

KARAKTERISASI DAN PROFIL PELEPASAN SODIUM DIKLOFENAK KAPSUL CANGKANG KERAS HALAL YANG DIBUAT DARI κ -KARAGINAN DAN XANTHAN GUM DENGAN PLASTICIZER SORBITOL

CHARACTERIZATION AND RELEASE PROFILE OF SODIUM DICLOFENAC HALAL HARD SHELL CAPSULES MADE FROM κ -CARRAGEENAN AND XANTHAN GUM WITH SORBITOL PLASTICIZER

Tri Susanti¹, Siti Wafiroh¹, Esti Hendradi², Pratiwi Pudjiastuti^{1*}

¹Departemen Kimia, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

²Departemen Farmasetika, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

Kampus C UNAIR Mulyorejo, Surabaya, 60115, Indonesia

Email: pratiwi-p@fst.unair.ac.id

ABSTRAK

Kapsul cangkang keras halal merupakan produk farmasi yang sangat dibutuhkan oleh konsumen Indonesia yang mayoritas muslim. Hal ini karena sebagian besar produk-produk tersebut terbuat dari gelatin, yang kemungkinan terbuat dari bahan non-halal. Penelitian ini bertujuan untuk membuat kapsul cangkang keras halal dari κ -karaginan-xanthan gum dengan *plasticizer* sorbitol serta mengetahui karakterisasi dan profil pelepasan natrium diklofenak. Kapsul cangkang keras dibuat dari kombinasi κ -karaginan-xanthan gum pada rasio berat 4: 2 dengan penambahan sorbitol 70 persen dengan empat variasi volume yaitu: 0.25; 0.50; 0.75; dan 1.00 mL. Karakterisasi kapsul cangkang keras halal meliputi derajat swelling, kekuatan tarik, *Fourier Transform Infrared* FTIR, *Scanning Electron Microscope* (SEM), dan uji disintegrasi. Profil pelepasan natrium diklofenak dapat diketahui melalui uji disolusi. Hasil dari penelitian menunjukkan karakteristik fisik terbaik diperoleh dengan membuat cangkang kapsul dengan campuran κ -karaginan-xanthan gum pada rasio berat 4:2 dengan penambahan sorbitol 0.25 mL. Kapsul cangkang keras halal menunjukkan derajat *swelling* dengan aquades sebesar 346 persen, tegangan 28.6 MPa, regangan 4.3 MPa, dan *modulus young* 362.3 persen. serta waktu disintegrasi kapsul cangkang keras halal adalah 51.8 menit pada pH 6.8. Profil pelepasan diketahui melalui uji disolusi dengan persentase natrium diklofenak yang dilepaskan sebanyak 2.7 persen pada menit ke-16. Berdasarkan data diatas dapat disimpulkan bahwa kapsul cangkang keras halal yang terbuat dari κ -karaginan-xanthan gum dengan *plasticizer* sorbitol dapat dijadikan sebagai pengganti kapsul berbahan gelatin dengan pelepasan yang lebih terkontrol.

Kata Kunci: Karakterisasi, Sodium Diklofenak, Profil pelepasan, κ -Karaginan-xanthan gum, Kapsul cangkang keras halal

ABSTRACT

Halal hard shell capsules are importantly needed by Indonesian consumers, who are predominantly Muslim, to substitute mostly used and commercially available products made from non-halal ingredients such as gelatin. The objective of this study is to prepare, characterize, and evaluate halal hard shell capsules made from κ -carrageenan-xanthan gum with sorbitol as the plasticizer with diclofenac sodium as the model drug. Hardshell capsules were prepared with combinations of κ -carrageenan-xanthan gum at a weight ratio of 4:2 with the addition of 70% sorbitol, which added at a varied volume of 0.25; 0.50; 0.75; and 1.00 mL. Characterization of halal hard shell capsules includes swelling degree, tensile strength, Fourier Transformed Infrared (FTIR) and Scanning Electron Microscope (SEM), as well as disintegration test. The diclofenac sodium profile release was evaluated through the dissolution test at pH 6.8. The best physical characteristics were obtained by preparing capsule shells with a mixture of carrageenan-xanthan gum at a weight ratio of 4:2 with the addition of 0.25 mL sorbitol. The evaluation of Halal hard shell capsules showed that it had a swelling rate of 3.46% in water media, stress modulus of 28.6 MPa, strain modulus of 4.3 MPa, and modulus young of 362.3%, as well as disintegration time of capsules, was 51.8 minutes at pH 6.8. The dissolution test showed that diclofenac sodium was released at a level of 2.7% for 16 minutes. Based on this data, it

can be concluded that the Halal hard shell capsule of κ -carrageenan-xanthan gum with the addition of sorbitol can be used as an alternative for the gelatin capsule with more controlled release.

Kata Kunci: Characterization, Diclofenac Sodium, Release Profile, κ -Carrageenan-Xanthan gum, Halal Hardshell Capsule

PENDAHULUAN

Menurut syariat Islam, makanan, minuman dan obat-obatan yang akan dikonsumsi harus halal seperti dalam surat Al-Baqarah ayat 173 yaitu semua bahan dapat dikonsumsi kecuali bangkai, darah, babi, dan hewan yang disembelih tanpa disebut nama Allah. Di tengah perkembangan teknologi yang semakin pesat, pengolahan bahan makanan, minuman, dan obat-obatan menjadi lebih berpeluang untuk bercampur dengan bahan-bahan haram, baik dari bahan dasarnya (*raw material*), maupun dari bahan tambahannya (*additive*) dan cara pengolahannya (Syamsu 2020). Akhir-akhir ini, status kehalalan produk-produk farmasi menjadi perhatian sejak diketahui bahwa sekitar 80 persen gelatin yang merupakan bahan dasar maupun bahan tambahan produk farmasi yang berasal dari babi (GME 2009). Oleh karena itu, penelitian tentang bahan alternatif gelatin menjadi sangat penting dilakukan di Indonesia yang mayoritas muslim.

Pada penelitian ini, digunakan κ -karaginan-xanthan gum dengan *plasticizer* sorbitol sebagai bahan alternatif gelatin untuk membuat cangkang kapsul keras. κ -Karaginan dipilih karena sifat fisiknya yang hidrokoloid, ramah lingkungan dan harga terjangkau (Campo 2009). *Xanthan gum* memiliki kelebihan diantaranya viskositas xanthan gum konstan dari suhu 0°C sampai 100°C, stabil pada kondisi asam dan basa, menunjukkan interaksi sinergis dengan hidrokoloid lain dan tahan terhadap degradasi enzimatik (Benny *et al.* 2014; Wicita 2017). Sorbitol merupakan alkohol gula dengan 6 struktur karbon dan rumus molekul $C_6H_{14}O_6$. Sorbitol berperan untuk menambah fleksibilitas kapsul sehingga tidak mudah terjadi keretakan (*cracking*) pada kapsul. Pencampuran bahan-bahan tersebut diharapkan dapat meningkatkan sifat-sifat mekanis dari kapsul sebagai bahan alternatif produk cangkang kapsul halal.

METODE PENELITIAN

Pada penelitian ini, bahan-bahan yang diperlukan adalah κ -karaginan dan xanthan gum (PT.Naura Distributor Surabaya, Indonesia); sorbitol (PT.Brataco, Surabaya, Indonesia); HCl 0.02 M (EMD Millipore Corp., Darmstadt, Jerman) untuk membuat larutan dengan pH 1,2; Asam sitrat 0,02 M dan natrium sitrat 0.02 M (EMD Millipore Corp., Darmstadt, Jerman) untuk membuat larutan penyangga dengan pH 4.5; serta $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$ 0.02 M dan $Na_2HPO_4 \cdot 7H_2O$ 0.02 M (EMD Millipore Corp., Darmstadt, Jerman) untuk membuat larutan penyangga pada pH 6.8.

Campuran padatan serbuk κ -karaginan-xanthan gum dengan rasio berat 4:2 ditambahkan aquades dengan perbandingan 1:15 (b/v) secara bertahap sehingga terbentuk larutan koloidal. Campuran diaduk selama lima menit pada suhu ruang. Setelah itu, larutan koloidal dimasukkan dalam empat gelas yang ditambahkan sorbitol 70% dengan masing-masing volume 0.25 mL; 0.50 mL; 0.75 mL; dan 1.00 mL, lalu dipanaskan dalam penangas air selama kurang lebih 60-90 menit dengan rentang suhu 70-80°C. Kemudian larutan yang telah homogen dan panas dicetak pada *dipping bath* dan *pin bar* (PT.Kapsulindo Nusantara, Bogor, Indonesia) sebelum didinginkan dan dibiarkan hingga ± 24 jam pada suhu kamar.

Viskometer digunakan untuk menentukan berat molekul pada polimer κ -karaginan dan xanthan gum dengan menggunakan metode perhitungan *Mark Houwink Sakurada* pada persamaan (1) dengan η :viskositas, k:konstanta pelarut, M_v :berat molekul rata-rata, a:tetapan spesifik polimer.

$$\eta = k[M_v]^a \dots\dots\dots (1)$$

Sebanyak 0.5 gram dilarutkan dalam aquades 500 mL. viskometer yang digunakan adalah viskometer Brookfield dengan menggunakan *spindle* nomor satu dan suhu kamar 25 C. kecepatan yang digunakan adalah 60 rpm.

Pada uji *swelling*, kapsul kering ditimbang sehingga diperoleh berat kering (w_0). Kemudian kapsul kering direndam dalam air murni sebanyak 50 mL, lalu ditimbang massanya yang kemudian menjadi data berat basah (w_t). derajat *swelling*(Q) dapat dihitung dan ditentukan dengan menggunakan persamaan (2) (Katime dan Mendizabel 2010).

$$\frac{Wt-Wo}{Wo} \times 100\% \dots\dots\dots(2)$$

Pada uji tarik, kapsul sebagai membran uji dipotong dengan ukuran 6x1 cm, lalu ujung-ujung membran dikaitkan pada alat *autograph*. Kemudian penarik dipasang pada satuan beban kilogram-force. Setelah itu membrane ditarik dengan kecepatan 1 cm/menit hingga putus. Besar beban penarik dan perubahan panjang membran pada saat putus dicatat. Selanjutnya besar tegangan (*stress*), regangan (*strain*), dan *modulus young* dihitung dengan persamaan 3,4,dan 5.

$$\text{Stress} \rightarrow S = \frac{F}{A} \dots\dots\dots(3)$$

$$\text{Strain} \rightarrow e = \frac{\Delta l}{l} \dots\dots\dots(4)$$

$$\text{Modulus young} \rightarrow e = \frac{\Delta l}{l} \dots\dots\dots(5)$$

Keterangan : F =Gaya (kN); L =Panjang awal (cm); A =Luas permukaan (cm²); Δl =Selisih panjang awal dan panjang akhir (cm); s =Tegangan/Stress (kN/cm²) e =Regangan /Strain (Davis 2004)

Uji disintegrasi dilakukan untuk mengetahui waktu yang dibutuhkan cangkang kapsul untuk hancur sempurna. Pengujian dilakukan dengan menggunakan alat *disintegration test*. Cangkang kapsul 0.25 dimasukkan dalam gelas beker 1000 mL, kemudian gelas beker diisi aquades 900 mL dan dimasukkan pada alat *disintegration test*. Setelah itu kapsul dimasukkan dalam gelas beker yang sudah diset pada alat *disintegration test* dengan suhu 37 ± 2 °C. Waktu dihitung mulai alat dijalankan sampai kapsul hancur sempurna.

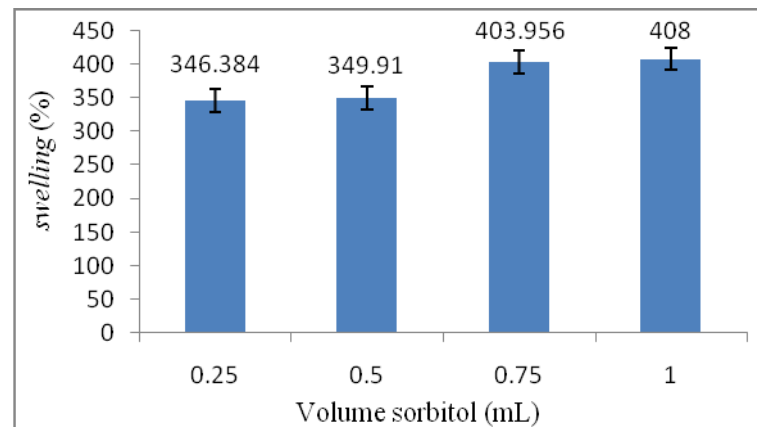
Uji disolusi dilakukan untuk mengukur waktu yang diperlukan dalam pelepasan obat menggunakan cangkang kapsul karaginan-*xanthan gum* dengan *plasticizer* sorbitol. Medium disolusi yang digunakan adalah larutan penyangga (*buffer*) NaH₂PO₄·2H₂O 0,02 M dan Na₂HPO₄·7H₂O 0.02 M pada pH 6.8. Proses pengisian Sodium diklofenak dalam cangkang kapsul keras dilakukan dengan cara manual. Sebelum dimasukkan Sodium diklofenak, kapsul terlebih dahulu ditimbang dengan timbangan analitik. Setelah itu, sodium diklofenak ditimbang dengan timbangan analitik sebesar 100 mg lalu dimasukkan ke dalam kapsul. Setelah itu, kapsul yang sudah diisi sodium diklofenak ditimbang kembali untuk memastikan ketepatan berat sodium diklofenak yang ada di dalam kapsul). Penelitian ini menggunakan alat disolusi tipe keranjang. Gelas kaca diisi larutan dapar 900 mL pada suhu 37°C dan kapsul yang telah diisi obat dimasukkan ke dalam keranjang. Keranjang dimasukkan dalam medium disolusi dan diputar 60 rpm. Sampel diambil pada menit ke 5, 10, 15,20, 30, 45, dan 60, kemudian dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-visible dengan panjang gelombang (λ) 276 nm.

Penentuan gugus fungsi pada material cangkang kapsul dilakukan dengan uji *Fourier Transform Infrared* FTIR. Preparasi sampel dilakukan dengan mencampurkan 2 mg sampel dan 200 mg KBr hingga homogen. Kemudian campuran dicetak berbentuk pelet, divakum, dan ditekan dengan alat tekan hidrolik 10,000-15,000 Psi agar lempengan menjadi tipis. Kemudian pelet sampel diukur dengan spektroskopi FTIR.

Cangkang kapsul dengan hasil uji mekanik dan uji kinetik paling optimum dianalisis struktur morfologinya dengan menggunakan *Scanning Electron Microscope* (SEM). Sampel yang akan dianalisis dipotong dengan ukuran balok 3x3x2 mm, lalu dipatahkan dengan cara dicelupkan pada nitrogen cair. Selanjutnya potongan potongan kapsul ditempelkan pada *specimen holder*, dibersihkan kemudian dilapisi campuran emas-platina. Sampel yang telah siap kemudian dimasukkan dalam *specimen chamber* untuk diamati dan dipotret menggunakan SEM.

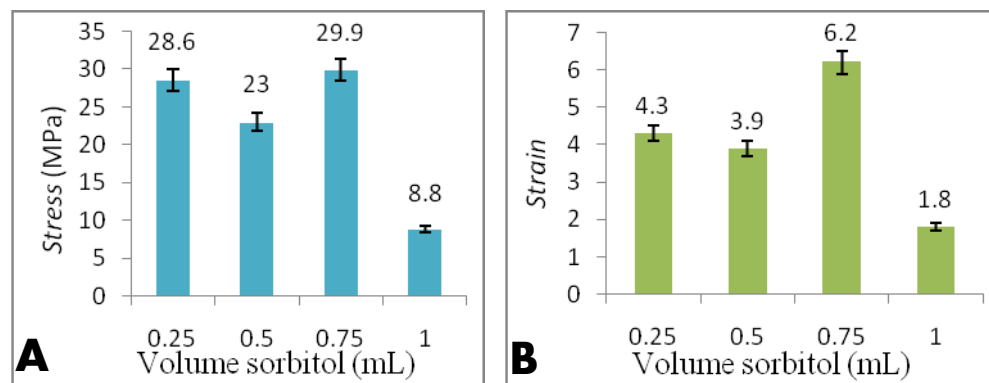
HASIL DAN PEMBAHASAN

Sebanyak 0.5 mg sampel yang telah dilarutkan dalam air 500 mL kemudian diuji dengan menggunakan viscometer Brookfield dan diperoleh nilai viskositas pada karaginan dan *xanthan gum*. Analisis perhitungan kemudian dilakukan dengan menggunakan formula *Mark Houwink Sakurada* dan diperoleh nilai berat molekul sebesar 359,381 g/mol pada κ-karaginan dan 3.39 x 10⁶ kg/mol pada *xanthan gum*. Rentang berat molekul karaginan adalah 10⁵g/mol sampai 8x10⁵g/mol, sedangkan rentang berat molekul *xanthan gum* adalah 3 x10⁵ sampai 7.5 x10⁶ g/mol (Barrita 2016). Berat molekul *xanthan gum* yang besar dapat menaikkan sifat mekanis kapsul.



Gambar 1. Diagram hasil *swelling* dengan media air murni

Hasil *swelling* air pada gambar 1 menunjukkan bahwa derajat *swelling* dengan volume 0.25 mL < 0.50 mL < 0.75 mL < 1.00 mL. Derajat *swelling* pada kapsul 0.5 mL dan 0.75 mL sorbitol memiliki selisih yang paling besar. Hal ini disebabkan karena pada saat pencetakan, ketebalan kapsul tidak bisa dihomogenkan karena alat yang digunakan masih manual. Kapsul dengan derajat *swelling* paling rendah adalah kapsul yang pelepasannya dapat dikontrol (Fauzi 2016) sehingga kapsul yang digunakan untuk uji disolusi adalah kapsul dengan volume sorbitol sebesar 0.25 mL.

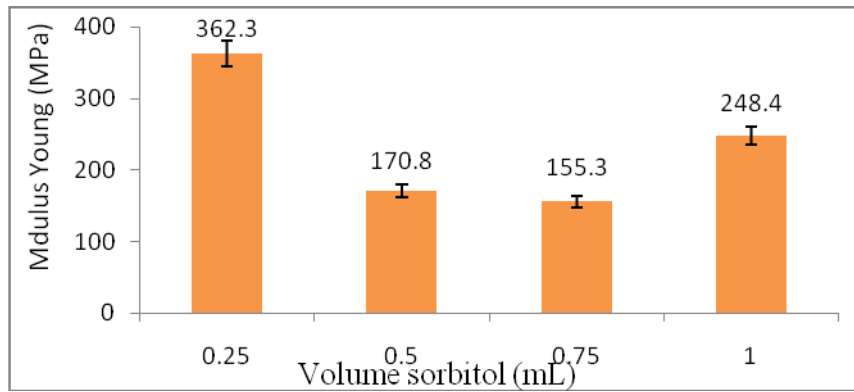


Gambar 2. Diagram variasi volume sorbitol dengan nilai: (A) tegangan/*stress*(MPa); dan (B) Regangan/*Strain* (MPa)

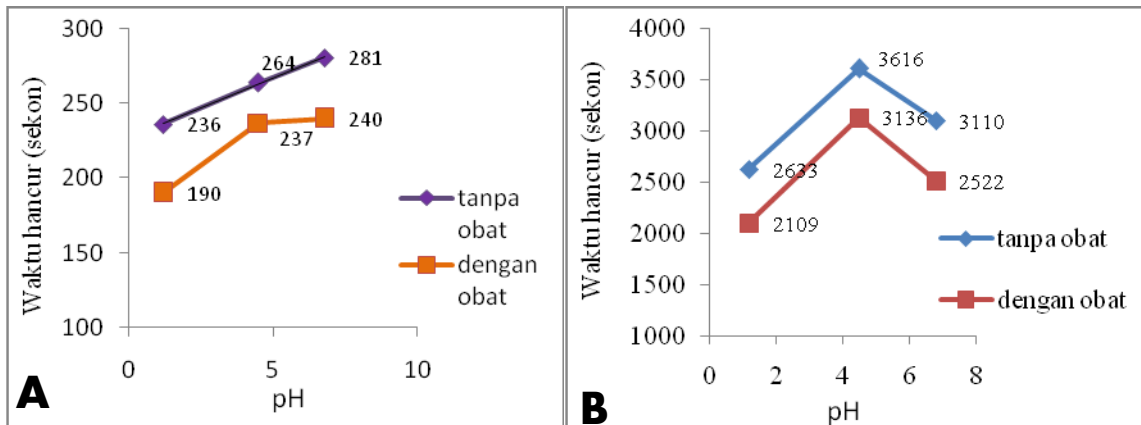
Semakin besar penambahan sorbitol membuat nilai *stress* semakin berkurang karena adanya *plasticizer* menyebabkan kekakuan suatu material berkurang (Fauzi 2016). Diagram nilai tegangan pada gambar 2 menunjukkan bahwa tegangan yang paling besar ditunjukkan oleh kapsul dengan sorbitol 0.75 mL yaitu sebesar 29.9 MPa. Sorbitol dengan volume 0.25 mL merupakan tegangan terbesar kedua yaitu sebesar 28.6 MPa.

Penambahan *plasticizer* berupa sorbitol menyebabkan elastisitas atau penambahan panjang semakin besar sehingga hasil regangan yang didapatkan semakin besar seiring penambahan volume sorbitol (Karimah 2016). Diagram nilai regangan pada gambar 2 menunjukkan bahwa regangan yang paling besar ditunjukkan oleh kapsul dengan sorbitol 0.75 mL yaitu sebesar 6.2 MPa. Sorbitol dengan volume 0.25 sebesar 4.3 MPa, sorbitol volume 0,50 mL sebesar 3,9 MPa, dan sorbitol volume 1,00 mL sebesar 1,8 MPa. Grafik berdasarkan eksperimen tidak sesuai dengan teori karena proses pencetakan kapsul yang masih manual dan tidak dapat diukur secara rata ketebalan antar kapsulnya, sehingga kapsul yang dihasilkan memiliki ketebalan yang berbeda-beda.

Diagram pada Gambar 3 menunjukkan bahwa nilai *modulus young* paling besar ditunjukkan oleh kapsul dengan sorbitol 0.25 mL yaitu sebesar 362.3 MPa. Semakin besar nilai *modulus young*, semakin baik sifat mekanis suatu material (Fauzi 2016). Oleh karena itu, sorbitol dengan volume 0.25 mL memiliki sifat mekanis yang paling baik dibandingkan dengan tiga variasi kapsul lainnya.

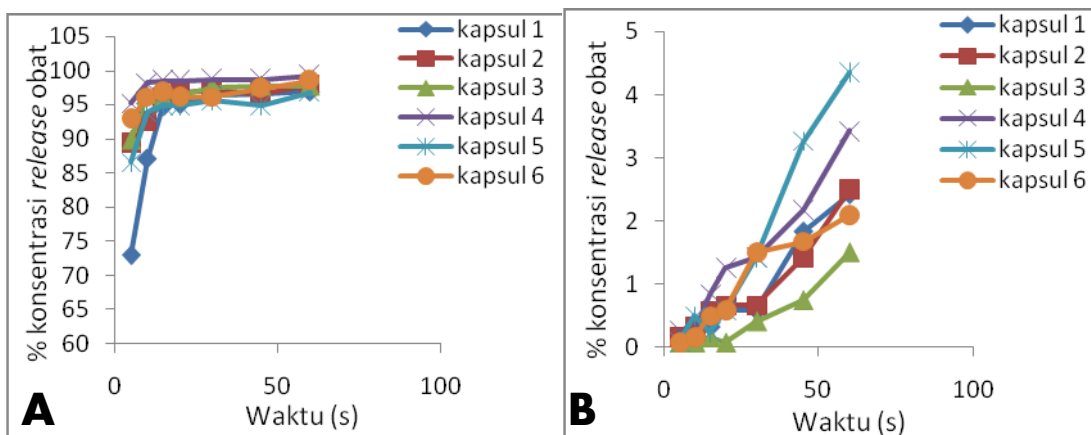


Gambar 3. Nilai modulus young pada penambahan sorbitol dengan volume berbeda

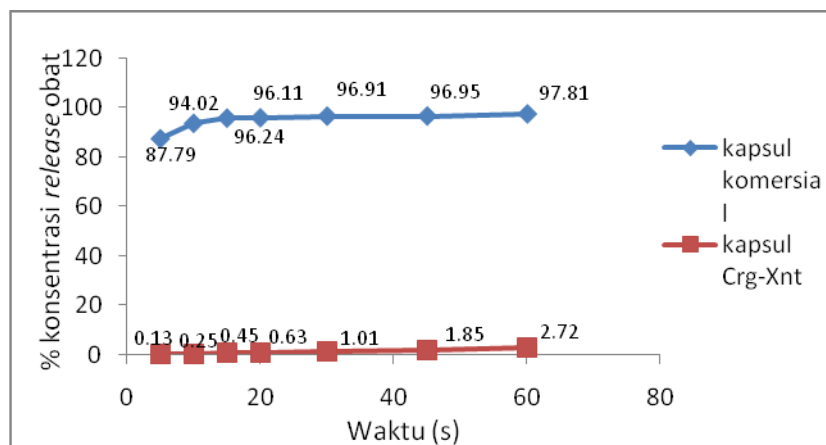


Gambar 4. Waktu disintegrasi (A) kapsul komersial dan (B) kapsul yang terbuat dari karaginan-xanthan *gum*-sorbitol pada kondisi pH yang berbeda.

Hasil disintegrasi pada gambar 4 menunjukkan bahwa gelatin dapat melepas obat dengan durasi 3 sampai 5 menit sedangkan kapsul k-karaginan-xanthan *gum* dengan *plasticizer* sorbitol dapat melepas obat dengan durasi 35 sampai 65 menit. Hal ini menunjukkan bahwa kapsul k-karaginan-xanthan *gum* dengan *plasticizer* sorbitol dapat digunakan sebagai *drug delivery* dengan pelepasan terkontrol sehingga tidak menimbulkan efek samping obat. Gambar 4B menunjukkan bahwa kapsul dengan media pH 6.8 memiliki waktu hancur lebih cepat dibandingkan kapsul dengan media pH 4.5. Hal ini disebabkan karena xanthan *gum* membentuk polianion pada pH > 4.5 (Petri 2014) sehingga pada pH 6,8 kapsul lebih mudah hancur karena telah membentuk polianion.

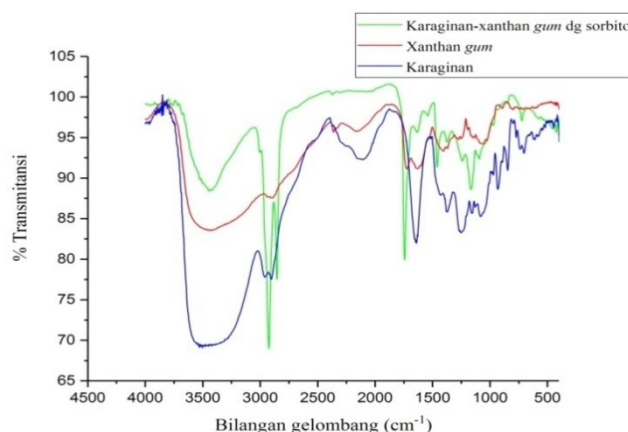


Gambar 5. Profil pelepasan sodium diklofenak dari kapsul A dan B. (A) komersial; (B) karaginan-xanthan *gum*-sorbitol



Gambar 6. Perbandingan hasil disolusi kapsul komersial dan kapsul karaginan-xanthan *gum-sorbitol*

Gambar 6 menunjukkan perbandingan konsentrasi obat yang lepas pada pH 6,8. Kapsul komersial dapat lepas dengan konsentrasi 97,5 ppm atau 87,8 % pada menit ke 5 sedangkankapsul karaginan-xanthan *gum* hanya lepas 0,14 ppm atau 0,13%. Menit ke-60 kapsul komersial dapat lepas 108,66 ppm atau 97,8% sedangkan karaginan-xanthan *gum* lepas 3,02 ppm atau 2,72%. Hal ini menunjukkan bahwa kapsul karaginan-xanthan *gum* adalah kapsul dengan pelepasan yang terkontrol.

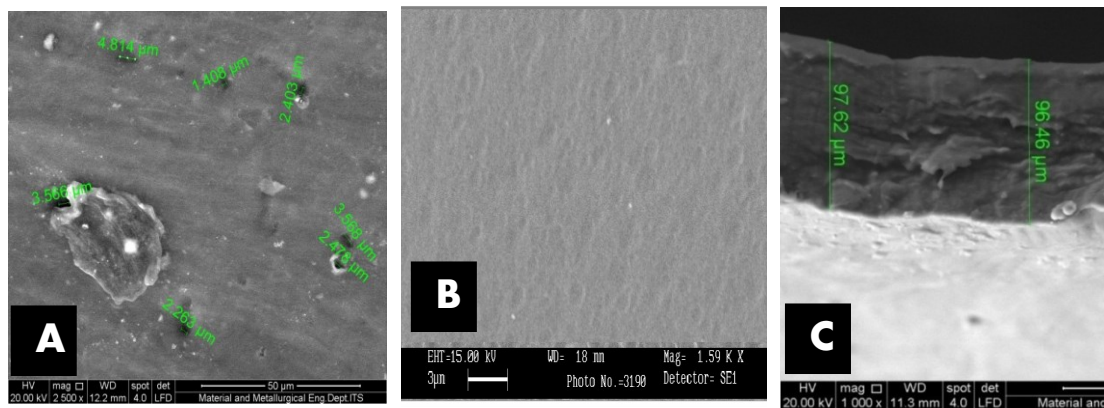


Gambar 7. Hasil FTIR

Gambar 7 menunjukkan adanya pergeseran *peak* pada gugus fungsi karboksil. Bilangan gelombang xanthan *gum* sebesar 1726 cm^{-1} bergeser menjadi 1743 cm^{-1} pada kapsul. Gugus fungsi S=O juga mengalami pergeseran. κ -Karaginan memiliki bilangan gelombang 1369 cm^{-1} bergeser menjadi 1375 cm^{-1} pada kapsul. Pergeseran *peak* ini menunjukkan adanya ikatan baru yang terbentuk setelah polimer κ -karaginan dan xanthan *gum* dikompositkan. Hipotesis ikatan yang mungkin terjadi adalah ikatan antara gugus logam (K,Na,Ca) karboksilat dengan gugus sulfat pada κ -karaginan.

Hasil SEM menunjukkan ketebalan kapsul yang tidak merata dan adanya lebih banyak pori pada kapsul κ -karaginan-xanthan *gum* dibandingkan dengan kapsul komersial. Ukuran pori menentukan kecepatan difusi obat dari dalam kapsul menuju media disolusi. Kapsul yang memiliki ukuran pori besar akan lebih mudah berdifusi dibandingkan dengan kapsul dengan ukuran pori lebih kecil (Fauzi 2016). Rata-rata pori pada kapsul sebesar $2.93\text{ }\mu\text{m}$, sedangkan pada kapsul komersial tidak terlihat pori pada permukaannya karena ukuran pori yang terlalu kecil sehingga tidak terdeteksi pada perbesaran tersebut.

Gambar 8C menunjukkan penampang melintang kapsul karaginan-xanthan *gum*. Kapsul memiliki ketebalan berbeda-beda pada setiap sisi. Hal ini disebabkan karena pembuatan kapsul dilakukan secara manual. Rata-rata ketebalan kapsul karaginan-xanthan *gum* sebesar $93.83\text{ }\mu\text{m}$.



Gambar 8. Morfologi permukaan kapsul karaginan-xanthan *gum* (A); permukaan kapsul komersial (B) (Angela, 2013), (C) Morfologipenampang melintang kapsulkaraginan-xanthan *gum*

KESIMPULAN

Kapsul 0,25 mL sorbitol adalah kapsul dengan komposisi optimal dengan derajat swelling 346.4 % dan *modulus young* 362.3 Mpa, rentang waktu hancur 35-65 menit pada pH 1,2; pH 4,5; dan pH 6.8. Hasil uji disolusi dengan pH 6.8 menunjukkan bahwa kapsul dapat melepas 0.13 % pada menit ke-5 dan dapat melepas 2.7% pada menit ke-60. Berdasarkan data diatas dapat disimpulkan bahwa kapsul cangkang keras halal yang terbuat dari k-karaginan-xanthan *gum* dengan *plasticizer* sorbitol dapat dijadikan sebagai pengganti kapsul berbahan gelatin dengan pelepasan yang lebih terkontrol.

DAFTAR PUSTAKA

- Ali SM, Yosipovitch G. 2013. Skin pH: from basic science to basic skincare, *Acta Derm Venereol*, Vol 93: 261-267.
- Angela S. 2013. Chitosan-based hydrogel for transmosucal drug delivery. *Thesis, Pharmaceutical Science, University of Bologna*, Bologna, Halaman122.
- Ansel CH, Allen VL, Popovich GN. 2013. Ansel's Pharmaceutical Dosage forms and Drug Delivery Systems 10th Edition. *Lippincott Williams and Wilkins*, London (UK): 203-244.
- Barrita CJ, Martinez LFM. 2016. Biopolymers with viscosity-enhancing Properties for Concrete. *Instituto Politecnico Nacional/ CIIDIR Unidad Oaxaca*, Oaxaca, Mexico, p 238.
- Benny IS, Gunasekar V, Ponnusami V. 2014. Review on application of xanthan gum in drug delivery. *International Journal of Pharmtech Research*, 6(4): 1322-1326.
- Campo LV, Kawano FD, Silva BD, Carvalho I. 2009. Carrageenans: Biological Properties, Chemical Modifications, and Structural Analysis- A Review. *Carbohydrate Polymers*, Vol 77 : 167-180.
- Erdem V, Yildiz M, Erdem T. 2013. The Evaluation of Saliva Flow Rate, pH, Buffer Capacity, Microbiological Content, and Indice of Decayed, Missing and Filled Teeth in Behçet's Patients, *Balkan Med. J.* Vol 30: 211-214.
- Fauzi MAD. 2016. Kopolimer Alginat-Karaginan dengan Adisi Plasticizer Sorbitol sebagai Material drug delivery carrier, *Skripsi*, Universitas Airlangga, Surabaya, p 22-24.
- [Gelatine manufacturers of Europe]. 2009. Gelatine overview. Diakses pada 23 September 18. [internet]. Tersedia pada <http://www.gelatine.org/en/gelatine/overview/127.htm>,
- Karimah M. 2016, Pembuatan dan Karakterisasi Kapsul Pati-Alginat dari Ekstraksi Rumput Laut Coklat (*Sargassum sp.*) sebagai Material Drug Delivery System, *Skripsi*, Universitas Airlangga, Surabaya, p 32-33.
- Katime I, Mendizabel E. 2010. Swelling properties of new hydrogels based on the Dimethyl amino ethyl acrylate methyl chloride quaternary salt with Acrylic acid and 2-Methylene butane-1,4-Dioic acid monomers in aqueous solutions, *Material Sciences and Applications*, Vol 1: 162-167.
- Petri FSD. 2014. Xanthan Gum: A Versatile Biopolymer for Biomedical and Technological Applications, *Departamento de Quimica Fundamental, Instituto de Quimica, Universidade de Sao Paulo*, Brazil.

- Syamsu K. 2020. Manajemen rantai pasok halal dari perspektif sains. [internet] diakses pada 04 April 2020. Tersedia pada <https://www.halalmui.org/mui14/main/detail/manajemen-rantai-pasok-halal-dari-perspektif-sains>,
- Wicita PS. 2017. Aplikasi *Xanthan Gum* dalam Sistem Penghantaran Obat, *Farmaka*, 15(3): 73-85.