

# PEMBUATAN DAN MIKROENKAPSULASI EKSTRAK ETANOL BIJI JINTEN HITAM PAHIT (*NIGELLA SATIVA* LINN.)

Sugindro\*, Etik Mardliyati\*\*, Joshita Djajadisastra\*\*\*

\* *Lembaga Biomedis Direktorat Kesehatan TNI-AD, Jakarta*

\*\* *Pusat Pengkajian dan Penerapan Teknologi Farmasi dan Medika BPPT*

\*\*\* *Departemen Farmasi FMIPA-UI, Kampus UI, Depok*

## ABSTRACT

*The aim of this study is to convert Nigella sativa black seed extract from liquid phase into solid phase by microencapsulation using spray drying method. The benefits hoped from this research are obtaining the dry extract to be formulated into pharmaceutical variable dosage forms in order to increase the usefulness and variability products of Nigella sativa black seed extract. The spray drying method was done by adding Nigella sativa black extract into the gum arabic and maltodextrin solution. The evaluation of microencapsulated extract is including drug content, encapsulation efficiency, flow properties, compressibility, angle of repose, moisture content, partikel size distribution and microstructure of microcapsules. The result showed that microencapsulation of Nigella sativa black seed extract can be produced by spray drying method. The highest microencapsulation efficiency is at the coating solution concentration of 20% (gum arabic : maltodextrin = 50 : 50) and Nigella sativa black extract percentage of 30%.*

**Key words :** *Nigella sativa black seed extract, spray-drying method, microencapsulation efficiency*

## ABSTRAK

*Tujuan penelitian ini adalah merubah ekstrak biji Jinten hitam dari wujud cair menjadi padat dengan cara mikroenkapsulasi menggunakan metode spray drying. Keuntungan yang diharapkan dari penelitian ini adalah mendapatkan ekstrak kering untuk diformulasi menjadi berbagai sediaan farmasi yang meningkatkan penggunaan dan variabilitas produk ekstrak biji Jinten hitam. Metode spray drying dilakukan dengan menambahkan ekstrak biji jinten hitam ke dalam larutan gom arab dan maltodextrin. evaluasi mikroenkapsulasi ekstrakt meliputi kandungan obat, efisiensi enkapsulasi, sifat aliran, kompresibilitas, angle of repose, kelembaban, distribusi ukuran partikel dan mikrostruktura mikrokapsule. Hasil penelitian menunjukkan bahwa mikroenkapsulasi biji Jinten hitam dapat diproduksi menggunakan metode spray dry-*

ing. Efisiensi mikroenkapsulasi terbesar adalah menggunakan konsentrasi penyalut 20 % (gom arab : maltodekstrin = 50 : 50) dan ekstrak biji jinten hitam 30%.

**Kata kunci :** ekstrak biji Jinten hitam, metode spray-drying, efisiensi mikroenkapsulasi.

## PENDAHULUAN

Biji jinten hitam digunakan dalam pengobatan tradisional di negara-negara timur tengah dan beberapa negara Asia sebagai promotif kesehatan dan pengobatan penyakit (1).

Penggunaan biji jinten hitam pada pengobatan tradisional mendorong beberapa peneliti mengisolasi komponen aktifnya dan melakukan studi *in vitro* dan *in vivo* pada hewan dan manusia untuk mengetahui aksi farmakologinya. Hal ini meliputi stimulasi imun, anti histamin, anti inflamasi, anti kanker, analgesik, anti mikroba, anti parasit, anti oksidan, efek hipoglikemi dan sebagainya (1).

Kandungan kimia biji jinten hitam adalah minyak lemak (*fixed-oil*) (32 % - 40 %), minyak atsiri (0,4 % - 0,45 %), protein, (16 % - 19,9 %), alkaloid, coumarin, mineral (1,79 % - 3,74 %), karbohidrat (33,9 %), fiber (5,5 %), air (6 %) (1). Karena banyak mengandung minyak, maka ekstrak biji jinten hitam berbentuk minyak yang pekat.

Dalam perdagangan, jinten hitam dijual dalam bentuk biji kering dan ekstrak biji jinten hitam yang berupa minyak biji jinten hitam. Sediaan biji jinten hitam yang ada sekarang ini adalah minyak jinten dalam bentuk

*soft capsul* dan kapsul berisi biji jinten tunggal. Ekstrak biji jinten hitam dalam bentuk sediaan ekstrak campuran belum ada di pasaran, karena bila ekstrak biji jinten hitam dicampur dengan ekstrak yang kering, akan berakibat rusaknya ekstrak kering atau merubah bentuk sediaan menjadi cair, semi solid atau lembek yang akan mempengaruhi stabilitas sediaan.

Minyak biji jinten hitam mempunyai beberapa kelemahan, antara lain mudah teroksidasi, mudah menguap, tidak mudah terdispersi dalam bahan-bahan kering. Salah satu cara yang dapat digunakan untuk mengatasi masalah tersebut adalah dengan mikroenkapsulasi. Tidak mudah untuk menangani minyak dalam bentuk cairan, oleh karena itu, perubahan bentuk cairan minyak menjadi serbuk akan lebih mudah ditangani dan juga akan mengurangi penguapan selain meningkatkan stabilitas.

Metode yang dipilih untuk mikroenkapsulasi ekstrak biji jinten hitam yaitu metode semprot kering menggunakan kombinasi gom arab dan maltodekstrin sebagai material enkapsulasi.

Kelebihan metode semprot kering adalah ketersediaan peralatan, biaya proses rendah, jenis zat penya-

lut lebih beragam, retensi bahan mudah menguap yang baik, stabilitas produk akhir yang baik, dan produksi dalam skala besar secara kontinyu (2). Semprot kering dapat digunakan untuk bahan yang tidak tahan panas (titik lebur rendah) oleh karena terbentuknya lapisan film yang mengelilingi droplet dan pemanasan droplet hanya terjadi dalam beberapa detik saja sehingga suhu pemanasan di luar droplet tidak merusak material inti (3).

Tujuan penelitian adalah menjadikan ekstrak biji jinten hitam yang berwujud cair menjadi padat dengan cara mikroenkapsulasi semprot kering.

Harapan dari penelitian ini adalah untuk mengembangkan penggunaan ekstrak biji jinten hitam yang sudah berwujud padat sehingga dapat diformulasikan dengan ekstrak kering dalam sediaan kapsul.

## METODOLOGI

### Bahan

Biji jinten hitam (*Nigella sativa* Linn.) dibeli dari pasar di Bogor, etanol 96 % (Brataco Chemica) yang telah didestilasi, kloroform (Merck, Darmstadt, Germany), natrium alginat *medium viscosity* (Sigma-Aldrich, St. Louis, Missouri, USA), gom arab (Andenex-Chemie, Hamburg Germany), maltodekstrin (GPC, Iowa, USA), HPMC (Colorcon, USA), methanol (Merck, Darmstadt, Germany), *thymoquinone* standar (Sigma-Aldrich, St. Louis, Missouri, USA),

HCl (Merck, Darmstadt, Germany), Dragendorf LP, Meyer LP, etil asetat, serbuk seng P, larutan besi (III) klorida dari Laboratorium Kimia Analitik Kuantitatif Departemen Farmasi FMIPA UI.

### Alat

Neraca analitik (AND GR-202), mesin penggiling serbuk (Retsch, Germany), *rotary evaporator* (Heidolph, Germany), homogenizer (Heidolph, Germany), jarum suntik no. 27 G (Terumo, Japan), pengaduk ultrasonik (Ney Ultrasonik 57H), pengaduk magnet, alat semprot kering SD-06 (Lab-Plant, North Yorkshire, England) *sieve shaker* (Retsch, Germany), *scanning electron microscopy / SEM* (Leol 420 Oxford, England), *fine coater* (Polaron SC-7610, England), *moisture balance* (Adam AMB 50), alat uji laju alir (Erweka, Germany), *HPLC* (Knauer, Germany) menggunakan kolom analitik fase terbalik Kromasil 100-5 C18 (15 cm x 4,6 mm x 5 µm) dengan detektor serapan UV-Vis, alat-alat gelas.

### Cara Kerja

#### 1. Pembuatan ekstrak jinten hitam

Biji jinten hitam diserbuk, dimaserasi dengan etanol 96 % selama 3 hari.

#### 2. Pembuatan mikrokapsul

Gom arab ditambah air dan maltodekstrin kemudian ekstrak jinten. Dicampur dalam alat homogenizer dengan kecepatan 5000 rpm,

**Tabel 1.** Formula mikro kapsul

No	Formula	Penyalut		Jinten
		%	GA/MD	
1	F-01	15	60:40	3,00%
2	F-02			3,75%
3	F-03			4,50%
4	F-04		50:50:00	3,00%
5	F-05			3,75%
6	F-06			4,50%
7	F-07		40 : 60	3,00%
8	F-08			3,75%
9	F-09			4,50%
10	F-10	20	60:40:00	4,00%
11	F-11			5,00%
12	F-12			6,00%
13	F-13		50:50:00	4,00%
14	F-14			5,00%
15	F-15			6,00%
16	F-16		40 : 60	4,00%
17	F-17			5,00%
18	F-18			6,00%
19	F-19	20	60:40:00	5,00%
20	F-20			6,25%
21	F-21			7,50%
22	F-22		50:50:00	5,00%
23	F-23			6,25%
24	F-24			7,50%
25	F-25		40 : 60	5,00%
26	F-26			6,25%
27	F-27			7,50%

selama 5'. Disemprot kering (fan 2,25 meter/detik, pompa 5 rpm, *deblocker* medium, suhu inlet 200°C dan outlet 92°C). Formula pembuatan mikro kapsul dapat dilihat pada Tabel 1.

### 3. Penentuan kandungan ekstrak biji jinten hitam dalam mikro kapsul

Mikro kapsul digerus, dilarutkan dalam metanol dan diaduk dalam ultrasonik, disaring. Filtrat diukur serapannya dengan HPLC.

### 4. Evaluasi ukuran dan distribusi ukuran partikel

Mikro kapsul ditempatkan dalam ayakan dan mesin pengayak digetar dengan kecepatan 15 rpm selama 10 menit, ditimbang.

### 5. Evaluasi morfologi partikel

Mikro kapsul dilapisi Au dan Pd menggunakan *fine coater* (Polaron SC-7610) kondisi vakum dan sampel diperiksa SEM (Leol 420 Oxford).

#### 6. *Penentuan sudut diam*

Mikrokapsul dicurahkan ke dalam corong membentuk suatu gundukan kerucut. Sudut diam, sudut bidang dasar kerucut ( $\theta$ ) =  $\arccos [D / (l_1 + l_2)]$ . (4,5)

#### 7. *Penentuan kadar air*

Mikrokapsul dimasukkan *moisture balance* pada 105°C. Dilihat kadar airnya.

#### 8. *Studi ketercampuran*

Mikrokapsul ditambah ekstrak sambilo, disimpan selama seminggu pada 25°C, kemudian dievaluasi secara visual (6).

#### 9. *Studi stabilitas*

Mikrokapsul disimpan pada 25°C, selama 28 hari. 1, 3, 7, 14 dan 28 hari setelah preparasi, kemudian dievaluasi secara visual dan dianalisis HPLC (6).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### **Pembuatan ekstrak jinten hitam**

Ekstrak jinten kental, berwarna coklat kehitaman, bau spesifik, rasa pahit.

### **Penentuan kandungan ekstrak biji jinten hitam dalam mikrokapsul dan efisiensi enkapsulasi**

Semakin tinggi konsentrasi penyalut, efisiensi enkapsulasi semakin meningkat, lapisan kulit (*shell*) semakin baik dan kuat, sehingga melindungi ekstrak yang mudah menguap ketika proses pengeringan

berlangsung, yang berakibat pada retensi ekstrak jinten akan semakin meningkat.

Pada konsentrasi penyalut 25 %, *nozzel spray dryer* tersumbat, sehingga proses penyemprotan terhenti. Jumlah penyalut yang terlalu tinggi membuat emulsi menjadi kental sehingga menyulitkan proses atomisasi. Penyalut terlalu tinggi juga menyebabkan pembengkakan (*puffing*) atau pengelembungan (*balloning*) dan kerejakan partikel yang akan menurunkan retensi ekstrak jinten.

Pada penelitian pengaruh perbedaan komposisi penyalut (gom arab : maltodekstrin) terhadap efisiensi enkapsulasi digunakan mikrokapsul dengan jumlah penyalut yang optimum yaitu 20 %. Hasil penelitian menunjukkan bahwa komposisi penyalut (gom arab : maltodekstrin) 60 : 40 dan 50 : 50 menunjukkan hasil yang tidak menurunkan retensi ekstrak jinten karena maltodekstrin dapat membentuk jaringan matriks yang baik. Jaringan matrik ini penting dalam sistem dinding, sehingga walaupun kekentalan emulsi cenderung menurun, dengan sifat jaringan matriks maltodekstrin yang baik dalam sistem dinding dan juga sifat gom arab yang baik dalam emulsi serta membentuk lapisan film, maka retensi ekstrak tetap dapat dipertahankan. Namun pada komposisi maltodekstrin yang lebih besar, retensi ekstrak jinten cenderung menurun tajam.

Ketika proses atomisasi pada semprot kering berlangsung, lapisan

kulit (*shell*) yang terbentuk tidak begitu kuat/ sempurna, dengan demikian material inti menjadi kurang terlindungi, sehingga banyak komponen-komponen yang mudah menguap hilang, yang mengakibatkan turunnya retensi ekstrak dari mikrokapsul. Rendahnya viskositas emulsi juga menyebabkan proses pengeringan berlangsung relatif lama dan jumlah ekstrak yang terperangkap dalam mikrokapsul sangat dipengaruhi oleh kecepatan pengeringan dan pembentukan lapisan kulit (*crust*) pada permukaan droplet. Jumlah ekstrak yang terperangkap dapat meningkat jika pembentukan lapisan kulit (*crust*) berlangsung dengan baik dan cepat.

Pada jumlah ekstrak jinten 20 % dari penyalut, retensi ekstrak masih stabil, disebabkan penyalut masih mampu melindungi inti dan mempertahankan retensi dari ekstrak jinten. Tetapi dengan peningkatan jumlah ekstrak jinten, penyalut tidak mampu lagi melindungi inti dan mempertahankan retensi dari ekstrak jinten sehingga mengakibatkan inti keluar dari mikrokapsul. Hal ini mengakibatkan penurunan efisiensi enkapsulasi.

### **Evaluasi ukuran dan distribusi ukuran partikel**

Frakasi terbesar distribusi ukuran partikel berada di 710 – 1180  $\mu\text{m}$ . Hal ini dikarenakan mikrokapsul yang terbentuk tidak seragam dan terda-

pat mikrokapsul yang terayak karena membentuk agregat, sehingga akan tertahan di ukuran ayakan yang besar lobang ayakannya.

### **Penentuan sudut diam**

Mikrokapsul mempunyai sifat alir yang passabel yaitu mempunyai sudut diam sekitar 33<sup>0</sup>. Hasil ini sesuai dengan syarat yaitu mempunyai sudut diam antara 20<sup>0</sup> sampai 40<sup>0</sup>.

### **Evaluasi morfologi partikel**

Mikrokapsul berbentuk bulat sampai tidak beraturan dan mempunyai permukaan yang halus. Bentuk mikrokapsul yang bulat dan permukaan yang halus menunjukkan bahwa komposisi mikrokapsul sudah sesuai sehingga menghasilkan suatu mikrokapsul yang baik dan relatif stabil.

### **Penentuan kadar air**

Suhu inlet 200<sup>0</sup>C, supaya kadar air rendah. Kadar air metode spray dryer relatif hampir sama, 5 - 7 %.

### **Studi ketercampuran**

Mikrokapsul kompatibel karena tidak ada perubahan fisika selama seminggu.

### **Studi stabilitas**

Tidak ada perubahan fisik dari mikrokapsul, kandungan *thymoquinone* menurun sekitar 90 %. Pada kromatogram HPLC tidak kelihatan adanya puncak tambahan.

## KESIMPULAN DAN SARAN

### Kesimpulan

1. Dari hasil penelitian dapat diambil kesimpulan bahwa ekstrak biji jinten hitam pahit (*Nigella sativa* Linn.) yang berwujud cair dapat dijadikan padat dengan mikroenkapsulasi semprot kering.
2. Ditinjau dari efisiensi mikroenkapsulasi, hasil yang paling baik adalah mikrokapsul yang dibuat dengan jumlah penyalut 20% (gom arab : maltodekstrin = 50 : 50) dan ekstrak biji jinten hitam 6%.
3. Ekstrak biji jinten hitam dapat diformulasikan dengan ekstrak kering lain dalam kapsul.

### Saran

Karena efisiensi mikroenkapsulasi yang dihasilkan belum maksimal, maka perlu mencari metode yang sesuai untuk meningkatkan efisiensi mikroenkapsulasi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Randhawa AM dan MS Al-Ghamdi. 2002. A Review of The Pharmacotherapeutic Effects of *Nigella sativa*. *Journal of Medical Research*. **41 (2)**: 1-12.
2. Reineccius GA. 1988. *Spray-drying of food flavors*. In: *Flavor Encapsulation (edited by S.J. Risch & G.A. Reineccius)*. ACS Symposium Series 370. American Chemical Society, Washington DC: 55-66.
3. Dziezak JD. 1988. Microencapsulation and encapsulation ingredients. *Food Technology*. **42**: 136-151.
4. Konstance RP, CI Onwulata and VH Holsinger. 1995. Flow Properties of Spray Dried Encapsulation Butter Oil. *J. Of Food Sci.* **60(4)**: 841-844.
5. James I Wells. 1988. *Pharmaceutical Preformulation : The Physicochemical Properties of Drug Substance*. Ellis Horwood Limited, England: 211 - 212.
6. Vermeire A, JP Remon. 1999. Compatibility and stability of ternary admixtures of morphine with haloperidol or midazolam and dexamethasone or methylprednisolone. *Int J Pharm.* **177**: 53-67.
7. Adachi S, H Imaoka, H Ashida, H Maeda & R Matsuno. 2004. Preparation of microcapsules of W/O/W emulsions containing a polysaccharide in the outer aqueous phase by spray drying. *European Journal of Lipid Science and Technology*. **106**: 225-231.
8. Aulton ME. 1988. *Pharmaceutics : The Science of Dosage Form Design*. Churchill Living Stone, London: 204-6.
9. Benita S. 1996. *Microencapsulation Methodes and Industrial Application*. Marcel Dekker Inc., New York, Basel, Hongkong: 366-369.
10. Buffo R & G Reineccius. 2001. Comparison among assorted drying processes for the encapsulation

- sulation of flavours. *Perfumer & Flavourist*. **26**: 58-67.
11. Brandl M, M Drechsler, D Bachmann, C Tardi, M Schmidtgen, K Bauer. 1998. Preparation and characterization of semi-solid phospholipid dispersions and dilutions thereof. *Int J Pharm*. **170**: 187-199.
  12. Christensen KL, GP Pedersen & HG Kristensen. 2001a. Preparation of redispersible dry emulsions by spray drying. *Int J Pharm*. **212**: 187-194.
  13. Christensen KL, GP Pedersen & HG Kristensen. 2001b. Technical optimisation of redispersible dry emulsions. *Int J Pharm*. **212**: 195-202.
  14. Deasy PB. 1984. *Microencapsulation and Related Drug Processes*. Marcel Dekker Inc., New York: 1-60, 85, 119, 145, 161, 181.
  15. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1986. *Sediaan Galenik*. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta: 10-12.
  16. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1979. *Materia Medika Indonesia jilid III*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta: 112.
  17. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Materia Medika Indonesia jilid IV*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta: 333-337, 513-523, 536-540.
  18. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1987. *Analisis Obat Tradisional jilid I*. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta: 51.
  19. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. 1995. *Farmakope Indonesia edisi IV*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta: 7.
  20. Direktorat Pengawasan Obat Tradisional. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Cetakan Pertama. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta: 2, 4-5, 13-33, 35-36.
  21. Deis RC. 1997. Spray-drying-innovative use of an old process. *Food Product Design*. **7**: 97-113.
  22. Efendi E. 2000. *Mikroenkapsulasi minyak atsiri jahe dengan campuran gum arab-maltodekstrin dan variasi suhu inlet spray dryer*. Program Pascasarjana, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta: 17-21, 44.
  23. Ghosheh AO, AA Houdi, PA Crooks. 1999. High performance liquid chromatographic analysis of the pharmacologically active quinones and related compounds in the oil of the black seed (*Nigella sativa L.*). *J Pharm Biomed Anal*. **19**: 757-762.
  24. Guzman CC dan JS Siemonsma. 1999. *PROSEA Plant Resources of South-East Asia 13 (Spices) No.13*. Prosea Foundation, Bogor: 148.
  25. Haryati S. 2005. Standardisasi Ekstrak Tumbuhan Obat Indonesia, Salah Satu Tahapan Penting Dalam Pengembangan Obat Asli Indonesia. Info POM Vol. **6**.



- No. 4. Badan POM RI, Jakarta: 1-5.
26. Jones S dan L Arlene. 1987. *Plant Systematics Second Edition*. McGraw Hill Book Company, Singapore: 306.
  27. Kolanowski W, G Laufenberg, B Kunz. 2004. Fish oil stabilization by microencapsulation with modified cellulose. *Int J Food Sci Nutr*. **55 (4)**: 333-343.
  28. Lachman L, et. al. (ed). 1986. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3rd ed*. Lea and Febiger, Philadelphia: 412-428, 875-883.
  29. Lamprecht A, UF SchaÈfer, CM Lehr. 2000. Research paper Characterization of microcapsules by confocal laser scanning microscopy: structure, capsule wall composition and encapsulation rate. *Eur J Pharm Biopharm*. **49**: 1.
  30. Madene A. 2006. Flavour encapsulation and controlled release – a review. *International Journal of Food Science and Technology*. **41**: 1–21.
  31. Pagliarussi RS, JK Bastos, LA Freitas. 2006. Fluid Bed Drying of Guarana (*Paullinia cupana* HBK) Extract: Effect of Process Factors on Caffeine Content. *AAPS PharmSciTech*. **7(2)**: Article 54. DOI.1-10.
  32. Raj Kapoor R, et. al. 2002. *Anti-ulcer Effect of Nigella sativa Linn. Against Gastric Ulcers in Rats*. 3hlm. <http://www.ias.ac.in/currsci/jan252002/177>. 16 Juni 2006, pkl. 12.53.
  33. Rehmani GL dan KR Dileep. 2006. *Targetting Apoptosis with Compounds from Commonly-Used Medical Plants : A Possible Aid In Fight Against Cancer*. 4 hlm. [http://www.journal-MHR.com/PDF\\_file/vol\\_3\\_1/3\\_1\\_PDFs/09.00](http://www.journal-MHR.com/PDF_file/vol_3_1/3_1_PDFs/09.00).
  34. Sankarikutty B, MM Sreekumar, CS Narayanan & AG Mathew. 1988. Studies on encapsulation of cardamom oil by spray-drying technique. *Journal of Food Science and Technology*. **25**: 352–356.
  35. Shahidi F & X Han. 1993. Encapsulation of food ingredients. *Crit Rev Food Sci Nutr*. **33(6)**: 501–507.
  36. Sriamornsak P. 1998. Preliminary Investigation of Some Polysaccharides as a Carrier for Cell Entrapment. *Eur J Pharm Biopharm*. **46**: 233-236.
  37. Tjitrosoepomo G. 2002. *Taksonomi Tumbuhan (Spermatophyta)*. Gajah Mada University Press, Yogyakarta: 164-165.
  38. Tu J, S Bolla, J Barr, J Miedema, X Li, B Jasti. 2005. Alginate Microparticles Prepared by Spray-Coagulation Method: Preparation, Drug Loading and Release Characterization. *Pharmaceutical Nanotechnology, Int J Pharm*. **303**: 171–181.
  39. Anonim. 2000. *USP 24, NF 19*. U.S. Pharmacopeia and National Formulary. United States Pharmacopeial Convention, Inc., USA: 2107-2108, 2128-2129.
  40. Valkenburg JW. 1979. *Microcapsule Processing and Technology*.

- Marcel Dekker, Inc., New York: 1-71.
41. Wade A and PJ Weller. 1994. *Handbook of Pharmaceutical Excipients. Second edition*. American Pharmaceutical Association Washington: 229.
42. Williams PA & GO Phillips. 2000. *Gum Arabic* dalam Handbook of Hydrocolloids (edited by G.O. Phillips & P.A. Williams). Woodhead Publishing Limited, Cambridge: 155-168.