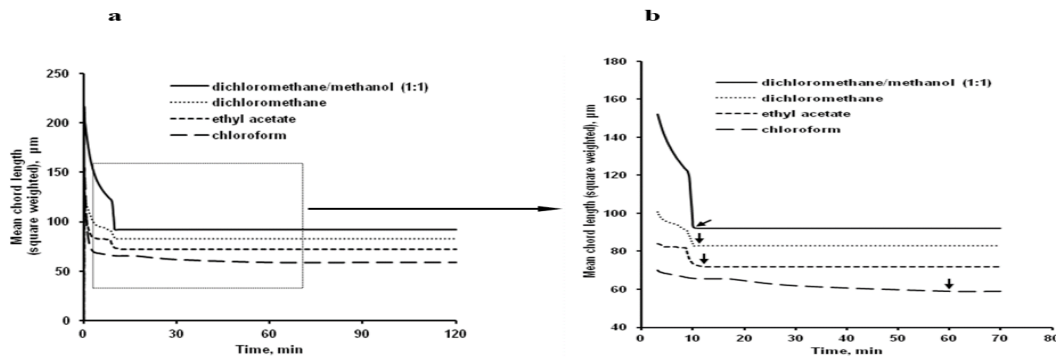
Perbedaan struktur eksternal

mikropartikel dapat dijelaskan dengan perbedaan kecepatan pengendapan dari polimer. Etil asetat memiliki kelarutan air yang tinggi (sekitar 8,7%) dibandingkan dengan kloroform (sekitar 0,8%), diklorometana (sekitar 1,3%), dan diklorometana/metanol 1:1 (sekitar 1,3%:bercampur sempurna)^{1,2,4,32}. Sehingga etil asetat akan berdifusi dengan cepat ke fasa air eksternal yang menyebabkan pengendapan polimer pada permukaan *droplet* dan pembentukan *shell* polimer dengan jumlah pelarut masih besar. Permukaan padat pada *droplet* menghambat penyusutan *droplet* lebih lanjut, akibatnya sisa pelarut diekstraksi dengan penetrasi eksternal untuk fasa air didalam embrio mikropartikel, sehingga membentuk pori dan rongga pada mikropartikel. Karena ketercampuran (*miscibility*) kloroform, diklorometana dan diklorometana/metanol (1:1) dalam air adalah rendah, *droplet* polimer cair dengan lambat menyusut, pelarut internal berdifusi keluar dalam siklus berulang dan tidak diganti penetrasi fasa eksternal. *Droplet* merupakan prekursor dan merupakan embrio mikropartikel dalam fasa organik selama pengerasan mikropartikel.

3.2. Pemantauan secara *Online* Pembentukan Mikropartikel *Ethyl Cellulose*



Gambar 1. Foto hasil mikroskop optik (1) dan Foto SEM (2) dan (3) (2: Pembesaran 100X dan 3: Pembesaran 1000X). (a. diklorometana; b. diklorometana:metanol (1:1); c. kloroform; d. etil asetat)



Gambar 2. Pengaruh jenis pelarut terhadap *square weighted mean chord length* selama pembentukan mikropartikel EC [(a) seluruh proses dan (b) waktu pengerasan mikropartikel, panah (↓): waktu mulai pengerasan mikropartikel]

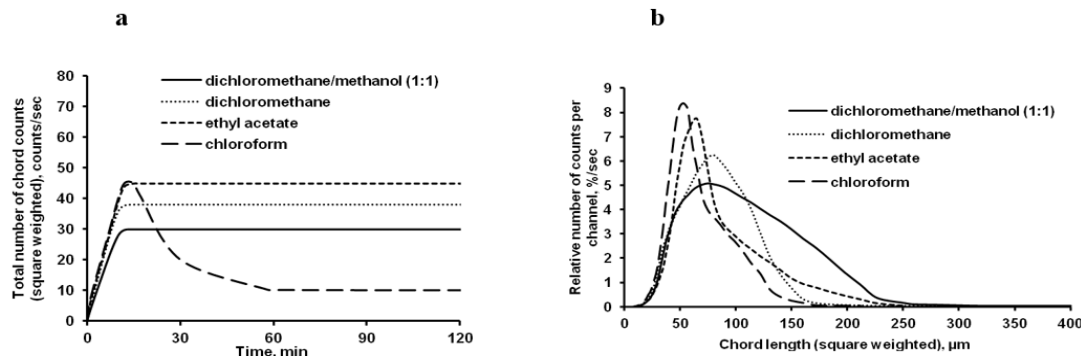
Pembentukan Mikropartikel dan Laju Pengerasan: FBRM digunakan untuk memonitor secara *online* perubahan *chord length distribution* pada berbagai tahap pembentukan mikropartikel dan pematangan pada kecepatan pengadukan tertentu. *Chord length* berkorelasi dengan perubahan pada ukuran partikel, laju pengerasan, dan sifat partikel. Pengukuran mikropartikel dilakukan selama pengadukan dan penguapan pelarut terhadap empat *batch* mikropartikel dengan kecepatan pengadukan 500 rpm selama 4 jam. Kurva *square weighted mean chord length* mikropartikel yang dibuat dengan metode O/W menunjukkan sebagai fungsi waktu (Gambar 2a).

Jenis pelarut menyebabkan perbedaan profil *square weighted mean chord length* selama proses penguapan pelarut. Mula-mula, emulsifikasi larutan polimer didalam fasa air eksternal, FBRM mendeteksi rata-rata ukuran *droplet* lebih besar untuk semua jenis pelarut, dengan bertambahnya waktu, ukuran partikel mengecil diikuti oleh periode dimana ukuran partikel tetap dan *square weighted mean chord length* untuk semua jenis pelarut adalah konstan.

Laju pengerasan mikropartikel dipengaruhi laju penguapan pelarut dan *miscibility* pelarut. Metanol dan etil asetat dapat bercampur dengan air, sementara diklorometana dan kloroform tidak bercampur air. Penyusutan *droplet* dapat dipisahkan dalam dua fase ketika menggunakan diklorometana, diklorometana/metanol (1:1) dan etil asetat sebagai pelarut. Sebuah fase penyusutan yang cepat di mana ukuran *droplet* awal menurun tajam dalam 9 menit, diikuti oleh fase

penyusutan dihentikan atau lambat sehingga tidak ada penyusutan lebih lanjut (Gambar 2a). Hal ini menunjukkan bahwa pelarut dengan cepat diekstraksi pada fase pertama (fase cepat) dan fase kedua merupakan fase lambat atau fase pematatan *droplet* embrio mikropartikel menjadi mikropartikel padat. Untuk kloroform, reduksi ukuran *droplet* berlanjut sampai menit ke 60 sehingga *droplet* embrio mikropartikel menjadi mikropartikel padat antara 50-60 menit (Gambar 2a). Tahap-tahap pembentukan mikropartikel setelah emulsifikasi emulsi pertama kedalam fasa air eksternal terdiri dari (1) difusi pelarut dari permukaan *droplet* ke fasa air eksternal serta (2) paparan dari permukaan *droplet* menuju air dan penetrasi parsial air ke dalam *droplet*. Laju difusi pelarut organik tergantung pada kelarutannya dalam fasa air. Kehilangan pelarut dari permukaan *droplet* menghasilkan peningkatan konsentrasi polimer di permukaan. Hilangnya pelarut dari *droplet* meningkatkan viskositas *droplet* yang menurunkan laju perpindahan massa^{1,2,4,18, 23,31,39}. Pengendapan berhenti ketika inti *droplet* terbentuk.

Untuk semua pelarut, ketika lapisan kulit pada permukaan mikropartikel terbentuk. Di dalam *droplet* mulai terjadi proses pembentukan embrio mikropartikel sehingga terjadi pemisahan fase sifat optik dari *droplet* emulsi yang sebelumnya transparan berubah menjadi buram. Sehingga, peningkatan sinyal FBRM berkorelasi dengan perubahan tingkat keburaman mikropartikel dan pematatan mikropartikel. Konversi *droplet* cairan menjadi mikropartikel padat adalah cepat. Waktu yang diperlukan



Gambar 3. Pengaruh jenis pelarut terhadap (a) jumlah *chord counts* (*square weighted*) selama proses penguapan pelarut dan (b) *square weighted chord length distributions* [pada waktu pengadukan 4 jam]

sekitar 10-12 menit setelah emulsifikasi larutan polimer ke dalam fasa air eksternal, dimana *square weighted mean chord length* mencapai nilai konstan dalam rentang waktu tersebut ketika menggunakan diklorometana, diklorometana:metanol (1:1) dan etil asetat. Proses pada periode ini memberikan pengaruh terbesar pada morfologi mikropartikel yang dihasilkan dan terhadap sifat mikropartikel itu sendiri. Berdasarkan data FBRM, transformasi *droplet* emulsi menjadi mikropartikel padat terjadi pada 10,5 menit (diklorometana), 10 menit (diklorometana/metanol (1:1)), 60 menit (kloroform) dan 12 menit (etil asetat) (Gambar 2b).

Selanjutnya data pada Tabel 1 menunjukkan pengaruh jenis pelarut pada kelarutan EC dan viskositas larutan EC, sedangkan Tabel 2 memperlihatkan data pengukuran rata-rata diameter mikropartikel EC yang diukur dengan mikroskop optik dan dengan FBRM. Data pengukuran rata-rata diameter mikropartikel dengan mikroskop optik adalah mirip dengan data pengukuran dengan FBRM.

3.3. Profil *Chord Count* Selama Proses Penguapan Pelarut dan *Chord Length Distributions*

Kurva *chord count* mikropartikel menunjukkan sebagai fungsi waktu (Gambar

3a). Pada saat larutan polimer organik diemulsikan ke dalam fasa air eksternal (untuk pelarut diklorometana, diklorometana/metanol (1:1) dan etil asetat), FBRM mendeteksi *chord count* rendah dengan bertambahnya waktu nilai *chord count* meningkat diikuti oleh fase datar di mana nilai *chord count* konstan untuk semua pelarut. Sedangkan, untuk pelarut kloroform, setelah emulsifikasi larutan polimer organik, FBRM mendeteksi peningkatan *chord count* diikuti oleh fase penurunan dimana nilai *chord count* berkurang. Tahap pengurangan ini mungkin mencerminkan aglomerasi atau peleburan dari *droplet* atau mikropartikel kecil menjadi yang lebih besar. Sebuah fase datar mengikuti fase penurunan menunjukkan tidak ada perubahan ukuran mikropartikel lebih lanjut. Fase datar ini mengindikasikan telah terjadi pengerasan *shell* polimer pada mikropartikel^{16,22,30,33-38}.

Square weighted mean chord length mikropartikel EC yang dibuat dengan kloroform memiliki nilai terkecil, tetapi *chord counts* nya tidak yang tertinggi. Hal ini disebabkan karena mikropartikel EC yang dibuat dengan kloroform lebih *translucent* dibandingkan pelarut lain. CLD yang diukur dengan FBRM menunjukkan mikropartikel yang ukuran diameternya lebih besar memberikan CLD yang lebih lebar dan puncak jumlah partikel lebih rendah (Gambar

Tabel 1. Pengaruh jenis pelarut pada kelarutan EC dan viskositas larutan EC

Pelarut	Kelarutan (g/ml) ($\pm$ SD)	Viskositas (cSt) ($\pm$ SD)
diklorometana	0.86 ($\pm$ 0.03)	10.31 ($\pm$ 1.14)
diklorometana/metanol (1:1)	0.64 ($\pm$ 0.06)	13.92 ($\pm$ 1.03)
kloroform	1.06 ($\pm$ 0.04)	9.08 ($\pm$ 0.94)
etil asetat	0.79 ($\pm$ 0.02)	11.45 ($\pm$ 1.06)

Tabel 2. Pengaruh jenis pelarut pada rata-rata diameter ukuran mikropartikel EC

Pelarut	Rata-rata diameter mikropartikel (μm) ($\pm$ SD)	
	FBRM	Mikroskop Optik
diklorometana	83.24 ($\pm$ 5.28)	88.78 ($\pm$ 7.64)
diklorometana/metanol (1:1)	92.17 ($\pm$ 4.15)	95.06 ($\pm$ 8.57)
kloroform	59.31 ($\pm$ 6.47)	61.39 ($\pm$ 5.18)
etil asetat	73.11 ($\pm$ 5.13)	77.46 ($\pm$ 8.25)

3b). Peningkatan viskositas larutan polimer akan membuat *square weighted mean chord length* mikropartikel bertambah besar dan jumlah partikel berkurang. Data FBRM sangat tergantung pada sifat optik material dan *opacity level* mikropartikel yang dihasilkan. Jika sinar laser menembak mikropartikel buram, sinyal yang di hamburkan ke detektor intensitasnya lebih tinggi dari mikropartikel *translucent* dan transparan^{30,33,37,38}. Efek ini terlihat pada data rata-rata dari CLD dan *chord counts*.

4. Kesimpulan

FBRM dapat memonitor perkembangan CLD mikropartikel secara *online* dan mendeteksi transformasi *droplet* atau tetesan emulsi menjadi mikropartikel padat selama proses penguapan pelarut. Transformasi *droplet* atau tetesan emulsi menjadi mikropartikel padat untuk semua pelarut terjadi dalam waktu 10-60 menit pertama. Berdasarkan data FBRM, transformasi *droplet* emulsi menjadi mikropartikel padat terjadi pada 10,5 menit (diklorometana), 10 menit (diklorometana/metanol (1:1)), 60 menit (kloroform) dan 12 menit (etil asetat). Data SEM menunjukkan morfologi mikropartikel dipengaruhi oleh jenis pelarut.

Ucapan Terimakasih

Terima kasih disampaikan kepada Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Departemen Pendidikan dan Kebudayaan Republik Indonesia atas dukungannya dalam riset ini.

Daftar Pustaka

1. Bodmeier, R., McGinity, J. W. Solvent selection in the preparation of poly(D,L-lactide) microspheres prepared by the solvent evaporation method. *Int. J. Pharm.* 43, 179-186 (1988).
2. Boxall, J. A., Koh, C. A., Sloan, E. D., Sum, A. K., Wu, D. T. Measurement and calibration of droplet size distributions in water-in-oil emulsions by particle video microscope and a focused beam reflectance method. *Ind. Eng. Chem. Res.* 49, 1412-1418 (2010).
3. Cleland, J. L., Lim, A., Barrón, L., Duenas, E. T., Powell, M. F. Development of a single-shot subunit vaccine for HIV-1: Part 4. Optimizing microencapsulation and pulsatile release of MN rgp120 from biodegradable microspheres. *J. Control. Rel.* 47, 135-150 (1997).
4. Freitas, S., Merkle, H. P., Gander, B. Microencapsulation by solvent extraction/evaporation: reviewing the state of the art of microsphere preparation process technology. *J. Control. Rel.* 102, 313-332 (2005).
5. Simao, A. R., Fragal, V. H. & Rubira, A. F. Drug polarity effect over the controlled release in casein and chondroitin sulfate-based hydrogels. *Int. J. Biol. Macromol.* 158, 116-126 (2020).
6. Song, W., Zhao, G., Zheng, H., He, G., Li, J., Zhang, J., Chen, Y. & Wang, Y. Chitosan capsules with hydrogel core for encapsulation and controlled-release of small molecule materials. *Mater. Let.* 278, 128348 (2020).
7. Sui, C., Preece, J. A., Zhang, Z. & Yu, S. H. Efficient encapsulation of water soluble inorganic and organic actives in melamine formaldehyde based microcapsules for control release into an aqueous environment. *Chem. Eng. Sci.* 229, 116103 (2021).
8. Tang, L., Chen, Y. H., Wang, Q., Wang, X. H., Wu, Q. X. & Ding, Z. F. Microencapsulation of functional

- ovalbumin and bovine serum albumin with polylysine-alginate complex for sustained protein vehicle's development. *Food Chem.* 368, 130902 (2022).
9. Yang, Z., Zhang, X., Li, Y., Yang, Y., Chen, N., Wang, X. & Xie, Q. Fabrication of KDF-loaded chitosan-oligosaccharide-encapsulated konjac glucomannan/sodium alginate/zeolite P microspheres with sustained-release antimicrobial activity. *J. Mol. Struct.* 1250, 131682 (2022).
 10. Bhageri, A. R., Golenser, J. & Greiner, A. Controlled and manageable release of antimalarial Artemisone by encapsulation in biodegradable carriers. *Eur. Polym. J.* 129, 109625 (2020).
 11. Chen, M., Yan, X., Cheng, M., Zhao, P., Wang, Y., Zhang, R., Wang, X., Wang, J. & Chen, M. Preparation, characterization and application of poly(lactic acid)/corn starch/eucalyptus leaf essential oil microencapsulated active bilayer degradable film. *Int. J. Biol. Macromol.* 195, 264-273 (2022).
 12. Chroni, A. & Pispas, S. Hydrophilic/hydrophobic modifications of a PnBA-b-PDMAEA copolymer and complexation behaviour with short DNA. *Eur. Polym. J.* 129, 109636 (2020).
 13. Eskandari, P., Rezvani, Z. A., Hajebi, S., Mamaqani, H. R. & Kalajahi, M. S. Controlled release of anti-cancer drug from the shell and hollow cavities of poly(N-isopropylacrylamide) hydrogel particles synthesized via reversible addition-fragmentation chain transfer polymerization. *Eur. Polym. J.* 135, 109877 (2020).
 14. Guo, T., Wangxia, W., Song, J., Jin, Y. & Xiao, H. Dual-responsive carboxymethyl cellulose/dopamine/cystamine hydrogels driven by dynamic metal-ligand and redox linkages for controllable release of agrochemical. *Carbohydr. Polym.* 253, 117188 (2021).
 15. Lin, D., Xiao, L., Li, S., Qin, W., Loy, D. A., Chen, H. & Zhang, Q. Effects of fructooligosaccharide and soybean protein isolate in the microencapsulation of walnut oil. *Industr. Crop. Prod.* 177, 114431 (2022).
 16. Mady, O. Application of solvent evaporation technique for pure drug crystal spheres preparation. *Particuol.* 67, 79-89 (2022).
 17. Mandaji, C. M., Pena, R. S. & Chiste, R. C. Encapsulation of bioactive compounds extracted from plants of genus *Hibiscus*: A review of selected techniques and applications. *Food Res. Int.* 151, 110820 (2022).
 18. Mo, B., Mo, S., Jia, L., Wang, Z. & Chen, Y. Microencapsulation of ethanol-soluble inorganic salts for high temperature thermal energy storage. *Mater. Chem. Phys.* 275, 125261 (2022).
 19. Muhaimin, M., Yusnaidar, Y., Syahri, W., Latief, M. & Chaerunisaa, A. Y. Microencapsulation of *Macaranga gigantea* Leaf Extracts: Production and Characterization. *Pharmacog. J.* 12 (4), 716-724 (2020).
 20. Ong, P. J., Png, Z. M., Soo, X. Y. D., Wang, X., Suwardy, A. Chua, M. H., Xu, J. W. & Zhu, Q. Surface modification of microencapsulated phase change materials with nanostructures for enhancement of their thermal conductivity. *Mater. Chem. Phys.* 277, 125438 (2022).
 21. Ricci, A., Mejia, J. A. A., Versari, A., Chiarello, E., Bordoni, A. & Parpinello, G. P. Microencapsulation of polyphenolic compounds recovered from red wine lees: Process optimization and nutraceutical study. *Food Bioprod. Proces.* 132, 1-12 (2022).
 22. Muhaimin, M., Chaerunisaa, A. Y. & Bodmeier, R. Real-time particle size analysis using focused beam reflectance measurement as a process analytical technology tool for continuous microencapsulation process. *Sci. Rep.* 11, 19390 (2021).
 23. Sankaranarayanan, S., Likozar, B. & Navia, R. Real-time particle size analysis using the focused beam reflectance measurement probe for in situ fabrication of polyacrylamide-filler composite materials. *Sci. Rep.* 9, 1-12 (2019).

24. Sarwar, M. S., Ghaffar, A., Huang, Q., Zafar, M. S., Usman, M. & Latif, M. Controlled-release behavior of ciprofloxacin from a biocompatible polymeric system based on sodium alginate/poly(ethylene glycol) mono methyl ether. *Int. J. Biol. Macromol.* 165, 1047-1054 (2020).
25. Graves, R. A., Freeman, T., Pamajula, S., Praetorius, N., Moiseyev, R., Manda, T. K. Effects of co-solvents on the characteristics of enkephalin microcapsules. *J. Biomater. Sci. Polym. Edit.* 17, 709-720 (2006).
26. Jeyanthi, R., Metha, R. C., Thanoo, B. C., Deluca, P. P. Effect of processing parameters on the properties of peptide containing PLGA microspheres. *J. Microencapsul.* 14, 163-174 (1997).
27. Wu, H., White, M. & Khan, M. A. Quality-by-Design (QbD): An integrated process analytical technology (PAT) approach for a dynamic pharmaceutical co-precipitation process characterization and process design space development. *Int. J. Pharm.* 405, 63-78 (2011).
28. Zhang, H., Chen, K. & Yang, J. Development of a versatile microencapsulation technique for aqueous phases using inverse emulsion. *Coll. Surf. A: Physicochem. Eng. Asp.* 634, 127865 (2022).
29. Kirwan, L. J. Investigating bauxite residue flocculation by hydroxamate and polyacrylate flocculants utilising the focussed beam reflectance measurement probe. *Int. J. Miner. Process.* 90, 74-80 (2009).
30. Kougoulos, E., Jones, A. G., Kaczmar, M. W. Modelling particle disruption of an organic fine chemical compound using Lasentec focussed beam reflectance monitoring (FBRM) in agitated suspensions. *Powder Technol.* 155, 153-158 (2005).
31. Leba, H., Cameirao, A., Herri, J. M., Darbouret, M., Peytavy, J. L. Chord length distributions measurements during crystallization and agglomeration of gas hydrate in a water-in-oil emulsion: Simulation and experimentation. *Chem. Eng. Sci.* 65, 1185-1200 (2010).
32. Li, M., Rouaud, O., Poncelet, D. Microencapsulation by solvent evaporation: State of the art for process engineering approaches. *Int. J. Pharm.* 363, 26-39 (2008).
33. Vay, K., Frieß, W., Scheler, S. Understanding reflection behavior as a key for interpreting complex signals in FBRM monitoring of microparticle preparation processes. *Int. J. Pharm.* 437, 1-10 (2012).
34. Zidan, A. S., Rahman, Z., Khan, M. A. Online monitoring of PLGA microparticles formation using Lasentec focused beam reflectance (FBRM) and particle video microscope (PVM). *AAPS J.* 12, 254-262 (2010).
35. Silva, A. F. T., Burggraef, A., Denon, Q., Van der Meeren, P., Sandler, N., Van Den Kerkhof, T., Hellings, M., Vervaeke, C., Remon, J. P., Lopes, J. A. & De Beer, T. Particle sizing measurements in pharmaceutical applications: Comparison of in-process methods versus off-line methods. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* (2013).
36. Vajihinejad, V. & Soares, J. B. P. Monitoring polymer flocculation in oil sands tailings: A population balance model approach. *Chem. Eng J.* 346, 447-457 (2018).
37. Kail, N., Briesen, H. & Marquardt, W. Analysis of FBRM measurements by means of a 3D optical model. *Powder Technol.* 185, 211-222 (2008).
38. Kail, N., Marquardt, W. & Briesen, H. Estimation of particle size distributions from focused beam reflectance measurements based on an optical model. *Chem. Eng. Sci.* 64, 984-1000 (2009).
39. Murtaza, G. Ethylcellulose microparticles: A review. *Drug Res.* 69, 11-22 (2012).