

POLISAKARIDA SEBAGAI MATERIAL PENGGANTI GELATIN PADA HALAL DRUG DELIVERY SYSTEM

POLYSACCHARIDE AS GELATIN SUBTITUTE MATERIAL IN HALAL DRUG DELIVERY SYSTEM

Hayyun Durrotul Faridah¹, Tri Susanti²

¹Pusat Riset dan Pengembangan Produk Halal, Universitas Airlangga

²Departemen Kimia, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Airlangga
Kampus C UNAIR Jl. Mulyorejo, Surabaya 60115

*Email : hayyunfarida@gmail.com

ABSTRAK

Drug delivery system merupakan sistem penghantaran obat yang menggambarkan perjalanan suatu obat hingga sampai ke tempat target aksinya. Material yang digunakan dalam *drug delivery system* sangat beragam dan disesuaikan dengan metode pengobatan. Sejauh ini, penggunaan gelatin dalam dunia farmasi sangat luas salah satunya sebagai material di dalam *drug delivery system*. Gelatin bisa dihasilkan dari hasil ekstraksi kolagen hewan baik kulit, tulang, maupun jaringan ikat. Bagian tersebut biasanya diambil dari hasil produk samping rumah potong hewan seperti babi dan sapi. Untuk menghasilkan suatu produk yang halal, maka mulai dari pemilihan bahan dasar sampai terciptanya suatu produk harus sesuai dengan aturan islam. Seperti pemilihan bahan dasar yang diperoleh dari hewan halal, proses penyembelihan sesuai hukum islam serta tidak mengandung alkohol atau bahan lain yang haram. Namun, dewasa ini penggunaan kulit babi sebagai bahan dasar gelatin lebih banyak disukai karena ketersediaannya yang lebih melimpah dan kemudahan dalam pengolahan. Padahal babi termasuk hewan yang tidak boleh dikonsumsi dalam islam. Banyaknya produk farmasi yang berasal dari babi menjadi masalah bagi seorang muslim karena ketidakhalalan produk tersebut. Oleh karena itu perlu alternatif bahan pengganti gelatin pada *drug delivery system*. Salah satu bahan pengganti yang bisa digunakan yaitu polisakarida yang merupakan polimer alam dengan ketersediaan sangat melimpah di alam. Seperti contohnya karagenan yang merupakan polisakarida hasil ekstraksi dari rumput laut merah, alginat yang diekstraksi dari rumput laut coklat, dan xanthan gum yang merupakan hasil ekskresi bakteri *Xanthomonas campestris*. Polisakarida tersebut dapat dimanfaatkan sebagai halal *drug delivery system* dan sangat berpotensi untuk dikembangkan lebih lanjut sehingga memiliki kualitas yang lebih baik dari gelatin.

Kata kunci: Halal, *Drug delivery system*, Gelatin, Polisakarida

ABSTRACT

*Drug delivery system describe the journey of a drug to get the target of action. The material used in drug delivery is very diverse and according to the therapy method. So far, the use of gelatin in the pharmaceutical is very extensive, such as material in the drug delivery system. Gelatin can be produced from the extraction of animal collagen like from skin, bone and connective tissue. They are usually taken from the products of animal slaughterhouse products such as pigs and cattles. To produce a halal material, starting from the selection of basic materials until production of a material must be appropriate with Islamic rules. Like the selection of basic materials that getting from halal animals, the slaughter process is according to Islamic law and does not contain alcohol or other non-halal ingredients. However, today the use of pig skin as a gelatin base material is preferred because of its abundant availability and ease of processing. But actually pigs are animals that should not be consumed in Islam. The large number of pharmaceutical products derivating from pigs is a problem for a Muslim because it can be non-halal product. Therefore it is necessary to look for alternative gelatin as drug delivery system. One of the alternative material that can be used is a polysaccharide which is a natural polymer with very abundant availability in nature. For example carrageenan which is a polysaccharide extracted from the red seaweed, alginate extracted from brown seaweed, and xanthan gum which is the excretion of *Xanthomonas campestris* bacteria. The polysaccharide can be used as a halal drug delivery system and has the potential to be developed further so that it has better quality than gelatin.*

Keywords: Halal, *Drug delivery system*, Gelatine, Polysaccharide

PENDAHULUAN

Drug delivery system atau biasa disebut sistem penghantaran obat menggambarkan bagaimana suatu obat dapat sampai ke tempat target aksinya (Winarti, 2013). *Drug delivery system* dalam dunia farmasi sudah banyak dikembangkan mulai dari modifikasi *swelling*, *cracking*, hingga pelepasan obat (Bertrand, 2012). Terdapat macam-macam metode penghantaran obat salah satunya melalui oral (Winarti, 2013; Anief, 1995; Shargel *et al.*, 2007). Material yang digunakan sebagai bahan dasar *drug delivery system* bisa berasal dari polimer alam maupun sintesis. Saat ini, material yang banyak digunakan adalah gelatin. Baik gelatin yang didapatkan dari kulit babi, maupun gelatin yang berasal dari tulang dan kulit sapi (Hastuti, 2007). Gelatin yang beredar di pasaran sebagian besar berasal dari kulit dan tulang babi atau sapi (GMIA, 2012). Data dari *Gelatin Manufacturers of Europe* pada tahun 2005, produksi gelatin dunia terbesar berasal dari bahan baku kulit babi yakni 44,5% (136.000 ton), kedua dari kulit sapi 27,6% (84.000 ton), ketiga dari tulang 26,6% (81.000 ton) dan sisanya berasal dari selainnya 1,3% (4.000 ton) (Harianto *et al.*, 2008).

Penggunaan gelatin dari kulit sapi sempat dikhawatirkan dapat menyebabkan penyakit. Gelatin sapi memiliki risiko kontaminasi beberapa virus diantaranya; *foot and mouth disease* (FMD), *bovine spongiform encephalopathy* (BSE), dan *swine influenza* (Eveline *et al.*, 2011; Irwandi *et al.*, 2009). Sehingga gelatin lebih banyak diproduksi dengan menggunakan bahan dasar babi (Hastuti, 2007). Penggunaan derivat babi lebih banyak digunakan dalam dunia farmasi untuk mengurangi biaya produksi. Kulit babi juga mudah didapatkan serta memiliki harga yang lebih murah daripada sapi. Selain itu babi memiliki jaringan ikat yang tidak terlalu kuat seperti sapi sehingga proses hidrolisis tidak memerlukan bahan yang terlalu banyak.

Faktor teknis dan ekonomis menyebabkan gelatin babi lebih berkembang daripada gelatin yang lain (Hastuti, 2007). Namun hal ini menjadi masalah tersendiri bagi kaum muslim yang melarang untuk mengonsumsi segala macam produk yang didalamnya terkandung bahan haram. Seperti produk obat-obatan yang telah tercampur dengan bahan haram atau najis seperti babi atau alkohol serta bahan dasar dari hewan yang proses penyembelihannya tidak sesuai syariat islam (Halim, 2012; Norazmi, 2015). Maka dari itu, para peneliti sudah mulai banyak meneliti sumber bahan baku yang bersifat higienis, halal, dan dapat diterima oleh orang muslim (Agustin, 2013). Alternatif material tersebut dapat diperoleh dari polisakarida yang merupakan polimer alam. Ketersediaan polisakarida sangat melimpah seperti yang terkandung dalam tanaman maupun produk polisakarida yang dihasilkan dari bakteri (Benny *et al.*, 2014). Material polisakarida sebagai halal *drug delivery system* juga bisa dipastikan kehalalannya sehingga umat muslim tidak akan merasa khawatir terhadap obat-obatan yang mereka konsumsi. Tulisan ini akan membahas mengenai status kehalalan gelatin sebagai material utama *drug delivery system* yang sekarang banyak digunakan dalam industri farmasi. Selain itu juga membahas mengenai beberapa polisakarida yang dapat digunakan sebagai material alternatif pengganti gelatin berdasarkan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya.

***Drug delivery system* pada Farmasi**

Teknologi *drug delivery system* dan formulasi sediaan farmasi memegang peranan yang sangat penting dalam terapi farmasetis (Wicita, 2017). Di dalam dunia farmasi terdapat banyak macam metode *drug delivery* seperti secara oral (melalui mulut), lokal (diteteskan atau dioleskan), inhalasi (dihidup), rektal (melalui dubur), parenteral (suntikan), dan transdermal (melalui permukaan kulit) (Anief, 1995; Shargel *et al.*, 2007). Metode *drug delivery* yang umumnya banyak digunakan di masyarakat yaitu secara oral dengan menggunakan kapsul, sirup, tablet, ataupun puyer. Dari banyak bentuk obat tersebut, kapsul banyak dikembangkan karena memiliki beberapa kelebihan seperti mudah ditelan, *release* dalam waktu yang sesuai, dosis tepat, tidak berbau serta hambar dapat menutupi bau tidak enak pada obat, mudah dalam penyimpanan, dapat menggabungkan beberapa jenis obat, dan terlindung dari pengaruh lingkungan luar. Selain itu, juga terdapat banyak faktor yang dapat meningkatkan kinerja kapsul dalam *drug delivery system* (Augsburger, 2000; Bansal, 2011; Lachman, 1994).

Cangkang kapsul komersial banyak menggunakan bahan utama dari gelatin (Suryani, 2009). Terdapat dua macam kapsul yaitu; kapsul gelatin lunak dan keras (Allen *et al.*, 2011). Pada tahun 1846, kapsul gelatin pertama kali dibuat oleh J.C. Lehuby (Augsburger, 2002). Cangkang kapsul gelatin banyak di produksi karena material mudah didapatkan dan mudah dalam proses pengolahannya (Daberte, *et al.*, 2011). Gelatin diperoleh dari hidrolisis parsial kolagen yang bisa bersifat sebagai *gelling agent* (bahan

pembuat gel) maupun *non gelling agent*. Sumber bahan baku gelatin dapat berasal dari sapi (tulang dan kulit jangat), babi (kulit) dan ikan (kulit) (Hastuti, 2007). Berdasarkan proses pembuatannya, terdapat dua macam gelatin yaitu tipe A yang dihasilkan dengan proses asam dan umumnya diperoleh dari kulit babi sedangkan gelatin tipe B dihasilkan melalui proses basa dan biasanya bahan dasarnya berasal dari kulit atau tulang ruminansia seperti sapi (Melia, 2014).

Evaluasi Jaminan Halal Gelatin pada *Drug delivery system*

Drug delivery system membutuhkan suatu pembawa yang potensial dan sesuai sehingga dapat mengantarkan obat tepat pada reseptor target dan memberikan efek farmakologi (Wicita, 2017). Kapsul dengan banyak kelebihan menjadi salah satu media penghantar yang banyak digunakan (Bansal, 2011). Bahan yang umumnya digunakan dalam pembuatan kapsul pada industri farmasi yaitu gelatin (Suptijah, 2012). Gelatin dapat berasal dari unsur hewani maupun nabati. Gelatin hewani biasanya didapatkan dari tulang dan kulit sapi atau kerbau, kulit babi, dan kulit ikan. Sedangkan gelatin nabati (*vegetable gelatine substitutes*) bisa diperoleh dari rumput laut, pati terigu, tepung jagung, dan gluten gandum atau sereal lain (Anwar, 2004; Chandrika, 2016; Junianto, 2013; Suptijah, 2012). Dari berbagai sumber gelatin diatas, gelatin yang banyak digunakan adalah yang dihasilkan dari kulit babi dengan hidrolisis asam kolagen, ekstraksi pada suhu tinggi, sterilisasi, dan pengeringan. (Demirhan *et al.*, 2012; Karim & Bhat, 2008).

Penggunaan bahan baku gelatin yang berasal dari babi menjadi masalah bagi masyarakat di Indonesia yang mayoritas adalah muslim. Gelatin masih merupakan barang impor di Indonesia, dimana negara pengimpor utama adalah Eropa dan Amerika (Rapika, 2016). Gelatin impor yang banyak dipasarkan di pasar dunia bahan bakunya diduga berasal dari kulit babi (46%), kulit sapi (29,4%) dan tulang sapi (23,1%) serta sumber lain (1,5%) (Karim, 2009). Data ini menunjukkan bahwa gelatin yang diekstrak dari hewan babi masih mendominasi pasaran dunia. Warga negara muslim merasa ragu terhadap status kehalalan suatu produk yang diimpor dari negara non muslim (Kang, 2018). Ketidaktepatan bahan yang digunakan dalam gelatin membuat kalangan muslim merasa khawatir pada kapsul obat yang mereka konsumsi (Jahangir *et al.*, 2016). Kehalalan suatu produk harus selalu dipantau agar para konsumen dapat merasa puas dengan keaslian produk halal (Hohamed *et al.*, 2016). Pengolahan suatu produk yang sangat kompleks dan menggunakan teknologi yang maju membuat status kehalalan suatu produk menjadi semakin rumit (Satiawihardja, 2012). Maka juga diperlukan adanya metode analisa yang akurat untuk memastikan kehalalan pada proses produksi (Kang, 2018).

Diperlukan adanya kerjasama antara ilmuan dan ulama dalam menyimpulkan hukum mengenai kehalalan suatu produk dengan melakukan penelusuran langkah produksi (Ermis, 2017; Gilliot *et al.*, 2012). Produk halal harus sesuai dengan syaria Islam mulai dari pemilihan bahan dasar sampai proses produksi seperti persiapan, pengolahan, pengemasan, pelabelan, penandaan, dan penyimpanan (SMIIC, 2017). Dalam menganalisa status kehalalan suatu produk, ada tiga hal yang perlu diperhatikan. Suatu produk bisa dikategorikan tidak halal ketika: Pertama, ketika bahan dasarnya berasal dari yang haram atau alat bantu pemrosesannya menggunakan sesuatu yang dilarang atau meragukan (subhat). Kedua, jika bahan baku diperoleh dari binatang haram. Ketiga, jika berasal dari hewan yang disembelih tidak berdasarkan syaria Islam (Satiawihardja, 2012; Shafii & Wan, 2012).

Gelatin bisa bersumber dari hewan maupun tumbuhan. Jika bahan dasar gelatin yang digunakan sebagai bahan dasar hewani, maka hewan tersebut harus memenuhi beberapa persyaratan sesuai syaria Islam. Hewan tersebut bukanlah hewan non halal yang tidak boleh dikonsumsi umat muslim yaitu (1) babi dan anjing, (2) hewan yang disembelih tidak dengan menyebut nama Allah dan tidak sesuai dengan syaria Islam, (3) bangkai, (4) darah, (5) hewan yang bertaring atau memiliki cakar tajam atau memiliki bisa atau sengat, (6) hewan yang menjijikkan, (7) hewan yang dilarang dibunuh dalam Islam, (8) keledai jinak (9) hewan halal yang diberi makan dari makanan tidak halal secara terus menerus, (10) hewan yang mati karena dicekik, dipukul, atau jatuh, (11) daging yang diambil dari hewan yang masih hidup, (12) hewan yang hidup di dua alam (air dan darat) (Awan, 1988; Che Man & Sazili, 2010; Munir & Regenstein, 1994; Nurdeng, 2009; Satiawihardja, 2012; Shafii & Wan Siti Khadijah, 2012, OIC/SMIIC 2017). Apabila gelatin diproduksi dari bahan dasar tumbuhan maka produk tersebut bisa dikategorikan halal kecuali jika berasal dari tumbuhan yang memabukkan dan beracun. Dan jika berasal dari hewan air seperti ikan maka juga halal kecuali hewan air yang bertaring dan beracun (MUIS, 2005).

Konsep halal harus bersifat tiga nol yaitu *zero limit* (kadar nol), *zero defect* (bahaya nol), dan *zero risk* (risiko nol) (Apriyantono, 2012). Maka dari itu diperlukan identifikasi terkait pembuatan produk mulai

dari pengecekan komposisi bahan dasar maupun pada saat proses produksi guna memastikan tidak adanya unsur non-halal pada produk tersebut. Jika produk berasal dari bahan yg haram, maka produk tersebut tidak akan mendapat sertifikasi halal dari badan pensertifikasi (Khattak, 2007; Riaz dan Chaudry, 2004) Dan jika berasal dari bahan yang halal maka perlu diberi label halal seperti yg tercantum pada pedoman umum OIC/SMIIC tentang makanan halal (OIC / SMIIC, 2011).

Alternatif Polisakarida sebagai Pengganti Gelatin pada Halal *Drug Delivery System*

Dalam dunia farmasi, *drug delivery system* harus berasal dari bahan yang memiliki sifat biodegradable dan biokompabilitas tinggi (Zhou, 2008). Salah satu bahan yang telah banyak digunakan sebagai alternatif gelatin adalah polisakarida (Suryani, 2015). Penggunaan polimer dalam *drug delivery system* sedang banyak dilakukan oleh para peneliti. Baik polimer tunggal, polimer kombinasi, maupun polimer modifikasi (Wicita, 2017). Beberapa polimer dari polisakarida yang dapat digunakan sebagai pengganti material gelatin dalam *drug delivery system* diantaranya seperti *carrageenan*, *xanthan gum*, *maltodekstrin*, *alginate*, *chitosan*, *gellan gum*, dan *guar gum* (Jana *et al.*, 2011).

Karagenan merupakan polisakarida yang diekstrak dari rumput laut merah kelas Rhodophyceae yaitu spesies *Eucheuma cottonii* (Suptijah, 2012). Polisakarida yang berasal dari tanaman lebih murah daripada yang berasal dari mikroba (Wicita, 2017). Ketersediaan rumput laut merah di alam sangat melimpah. Produksi rumput laut merah pada tahun 2000 sekitar 27.000 ton/tahun dan mengalami peningkatan menjadi 85.000 ton/tahun pada tahun 2009 (Bixler dan Hans (2010). Menurut penelitian Suptijah (2012), karagenan dapat digunakan sebagai bahan baku material cangkang kapsul keras berbasis polisakarida. Karagenan memiliki kadar air 18,38%; abu 17,58%; sulfat 17,90%; dan viskositas 124 cp. Ketersediaan yang melimpah dan kehalalan yang terjamin diharapkan dapat diproduksi secara komersial sebagai pengganti gelatin babi yang masih mendominasi di dunia farmasi (Suptijah, 2012).

Material polisakarida lain yang dapat digunakan sebagai alternatif gelatin yaitu pati-alginat. Alginat merupakan polisakarida yang diekstraksi dari rumput laut coklat (*Sargassum sp.*) yang dapat digunakan sebagai *drug delivery system* (Malviya dan Srivastava, 2011; Purwanti 2013). Sedangkan pati adalah karbohidrat yang bisa diperoleh dari singkong, kentang, jagung, maupun umbi-umbian (Herawati, 2002). Menurut penelitian Lopez dkk (2014), kapsul pati-alginat memiliki hasil porositas yang menurun seiring meningkatnya pati yang ditambahkan dan memiliki swelling yang stabil daripada alginat saja. Oleh karena itu pati-alginat berpotensi digunakan sebagai *drug delivery system* dengan pelepasan terkontrol.

Xanthan gum berpotensi menjadi material polisakarida lain yang dapat digunakan sebagai alternatif gelatin. Xanthan gum merupakan salah satu polimer yang dapat dibuat hydrogel untuk *drug delivery system* (Wicita, 2017). Xanthan gum merupakan salah satu produk bioaktif bakteri yang berasal dari exopolysaccharide bakteri *Xanthomonas campestris*. Xanthan gum dihasilkan melalui proses fermentasi mikroba *Xanthomonas campestris* yang merombak glukosa menjadi suatu produk berupa polimer asam unit pentasakarida berulang yang memiliki dua unit glukosa, dua unit mannose dan satu unit asam glukuronat dengan perbandingan 2,8: 2,0: 2,0 (Benny *et al.*, 2014). Polisakarida yang berasal dari mikroba memiliki kualitas produk yang lebih baik dari tanaman (Shanmugam *et al.*, 2005). Viskositas xanthan gum konstan dari suhu 0°C sampai 100°C (Pai *et al.*, 2002). Xanthan gum memberikan hasil positif sebagai media *drug delivery system* dan berfungsi sebagai *emulsifier*, *suspending agent*, *buccal drug delivery system*, *hydrogel*, dan *sustained release agent* (Ganesh *et al.*, 2011; Santos, 2005; Vendruscolo, 2005).

Xanthan gum berpotensi digunakan sebagai *drug delivery system* dengan release terkontrol. Menurut Mundargi (2007), xanthan gum yang dicangkok dengan ko-polimer akrilamida dapat meningkatkan rasio *graft* (cangkok). Hal ini karena sifat *swelling* (pembengkakan) dari xanthan gum sehingga menyebabkan disolusi obat dan disintegrasi tablet (Benny *et al.*, 2014). Ketika xanthan gum dan etil selulosa dimanfaatkan sebagai matriks tablet untuk *drug delivery system* ke usus besar maka diperoleh hasil dengan konsentrasi yang lebih tinggi. Xanthan gum menunjukkan kemampuan pelepasan obat yang lebih lama dibandingkan dengan etil selulosa (Jackson *et al.*, 2011). Berdasarkan penelitian Shaikh, xanthan gum dan k-carrageenan menunjukkan daya *swelling* matriks yang tinggi dan dapat menghambat pelepasan obat lebih dari guar gum (Shaikh *et al.*, 2011).

KESIMPULAN

Gelatin banyak digunakan dalam industri makanan, kosmetik, maupun farmasi. Penggunaan gelatin dalam industri farmasi salah satunya untuk material kapsul sebagai *drug delivery system*. Sumber bahan baku gelatin yang banyak diproduksi yaitu berasal dari sapi dan babi. Permintaan gelatin di Indonesia cenderung meningkat sehingga lebih banyak melakukan impor untuk memenuhi kebutuhan gelatin dalam negeri. Salah satu negara penyedia gelatin yaitu Eropa. Eropa Gelatine Manufacturers of Europe (GME), salah satu perusahaan penyedia gelatin memaparkan bahwa pada tahun 2018 hampir 80% gelatin yang diproduksi berasal dari kulit babi, 15% berasal dari split (lapisan tipis pada kulit sapi), sedangkan 5% sisanya berasal dari tulang sapi, ikan, dan babi. Hal ini menyebabkan kekhawatiran bagi seorang muslim ketika produk yang dikonsumsi ternyata berasal dari yang haram atau subhat (meragukan). Sebagai konsumen, akan sangat sulit untuk membedakan gelatin yang berasal dari babi atau sapi. Maka dari itu perlu adanya sertifikasi halal pada produk gelatin. Gelatin dapat dikatakan halal ketika berasal dari material halal dan selama proses produksi tidak terkontaminasi oleh bahan non-halal. Namun pada kenyataannya, gelatin yang banyak beredar dipasaran adalah gelatin babi karena murah dan mudah pengolahannya. Sedangkan gelatin dari sapi dan ikan ketersediaannya terbatas dan harga lebih mahal. Karena permasalahan tersebut, maka para peneliti berusaha mencari alternatif material lain yang bisa dijamin kehalalannya yaitu polisakarida, Ketersediaan polisakarida dalam sangat melimpah seperti contohnya yaitu karagenan hasil ekstraksi dari rumput laut merah, pati-alginat yang diekstraksi dari rumput laut coklat, dan xanthan gum yang merupakan hasil ekskresi bakteri *Xanthomonas campestris*.

DAFTAR PUSTAKA

- Agustin, A. T. 2013. Gelatin Ikan : Sumber, Komposisi Kimia dan potensi pemanfaatannya. *Jurnal Media Teknologi Hasil Perikanan*. 1(2): 44-46.
- Allen, L. V., N.G. Popovich, H.C. Ansel. 2011. Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug delivery systems, 9th Edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia-New York. 204 hlm.
- Anief, M. 1995. Prinsip Umum dan Dasar-Dasar Farmakologi. UGM Press. Yogyakarta. 45 hlm.
- Anwar, E., D. Joshita, A. Yanuar, A. Bahtiar. 2004. Pemanfaatan Maltodekstrin Pati Terigu Sebagai Eksipien dalam Formula Sediaan Tablet dan Niosom. *Majalah Ilmu Kefarmasian*. 1(1): 34-46.
- Apriyantono, A. 2012. "Implementing Halal Assurance System". In the 2nd International Seminar of Halalness and Safety of Food and Pharmaceutical Products. Oktober 17-18. UGM.Yogyakarta.
- Augsburger, L.L. 2000. Modern Pharmaceutics: Hard and soft Gelatin Capsules Edisi 2. New York. Merce Dekker. 212 hlm.
- Augsburger, L.L. 2002. Hard and Soft Shell Capsules. *Drug and the Pharmaceutical Science*. 121: 335-380.
- Awan, J. A. 1988. Islamic Food Laws: Philosophy of the Prohibition of Unlawful Foods. *Science & Technology in the Islamic World*. 6(3). 151-165.
- Bansal, V., P. K. Sharma, N. Sharma, O.P. Pal, and R. Malviya. 2011. Applications of Chitosan and Chitosan Derivates in Drug Delivery. *Advances in Biological Research*. 5: 28-37.
- Benny, I. S., V. Gunasekar and V. Ponnusami. 2014. Review on Application of Xanthan Gum in Drug Delivery. *International Journal of PharmTech Research*. 6(4):1322-1326.
- Betrand, N., and J.C. Leroux. 2012. The Journey of a Drug-Carier in the Body: an Anatomico-Physiological Perspective. *Journal of Controlled Release*. 161: 152-163.
- Bixler, H.J., P. Hans. 2010. A Decade of Change in the Seaweed Hydrocolloids Industry. *Journal Application Physic Colloid*. 23(3): 321-335.
- Chandrika, M. V., M. V. Krishna, M. Jyothirmayi, T.A. Naidu, V. M. Swamy. 2016. Alternatives for Gelatin in the Preparation of Capsules. *Advanced Journal of Pharmacie and Life Science Research*. 4(2): 33-42.
- Che Man, Y. B., & A. Q. Sazili. 2010. Food Production from the Halal Perspective. In Handbook of Poultry Science and Technology. 1:183-215. Diakses November 2018 pada <http://doi.org/10.1002/9780470504451.ch11>.
- Daberte, I., I. Barene, J. Rubens, M. Daugavietis and N. Sazhenova. 2011. Stability of Soft Gelatin Capsules Containing Thick Extract of Pine Needled. *Medicina (Kaunas)*. 47: 71-77.
- Demirhan, Y., P. Ulca, and H. Z. Senyuva. 2012. Detection of Porcine DNA in Gelatine and Gelatine-Containing Processed Food Products Halal/Kosher Authentication. *Meat Science*. 90: 686-689.

- Eveline, J. Santoso, I. Widjaja. 2011. Kajian Konsentrasi dan Rasio Gelatin dari Kulit Ikan Patin dan Kappa Karagenan pada Pembuatan Jeli. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*. 14(2): 98-105.
- Ganesh, G. N. K., P. Manjusha, K. Gowthamarajan, K. R. Suresh, V. Senthil, and N. Jawahar. 2011. Design and development of Buccal *Drug delivery system* for Labetalol Using Natural Polymer. *International Journal of Pharmaceutical Research and Development*. 3(3): 37–49.
- Gilliot, C., R. C. Repp, K. A. Nizami, M. B. Hooker, C. K. Lin, and J. O. Hunwick. 2012. Ulama. In P. Bearman, T. Bianquis, C. E. Bosworth, E. van Donzel, and W. P. Heinrichs (Eds.), *Encyclopaedia of Islam* (2nd ed.) Diakses November 2018 pada http://doi.org/10.1163/1573-3912islam_COM_1278
- GME (Gelatine Manufacturers of Europe). 2018. Premium Raw Materials and State-Of-The-Art Industrial Facilities Deliver A Pure, High-Grade Protein. Diakses November 2018 pada <https://www.gelatine.org/en/gelatine/manufacturing.html>
- GMA (Gelatin Manufacturers Institute of America). 2012. Gelatin Handbook. Diakses pada November pada http://www.gelatin-gmia.com/images/GMA_Gelatin_Manual_2012.pdf
- Harianto, Tazwir, dan R. Peranginangin. 2008. Studi teknik pengeringan gelatin ikan dengan alat pengering kabinet. *Jurnal Pascapanen dan Bioteknologi Kelautan dan Perikanan*. 3(1): 89-96.
- Hastuti, D., I. Sumpe. 2007. Pengenal dan Proses Pembuatan Gelatin. *Mediagro*. 3(1): 39-48.
- Herawati, H. 2010. Potensi Pengembangan Produk Pati Tahan Cerna sebagai Pangan Fungsional. *Jurnal Litbang Pertanian*. 30(1): 31-39.
- Irwandi, J., S. Faridayanti, E. S. Mohamed, M. S. Hamzah, H. H. Torla, Y. B. Che Man. 2009. Extraction and characterization of gelatin from different marine fish species in Malaysia. *International Food Research Journal*. 16: 381-389.
- Jackson, C., and S. Ofoefule. 2011 . Use of Xanthan Gum and Ethylcellulose in Formulation of Metronidazole for Colon Delivery. *J. Chem. Pharm. Res*. 2011. 3: 11–20.
- Jahangir, M. 2016. Halal Status of Ingredients after Physicochemical Alteration (Istihalah). *Trends in Food Science & Technology*. 47: 78-81.
- Jana S., A. Gandhi, K. K. Sen, and S. K. Basu. 2011. Natural Polymers and their Application in Drug Delivery and Biomedical Field. *J. PharmaSci Tech*. 1:16-27.
- Junianto, K. Hetami, I. Maulina. 2013. Karakteristik Cangkang Kapsul yang Terbuat dari Gelatin Tulang Ikan. *Jurnal Akuatika*. 4(1): 46-54.
- Kang, S. S. N., H. G. Lee, H. Kim. 2018. Development and Comparison of a Porcine Gelatin Detection System Targeting Mitochondrial Markers for Halal Authentication. *Food Science and Technology*. 97: 697-702.
- Karim, A. A, dan R. Bhat. 2009. Review Fish Gelatin: Properties Challenges and Prospectes as an Alternative to Mammalian Gelatins. *Trends In Food Science And Technology*. 19: 644-656.
- Khattak, Z. H. 2007. Halal Dairy Ingredients Now Available for Muslim Food. *Halal Consumer*. 20-22.
- Lachman, L.1994. Teori dan Praktek Farmasi Industri Edisi 3 Jilid 2. Depok. UI Press. 797-798, 831-834 hlm.
- Lopez, C. A., L. Deladino, M. Martino. 2014. Release of yerba mate antioxidants from corn starch-alginate capsules as affected by structure. *Carbohydrat Polymer*. 99: 150-157.
- Malviya, R., P. Srivastava. 2011. Preparation, Characterization, and Application of Chitosan-AlginateBased Polyelectrolite Complex as Fast Disintegrating Drug Delivery Carrier. *Polimery Medycynie*. 41: 45-54.
- Melia, S., I. Juliyasri, M. Hayatuddin. 2014. Karakteristik Kimia dan Total Koloni Bakteri Gelatin dari Beberapa Jenis Kulit Ternak. *Jurnal Peternakan Indonesia*. 16(3): 188-192.
- Mohamed, Y.H., A. R. A. Rahim, A. B. Ma'ram, M. G. Hamza. 2016. Halal Traceability in Enhancing Halal Integrity for Food Industry in Malaysia. *International Research Journal of Engineering and Technology (IRJET)*. 3(3): 68-74.
- MUIS Certification Standard. 2005. General Guidelines for the Handling and Processing of Halal Food. Diakses November 2018 pada <http://www.halalrc.org/images/Research%20Material/Report/Processing%20of%20Halal%20Food.pdf>
- Mundargi, R.C., S. A. Patil, and T. M. Aminabhavi. 2007. Evaluation of acrylamide-grafted xanthan gum copolymer matrix tablets for oral controlled delivery of anti hypertensive drugs. *Carbohydr Polym*. 69: 130–41.

- Munir, C., and J. M. Regenstein, J. M. 1994. Implications of Biotechnology and Genetic Engineering for Kosher and Halal Foods. *Trends in Food Science & Technology*. 5(5):165-168.
- Norazmi, M. N., L. S. Lim. 2015. Halal Pharmaceutical Industry: Opportunities and Challenges. *Trends in Pharmacological Sciences*. 36(8): 496-497.
- Nurdeng, D. 2009. Lawful and Unlawful Foods in Islamic Law Focus on Islamic Medical and Ethical Aspects. *International Food Research Journal*. 16: 469-478.
- OIC/SMIIC. 2011. General Guidelines on halal food (with the references of CODEX, ISO 22000, ISO 22005 + Islamic Fiqh Rules).
- Pai VB and Khan SA. 2002. Gelation and Rheology of Xanthan/enzyme modified guar blends. *Carbohydrate Polym*. 49:207-216.
- Purwanti, A. 2013. Optimasi Kondisi Proses Pengambilan Asam Alginat dari Alga Coklat. *Jurnal Teknologi Technoscientia*. 5: 125-133.
- Rapika, Zulfikar, Zumarni. 2016. Kualitas Fisik Gelatin Hasil Ekstraksi Kulit Sapi Dengan Lama Perendaman dan Konsentrasi Asam Klorida (HCl) yang berbeda. *Jurnal Peternakan*. 13(1): 26-32.
- Riaz, M. N., & M. M. Chaudry. 2004. Enzymes in Halal Food Production. In Halal food production Boca Raton, Florida: CRC Press. 107-114 hlm.
- Santos, H., F. Veiga, M. E. Pina, and J. Sousa. 2005. Compaction compression and drug release properties of diclofenac sodium and ibuprofen pellets comprising xanthan gum as a sustained release agent. *International Journal of Pharmaceutics*. 295(1-2): 15-27
- Satiawihardja, B. 2012. A Review on the Halalness of Fermentation Products: From the Ancestor Era until Present Day. Jakarta: Pustaka Iman.
- Shafii, Z., & Wan Siti Khadijah, W. M. N. 2012. Halal traceability framework for halal food production. *World Applied Sciences Journal*. 17: 1-5.
- Shaikh A., P. Shaikh, Y. Pawar and S. Kumbhar. 2011. Effect of gums and excipients on drug release of ambroxol Hcl sustained release matrices. *J. Curr. Pharm. Res*. 6: 11-15.
- Shanmugam S., R. Manavalan, D. Venkappayya, K. Sundaramoorthy, V. M. Mounnissamy, S. Hemalatha, and T. Ayyappan. 2005. *Natural polymers and their applications* 4: 478-481.
- Shargel, L., S. Wu-Pong, and A. B. Yu. 2007. Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, 5th Edition, Physiology Favior Related to Drug Absorption. McGraw-Hill. New York. 268-269, 373 hlm.
- Shargel, L., S. Wu-Pong, and A.B. Yu. 2007. Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, 5th Edition. Physiologic Factors Related to Drug Absorption, McGraw-Hill. New York. 268-269, 373 hlm.
- SMIIC (*Standards and Metrology Institute for Islamic Countries*). 2017. Diakses November 2018 pada (<http://amanahrc.com/assets/images/download/files/OICSMIICSTANDARDSFORHALAL.pdf>)
- Suptijah, P., S. H. Suseno, Kurniawati. 2012. Aplikasi Karagenan sebagai Cangkang Kapsul Keras Alternatif Pengganti Kapsul Gelatin. *JPHPI*. 15(3): 223-231.
- Suryani, N., Sulistiawati, dan A. Fajriani, 2009, Kekuatan Gel Gelatin Tipe B dalam Formulasi Granul terhadap Kemampuan Mukoadhesif. *Makara Kesehatan*. 3 (1): 1-4.
- Suryani, R., dan F. C. Nisa. 2015. Modifikasi Pati Singkong (*Manihot esculenta*) dengan Enzim Alfa Amilase sebagai Agen Pembuih serta Aplikasinya pada Proses Pembuatan Marshmallow. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*. 3(2): 723-733.
- Vendruscolo C. W., I. F. Andrezza, and J. L. Ganter. 2005. Xanthan and galactomannan (from *M. scabrella*) matrix tablets for oral controlled delivery of theophylline. *International Journal of Pharmaceutics*. 296(1-2): 1-11.
- Wicita, P. S. 2017. Aplikasi Xanthan Gum dalam Sistem Penghantaran Obat. *Farmaka*. 15(3): 73-85.
- Winarti, L. 2013 . Sistem Penghantaran Obat Tertarget, Macam, Jenis-Jenis Sistem Penghantaran, dan Aplikasinya. *Stomatognatic (J.K. G Unej)*. 10 (2): 75-81.
- Zhou, Y. 2008. Nanotubes: A New Carier for *Drug delivery systems*. *The Open Nanoscience Journal*. 2: 1-5.