

**KARAKTERISASI DISPERSI PADAT IBUPROFEN DENGAN
KITOSAN DAN VARIASI NA-ALGINAT MENGGUNAKAN
TEKNIK *CO-GRINDING***

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana Farmasi
(S.Farm) di Jurusan Farmasi pada Fakultas MIPA**



OLEH:

IRVAN AGUSTIANUS ALAMSYAH

08061282025056

PROGRAM STUDI FARMASI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2024

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : Karakterisasi Dispersi Padat Ibuprofen Dengan Kitosan dan Variasi Na-Alginat Menggunakan Teknik *Co-grinding*

Nama Mahasiswa : Irvan Agustianus Alamsyah

NIM : 08061282025056

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 19 Desember 2023 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 19 Des 2023

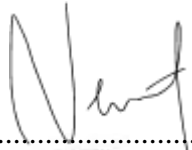
Pembimbing :

1. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.SI., Apt.
NIP. 197103101998021002

(.....)

Pembahas :

1. Dr. Neza Rahayu Palapa, M.Si.
NIP. 199505292022032017

(.....)

2. Dr. Nirwan Syarif, M.Si.
NIP. 197010011999031003

(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI

Dr.rer.nat. apt. Mardiyanto, M.Si.
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Makalah Hasil : Karakterisasi Dispersi Padat Ibuprofen Dengan Kitosan dan Variasi Na-Alginat Menggunakan Teknik *Co-grinding*

Nama Mahasiswa : Irvan Agustianus Alamsyah

NIM : 08061282025056

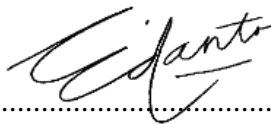
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 10 Januari 2024 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan masukan panitia siding skripsi.

Inderalaya, 10 Jan 2024

Pembimbing :

1. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.SI., Apt.
NIP. 197103101998021002


(.....)

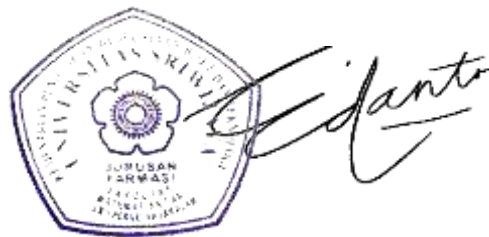
Pembahas :

2. Dr. Neza Rahayu Palapa, M.Si.
NIP. 199505292022032017
3. Dr. Nirwan Syarif, M.Si.
NIP. 197010011999031003


(.....)


(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI



Dr.rer.nat. apt. Mardiyanto, M.Si.
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Irvan Agustianus Alamsyah

NIM : 08061282025056

Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 21 Januari 2024

Penulis,



Irvan Agustianus Alamsyah

NIM. 08061282025056

**HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Irvan Agustianus Alamsyah

NIM : 08061282025056

Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi

Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif” (non-exclusively royalty-free right) atas karya ilmiah saya yang berjudul “Karakterisasi Dispersi Padat Ibuprofen Dengan Kitosan dan Variasi Na-Alginat Menggunakan Teknik *Co-grinding*” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/memformat, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 21 Januari 2024

Penulis,



Irvan Agustianus Alamsyah

NIM. 08061282025056

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

Namo Sanghyang Adi Buddhāya

Namo Tassa Bhagavato Arahato Sammā-Sambuddhassa

Namo Sabbe Bodhisattvāya Mahasattvāya

南无阿弥陀佛

“Dengan usaha yang tekun, semangat, disiplin, dan pengendalian diri, hendaklah orang bijaksana, membuat pulau bagi dirinya sendiri, yang tidak dapat ditenggelamkan oleh banjir.” (Dhammapada, Appamada Vagga 25)

“Orang bodoh mendapat pengetahuan dan kemashuran yang menuju kepada kehancuran, pengetahuan dan kemashurannya itu akan menghancurkan semua perbuatan baiknya dan tambah dan akan membelah kepalanya sendiri.” (Dhammapada, Bala Vagga 72)

“Diri sendiri sesungguhnya adalah pelindung bagi diri sendiri. Karena siapa pula yang dapat menjadi pelindung bagi dirinya? Setelah dapat mengendalikan dirinya sendiri dengan baik, ia akan memperoleh perlindungan yang sungguh amat sukar dicari.”
(Dhammapada, Atta Vagga 160)

“Dalam kegelapan, kamu hanya perlu melihat sejauh lampu depan menyala. Selama kamu terus maju, itu sudah cukup.” –Alexandra Bracken

Skripsi ini saya persembahkan kepada Tuhan, almamater, dan semua orang di sekeliling saya yang selalu memberikan semangat serta doa.

Motto: Tidak ada hal yang sia-sia dalam belajar karena ilmu akan bermanfaat pada waktunya

Trust the process, good things take time.

Sabbe Sattā Bhavantu Sukhitattā

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan rahmat dan berkat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Karakterisasi Dispersi Padat Ibuprofen Dengan Kitosan dan Variasi Na-Alginat Menggunakan Teknik *Co-grinding*”. Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.) pada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Penulis menyadari dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini tentu tidak lepas dari bantuan, bimbingan, serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh sebab itu, pada kesempatan kali ini dengan segala kerendahan hati, penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Tuhan Yang Maha Esa yang selalu memberikan kelancaran dan kemudahan dalam menyelesaikan studi ini.
2. Kedua orang tua, papa dan mama, serta kakak saya yang selalu memberikan doa dan segala dukungan terbaik sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian ini sampai selesai.
3. Seluruh *support sistem*-ku, yang selalu ada untuk mendukung dan memberi semangat, mendengar seluruh keluh kesahku, dan mendoakanku.
4. Bapak Prof. Dr. Ir. H. Anis Saggaf, MSCE. selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Hermansyah, S.Si., M.Si., PhD. selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini dapat berjalan dengan lancar.
5. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. selaku dosen PA dan dosen pembimbing yang selalu ada untuk membimbing, memberikan semangat, doa, dan berbagai masukan dalam menyelesaikan penulisan skripsi ini.

6. Bapak Dr. Nirwan Syarif, M.Si. dan Ibu Dr. Neza Rahayu Palapa, M.Si. selaku dosen pembahas, atas ilmu, saran, dan masukan yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi.
7. Kepada seluruh dosen Jurusan Farmasi, Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.; Ibu Herlina, M.Kes., Apt.; Ibu Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt.; Ibu Fitriya, M.Si., Apt.; Bapak Dr. Shaum Shiyani, M.Sc., Apt.; Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt.; Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si.; Ibu Dina viii Permata Wijaya, M.Si., Apt.; Bapak Adik Ahmadi, S.Farm., M.Si., Apt.; Ibu Vitri Agustriarini, M.Farm., Apt.; Ibu Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt.; Ibu Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt.; Ibu Annisa Amriani, M.Farm, Apt., dan Ibu Viva Starlista, M.Sc., Apt. yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan selama masa perkuliahan ini.
8. Seluruh staff (Kak Ria dan Kak Erwin) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Isti, dan Kak Fitri) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan selama penelitian berlangsung sehingga penulis bisa menyelesaikan studi.
9. Teman-teman seperjuangan selama skripsi Agung Mulyana, Sahrul Kurniawan, Elvan Haryadi terima kasih telah hadir dan selalu kebersamai disaat tersulit di masa skripsi ini, yang selalu kebersamai disaat ada rintangan, yang selalu memberikan motivasi untuk selalu mengejar progress di masa-masa akhir ini, yang selalu membantu penulis selama masa penelitian.
10. Teman-teman yang selalu ada selama perkuliahan saya anak anak ESBE terutama untuk Anisha Nur Rohmah, Siti Azzahra Nuria dan Dwi Mutia.
11. Teman teman yang menemani saya pulang pergi Palembang-indralaya Muthmainnah dan Naziha.
12. Teman-teman Farmasi 2020, terima kasih atas segala kebersamaan dan pengalaman yang telah dilewati selama masa perkuliahan.
13. Seluruh mahasiswa Farmasi Universitas Sriwijaya angkatan 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022 dan 2023 atas kebersamaan, solidaritas, dan bantuan kepada penulis selama masa kuliah, penelitian, dan penyusunan skripsi hingga selesai.

14. Seluruh pihak yang belum bisa disebutkan satu per satu yang juga telah banyak membantu serta memberikan semangat kepada penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai.

15. *Last but not least, I wanna say thankyou yo my self. You did a great job because you were able to complete everything well. I am grateful to myself for putting in a lot of effort and for doing all this hard work. I believe I can do it.*

Sebagai manusia biasa yang terbatas, tentu penulis menyadari bahwa penulisan skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis sangat berharap kritik dan saran yang membangun dari pembaca untuk perbaikan selanjutnya. Semoga Tuhan memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan. Hanya kepada Tuhan penulis menyerahkan segalanya, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan seluruh pembaca.

Inderalaya, 21 Januari 2024

Penulis,



Irvan Agustianus Alamsyah

NIM.08061282025056

**CHARACTERIZATION OF IBUPROFEN SOLID DISPERSIONS WITH
CHITOSAN AND NA-ALGINATE VARIATIONS USING CO-GRINDING
TECHNIQUES**

IRVAN AGUSTIANUS ALAMSYAH

08061282025056

ABSTRACT

Ibuprofen is classified as a BCS class II biopharmaceutical. This means that researchers use solid dispersion to improve its solubility and dissolution rate, as it has poor oral solubility and bioavailability. This study used a combination of chitosan and sodium alginate to form solid dispersion with co-grinding technique, which is easy to do and environmentally friendly. In the preparation of solid ibuprofen dispersion, the ibuprofen formula was mixed and ground in a machine using a grinding ball, which was then compared to the total weight of the formula. The solid dispersion samples were evaluated and characterized using XRD, FTIR, SEM, solubility, and dissolution rate tests. The results showed a decrease in the intensity of ibuprofen crystals, no formation of new functional groups, changes in the morphology of the solid dispersion, increased solubility in SIF solution. This research shows that making a solid ibuprofen dispersion using the co-grinding method can improve ibuprofen's solubility and dissolution rate.

Keywords: Ibuprofen, Chitosan, Sodium Alginate, Co-grinding, Solid Dispersion, Dissolution Rate, Solubility

**KARAKTERISASI DISPERSI PADAT IBUPROFEN DENGAN KITOSAN
DAN VARIASI NA-ALGINAT MENGGUNAKAN TEKNIK *CO-GRINDING***

IRVAN AGUSTIANUS ALAMSYAH

08061282025056

ABSTRAK

Ibuprofen termasuk dalam biopharmaceutical classification system (BCS) kelas II sehingga para peneliti menggunakan dispersi padat untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi ibuprofen karena memiliki kelarutan dan bioavailabilitas oral yang buruk. Penelitian ini menggunakan kombinasi kitosan dan natrium alginat untuk membentuk dispersi padat dengan teknik *co-grinding* karena pengerjaan mudah, dan ramah lingkungan. Dalam pembuatan dispersi ibuprofen padat, formula ibuprofen dicampurkan dan digiling dalam mesin menggunakan bola penggiling yang dibandingkan beratnya dengan berat total formula. Dilakukan evaluasi dan karakterisasi sampel dispersi padat ibuprofen menggunakan uji XRD, FTIR, SEM, kelarutan, dan laju disolusi. Hasil pengujian menunjukkan adanya penurunan intensitas kristal ibuprofen, tidak adanya pembentukan gugus fungsi baru antara ibuprofen dan polimer, perubahan morfologi dispersi padat, kelarutan dispersi padat dalam larutan SIF. Penelitian ini menunjukkan bahwa pembuatan dispersi padat ibuprofen dengan metode *co-grinding* dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi ibuprofen.

Kata kunci: Ibuprofen, Kitosan, Natrium Alginat, *Co-grinding*, Dispersi Padat, Laju Disolusi, Kelarutan

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH.....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRACT.....	x
ABSTRAK.....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I.....	17
1.1 Latar Belakang Masalah	17
1.2 Rumusan Masalah	20
1.3 Tujuan Penelitian	21
1.4 Manfaat Penelitian	21

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Definisi kelarutan dalam USP.....	13
Tabel 2. Formula dispersi padat ibuprofen	28
Tabel 3. Bilangan gelombang dan gugus fungsi pada spectra FTIR.....	39
Tabel 4. Hasil Uji Kelarutan	48

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur kimia Ibuprofen.	8
Gambar 2. Ibuprofen.....	9
Gambar 3. Perbedaan antara kristal dan amorf.....	11
Gambar 4. Struktur kimia Natrium Alginat.....	22
Gambar 5. Struktur kimia Kitosan.....	23
Gambar 6. Penentuan Panjang Gelombang Ibuprofen.....	33
Gambar 7. Hasil analisis XRD.....	36
Gambar 8. Perbandingan Hasil Uji FTIR.....	41
Gambar 9. Morfologi dispersi padat	44
Gambar 10. Hasil uji kelarutan disperse padat dalam larutan SIF.....	46
Gambar 11. Grafik rata rata persen pelepasan disolusi	49

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum	62
Lampiran 2. Skema Kerja Formulasi Dispersi Padat Ibuprofen... ..	63
Lampiran 3. Bahan yang Digunakan.	64
Lampiran 4. Hasil Uji Kelarutan.	68
Lampiran 5. Kurva Kalibrasi Ibuprofen.	70
Lampiran 6. Perhitungan Hasil Uji Disolusi.....	71
Lampiran 7. Hasil Olah Data SPSS.....	73
Lampiran 8. Hasil Analisis XRD.....	77
Lampiran 9. Hasil Uji FTIR.....	79
Lampiran 10. Uji Disolusi.....	81
Lampiran 11. Sertifikat COA Ibuprofen	82
Lampiran 12. Sertifikat COA Natrium Alginat	84
Lampiran 13. Sertifikat COA Kitosan	85

DAFTAR SINGKATAN

ANOVA	: Analysis of Variance
FTIR	: Fourier Transform Infrared
g	: Gram
IR	: Infrared
mg	: Miligram
mL	: Mililiter
pH	: Potential of Hidrogen
PPM	: Parts Per Million
SEM	: Scanning Electron Microscope
SGF	: Simulated Gastrointestinal Fluid
SIF	: Simulated Intestinal Fluid
SPSS	: Statistical Product and Service Solution
XRD	: X – Ray Diffraction

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Demam adalah tanda penyakit yang telah menonjol sejak zaman dahulu, dan merupakan salah satu gejala umum yang sering dialami oleh anak-anak. Demam merupakan respons tubuh terhadap infeksi atau penyakit lainnya. Dalam upaya mengatasi demam pada anak-anak, salah satu obat yang umum digunakan adalah ibuprofen. Obat ini bekerja dengan cara menghambat enzim siklooksigenase (COX), yang juga berperan dalam pembentukan prostaglandin. Dengan menghambat COX, ibuprofen dapat mengurangi produksi prostaglandin, mengurangi peradangan, serta menurunkan suhu tubuh (Ogoina, 2011).

Ibuprofen merupakan zat aktif dari golongan NSAID yang paling banyak digunakan karena efek sampingnya yang relatif rendah. Obat yang memiliki sifat demikian cenderung memiliki absorpsi yang tidak teratur, lambat, dan tidak sempurna. Oleh karena itu, diperlukan usaha untuk meningkatkan kelarutan melalui pengembangan formulasi. Hal ini bertujuan agar obat dapat dengan cepat terlepas dari sediaan, larut dalam cairan gastrointestinal, dan selanjutnya dapat diabsorpsi dengan cepat untuk menimbulkan efek yang lebih cepat. Untuk mengatasi kendala tersebut, ibuprofen meningkatkan efikasinya dengan menggunakan suatu sistem penghantaran baru melalui teknik mikropartikel (Varrassi et al, 2020).

Ibuprofen merupakan API kelas II BCS yang memiliki kelarutan rendah (Yazdanian et al., 2004). Hambatan utama dalam penggunaan obat ini adalah

kemampuannya yang rendah untuk larut dalam air, sehingga penyerapannya setelah diberikan melalui mulut sangat terbatas, yang dapat mempengaruhi efektivitas terapinya. Selain masalah kelarutan tersebut, berbagai teknologi telah dilaporkan dapat mengatasi permasalahan tersebut, salah satunya mengubahnya menjadi dispersi padat. Teknologi dispersi padat sering digunakan karena memiliki keunggulan dalam menyebarkan obat dalam pembawa, mengubah obat dari bentuk kristal menjadi amorf untuk meningkatkan kelarutan, mengurangi ukuran dari partikel, dan meningkatkan keterbasahannya sehingga meningkatkan disolusi obat (Choi et al., 2022).

Dibandingkan dengan metode pembuatan sistem dispersi padat lainnya, teknik co-grinding menawarkan keuntungan dalam hal kesederhanaan dan keberlanjutan lingkungan karena tidak memerlukan pelarut organik. Metode co-grinding melibatkan penggunaan ball mill dengan energi tinggi, yang umumnya diterapkan untuk mengurangi ukuran partikel. Teknik ini, terutama dengan menggunakan ball mill, sering digunakan dalam proses pengecilan ukuran partikel (Prabhu, 2015)

Penggunaan teknik co-grinding secara luas diterapkan untuk meningkatkan laju disolusi dan kelarutan obat-obatan yang sulit larut dalam air, seperti yang ditunjukkan dalam penelitian oleh Jalali et al. (2010), di mana teknik co-grinding digunakan untuk meningkatkan laju disolusi obat gliklazid. Co-grinding juga telah terbukti efektif dalam mengatasi masalah kelarutan dan bioavailabilitas pada griseofulvin dan indometasin, yang termasuk dalam kelas II BCS. Dalam kasus ini, co-grinding digunakan untuk menghasilkan dispersi padat guna meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas obat. (Sugimoto., *et al*, 2007).

Pemilihan dispersi padat melalui teknik co-grinding dilakukan karena kemampuannya mengubah kristal obat menjadi keadaan amorf atau mengurangi kristalinitas obat. Pendekatan ini memiliki keunggulan karena sederhana, ekonomis, dan bersahabat dengan lingkungan, mengingat tidak memerlukan penggunaan pelarut organik (Borba et al., 2016). Dalam penerapan teknik co-grinding untuk dispersi padat ibuprofen, metodenya melibatkan penggunaan ball mill dengan mencampurkan polimer dan bahan aktif.

Kata dispersi padat merujuk pada kumpulan produk padat yang biasanya terdiri dari minimal dua komponen yang berbeda. Komponen utama dari kelompok ini biasanya terdiri dari matriks hidrofilik dan obat yang bersifat hidrofobik (Singh et al., 2013). Polimer yang digunakan dapat berupa polimer alam seperti protein dan polisakarida, karena memiliki sifat biokompatibel dan biodegradabel yang sangat baik. Salah satu contoh polimer yang telah terbukti bermanfaat adalah kitosan, yang mampu meningkatkan sifat disolusi dan bioavailabilitas beberapa obat yang sulit larut dalam air. Kitosan juga dapat berperan sebagai agen penguat dalam peningkatan pelepasan obat yang sulit larut dalam air, berkat kelarutannya dalam air (Tile & Pawar, 2015).

Polimer alami lain yang sesuai untuk dicampur dengan kitosan adalah natrium alginat. Penggunaan natrium alginat dalam industri farmasi telah umum, dan substansi ini sering dijelaskan sebagai bagian integral dalam mengembangkan partikel berukuran kecil dan sistem pengiriman obat dalam tubuh (Borba et al., 2016). Kombinasi kitosan dan natrium alginat membentuk polimer alami yang memiliki sifat biokompatibel, biodegradabel, dan tidak menimbulkan toksisitas sistemik pada penggunaannya.

Penggunaan kedua polimer ini dilatarbelakangi oleh kemungkinan terbentuknya ikatan hidrogen dengan ibuprofen melalui pembentukan senyawa amida. Ikatan ini terjadi antara senyawa amina turunan kitosan dan turunan asam karboksilat natrium alginat. Kombinasi biopolimer ini dipilih sebagai media pengangkut ibuprofen dengan tujuan meningkatkan kelarutannya dalam air melalui metode dispersi padat. Penelitian terkait juga telah mengaplikasikan kedua polimer ini, sebagaimana dilakukan oleh Dedri Syafei (2018) dalam studi in vitro ibuprofen yang disalut dengan alginate-kitosan.

Dari penjelasan diatas, diperlukan penelitian untuk menyelidiki pengaruh dispersi padat ibuprofen menggunakan kitosan dan natrium alginat sebagai polimer terhadap peningkatan kelarutan dan laju disolusi obat dengan metode co-grinding. Evaluasi pada sampel dispersi padat ibuprofen mencakup uji kelarutan dan uji disolusi, sementara uji karakterisasi disperse padat dilakukan melalui X-Ray Diffraction, FTIR, dan SEM.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh penggunaan natrium alginat dan kitosan terhadap studi sistem dispersi padat ibuprofen menggunakan teknik bead milling berdasarkan variasi konsentrasi natrium alginat?
2. Berapa jumlah optimal natrium alginat untuk mampu menghasilkan formula dispersi padat ibuprofen?
3. Bagaimana karakterisasi Ibuprofen dengan polimer natrium alginat dan kitosan yang dipreparasi dengan metode bead milling?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh penggunaan natrium alginat dan kitosan terhadap studi sistem dispersi padat ibuprofen menggunakan teknik bead milling berdasarkan variasi konsentrasi natrium alginat.
2. Mengetahui jumlah optimal natrium alginat untuk mampu menghasilkan formula disperse padat ibuprofen.
3. Mengetahui karakterisasi Ibuprofen dengan polimer natrium alginat dan kitosan yang dipreparasi dengan metode bead milling.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat menghasilkan sistem dispersi padat ibuprofen– kitosan dan natrium alginat yang dapat memperbaiki sifat fisikokimia dan meningkatkan laju disolusi ibuprofen dengan menggunakan kitosan – natrium alginat sebagai pembawa sehingga diharapkan menghasilkan sediaan ibuprofen yang lebih baik. Penelitian ini juga diharapkan dapat memberikan informasi mengenai pengaruh dispersi padat ibuprofen dengan natrium alginat dan kitosan dengan metode *Co-grinding* terhadap karakteristik fisika dispersi padat Ibuprofen dan agar bermanfaat bagi penelitian selanjutnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Abourehab, Mohammed A. S., *et al.* 2022, Recent Advances of Chitosan Formulations in Biomedical Applications, *International Journal of Molecular Sciences*, **23(10)**: 2-15.
- Ahmadi, Adik., Auzal Halim , Kiki Oktarin. 2019, Mikroenkapsulasi Ekstrak Etanol Rimpang Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) dengan Penyalut Natrium Alginat Menggunakan Metode Penyemprotan Kering, *Jurnal Farmasi Higea*, **11(2)**: 91-99.
- Al – Rimawi, Fuad, Kharoaf, Maher. 2010, Analysis of Azithromycin and its Related Compounds by RP-HPLC with UV Detection, *Journal of Chromatographic Science*, **48(10)**: 86-90.
- Amirinejad, Mostofa., *et al.* 2020, Preparation, Characterization And Improved Release Profile Of Ibuprofen-Phospholipid Association, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **6(10)**: 1-9.
- Ansel, C., Howard. 1989, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. UI Press, Jakarta, Indonesia.
- Bermejo, Marival., *et al.* 2018, Linking the Gastrointestinal Behavior of Ibuprofen with The Systemic Exposure Between and Within Humans - Part 1: Fasted State, *Molecular Pharmaceutics*, **10(2)**: 1-34.
- Bunaciu, A., Andrei, *et al.* 2015, *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, Taylor & Francis, London, Great Britain
- Borba, P. A. A., Pinotti, M., de Campos, C. E. M., Pezzini, B. R., & Stulzer, H. K. (2016). Sodium alginate as a potential carrier in solid dispersion formulations to enhance dissolution rate and apparent water solubility of BCS II drugs. *Carbohydrate Polymers*, **137**: 350–359.
- Bostas, Joana C *et al.* 2022, Human Cytotoxicity, Hemolytic Activity, Anti-Inflammatory Activity and Aqueous Solubility of Ibuprofen-Based Ionic Liquids, *Sustain. Chem.* **3(3)**: 358-375.
- Bushra, Rabia and Nousheen Aslam. 2010, An Overview of Clinical Pharmacology of

- Ibuprofen. *Oman Medical Journal*. **25(3)**: 155-161.
- Chen et al. 2022, Effect of Ball-Milling Treatment on the Structure, Physicochemical Properties and Allergenicity of Proteins from Oyster (*Crassostrea gigas*), *Food Science and Technology*, **6(6)**: 1-9.
- Choi, M.-J., Woo, M. R., Choi, H.-G., & Jin, S. G. (2022). Effects of Polymers on the Drug Solubility and Dissolution Enhancement of Poorly Water-Soluble Rivaroxaban. *International Journal of Molecular Sciences*, **23(16)**.
- Elfiyani, Rahmah, Anisa Amalia dan Alvin Integra. 2020, Pengaruh Konsentrasi-Cyclodextran Sebagai Ligan Pada Kompleks Inklusi Untuk Meningkatkan Solubilitas Ibuprofen, *Jurnal Farmasi Sains dan Komunitas*. **2(4)**: 8-19.
- Essen, Carolina Von, David Leudeker. 2023, *In silico* co-crystal design: Assessment of the latest advances, *Drug Discovery Today*, **28(11)**: 20-31.
- Ferdiansyah, R et al. 2017, Increasing the Solubility and Dissolution of Ibuprofen through the Formation of Microparticles Emulsification-Ionic-Gelation Method using Polyvinyl Alcohol (PVA) as a Tripolyphosphate Polymer (TPP) as a Crosslink Agent. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. **4(3)**:118.
- Frent, Olimpia Daniela., et al. 2022, Sodium Alginate—Natural Microencapsulation Material of Polymeric Microparticles, *International Journal of Molecular Science*, **23(12)**: 1-24.
- Grumezescu, Mihai, Alexandru. 2017, *Multifunctional Systems for Combined Delivery: Biosensing and Diagnostics*, Elsevier Inc, Amsterdam, Netherlands..
- Guo, M., X. Sun, J. Chen, and T. Cai. 2021, Pharmaceutical Cocrystals: A Review of Preparations, Physicochemical Properties, and Applications, *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **11(8)**: 2537–2564.
- Irvine, Jake., Afrina Afrose & Nazrul Islam. 2017, Formulation and delivery strategies of ibuprofen: challenges and opportunities, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **44(2)**: 173-183.

- Jalali, Mohammad., et al. 2010, Cogrinding As An Approach To Enhance Dissolution Rate Of A Poorly Water-Soluble Drug (Gliclazide), *Power Technology*, **197(3)**: 150-158.
- Jaskirat, S., Manpreet, W., & L, H. S. (2011). Solubility Enhancement by Solid Dispersion Method: A Review. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, **2013(3)**: 148–155.
- Karavas, E., Ktistis, G., Xenakis, A., & Georgarakis, E. (2006), Effect of hydrogen bonding interactions on the release mechanism of felodipine from nanodispersions with polyvinylpyrrolidone, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **63(2)**: 103–114.
- Karki, S. T. Friscic, W. Jones, W. D. S. Motherwell. 2007, Screening for Pharmaceutical Cocrystal Hydrates via Neat and Liquid Assisted Grinding, *Molecular Pharmaceutics*, **4(3)**: 347-354.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 1995, *Farmakope Indonesia Edisi IV*, Kemenkes RI, Jakarta, Indonesia.
- Kemenkes RI. 2020, *Farmakope Indonesia Edisi VI*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Kim, K. 2014, *Chitin and chitosan derivates*, CRC Press, New York, USA.
- Kleemiss, Florian et al. 2020, Sila Ibuprofen, *J. Med. Chem.* **63(61)**: 614-622.
- Kong jellie and Shaoning YU. 2007, Fourier Transform Infrared Spectroscopic Analysis of Protein Secondary Structures, *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, **39(8)**: 549-559.
- Kuminek G, Cao F., Bahia de Oliveira da Rocha A., Gonçalves Cardoso S., Rodríguez-Hornedo N. 2016, Cocrystals to facilitate delivery of poorly soluble compounds beyond-rule-of-5, *Adv Drug Deliv Rev*, **101**: 143-166.
- Lachman L. 1994, *Teori dan Praktek Farmasi Industri II Edisi ketiga.*, Penerjemah: Siti Suyatmi. Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Martin, Alfred. 1993. *Farmasi Fisik edisi Ketiga*. Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.

- Mazaleuskaya, Liudmila *et al.* Jalur Ibuprofen, *HHS Public Access*, **25(2)**: 1-20.
- Mobarak, Nadhratun Naiim and Md.Pauzi Abdullah. 2010, Synthesis And Characterization Of Several Lauryl Chitosan Derivatives, *The Malaysian Journal of Analytical Sciences*. **14(2)**: 82-99.
- Mura, P., Zerrouk, N., Mennini, N., Maestrelli, F., & Chemtob, C. (2003), Development and characterization of naproxen-chitosan solid systems with improved drug dissolution properties, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **19(1)**: 67–75.
- Ogoina, Dimie. 2011, Fever, Fever Patterns and Diaseses Called Fever, *Journal of Infection and Public Health*, **4(3)**: 108-124.
- Omar, M., P. Makary, and M. Wlodarski. 2015, A Review of Polymorphism and the Amorphous State in the Formulation Strategy of Medicines and Marketed Drugs, *Pharmaceutical and Biosciences Journal*, **3(6)**: 60– 66.
- Omidi, Meisam, *et al.* 2017, *Biomaterials For Oral and Dental Tissue Engineering*, Woodhead Publishing, Swaston, Great Britania.
- Parolini, Marco. 2020, Toxicity of the Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) acetylsalicylic acid, paracetamol, diclofenac, ibuprofen and naproxen towards freshwater invertebrates: A review, *Science of Total Environment*, **740(2)**: 1-54.
- Perlovich, G. L. and A. N. Manin. 2014, Design of Pharmaceutical Cocrystals for Drug Solubility Improvement, *Russian Journal of General Chemistry*, **84 (2)**: 407–414.
- Permatasari, D., Ramadhani, S., Williams, H.D., N.L. Trevaskis, S.A Charman, R.M Shanker, W.N Charman, C.W POuton, C.J Porter. 2013, Strategies to address low drug solubility in discovery and development, *Pharmacol Rev.* **65(1)**: 315- 499.
- Prabhu, Priyanka and Vandana Patravale. 2015, Dissolution enhancement of atorvastatin calcium by co-grinding technique, *Drug Deliv. and Transl. Res*, **15(4)**: 1-12.
- Puvvada, Yateendra Shanmukha., *et al.* 2012, Extraction of chitin from chitosan from exoskeleton of shrimp for application in the pharmaceutical industry, *International Current Pharmaceutical Journal*, **1(9)**: 258-263.
- Qiao, Ning., *et al.* 2011, Pharmaceutical cocrystals: An overview, *International Journal of*

- Pharmaceutics*, **4(19)**: 1-11.
- Remington. 2016, Solubility and Dissolution, *Physical Pharmacy*, Pharmaceutical Press.
- Rowe, Raymond C. 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Ed.* Pharmaceutical Press, USA.
- Salazar, J., Muller RH., Moschswitzer JP. 2014, Combinative Particle Size Reduction Technologies for the Production of Drug Nanocrystal, *J. Pharmaceut.*, **1(1)**.
- Serajuddin, A. T. M. 2007, Salt formation to improve drug solubility, *Advanced Drug Delivery Rev.* **59**: 603-616.
- Sigma-Aldrich. 2016, *Chitosan catalog product*, diakses tanggal 13 agustus 2023, <<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/448877?lang=en®ion=ID>>.
- Singh, J., Walia, M., & Harikumar, S. L. (2013). Solubility Enhancement by Solid Dispersion Method: A Review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, **3(5)**: 148–155.
- Stegmann, S., *et al.* 2007, When poor solubility becomes an issue: From early stage to proof of concept, *European Journal Of Pharmaceutical Sciences* **31**, **2(4)**: 249-261.
- Trask, A. V., D. A. Haynes, W. D. S. Motherwell, W. Jones. 2006, Screening of crystalline salts via mechanochemistry, *Chem. Commun.*, **1(1)**: 51-53.
- Tran, Phuong, *et al.* 2019, Overview of the Manufacturing Methods of Solid Dispersion Technology for Improving the Solubility of Poorly Water-Soluble Drugs and Application to Anticancer Drugs. *Pharmaceutics*, **11(3)**: 1-26.
- Varrassi, Giustino, *et al.* 2020, Ibuprofen Safety at the Golden Anniversary: Are all NSAIDs the Same? A Narrative Review, *Adv Ther*, **37(2)**:61–82.
- Wahid, Zaharah, Latif, I.A., Ahmad, Kartini. 2017, Application of One-Way ANOVA in Completely Randomized Experiments, *Journal of Physics*, **949(1)**: 1-6.
- Walsh, Paul., Stephen J. Rothenberg and Heejung Bang. 2018, Safety of ibuprofen in infants younger than six months: A retrospective cohort study, *Plos One.*, **10(1)**: 1-15.

- Wathoni, Nasrul et al. 2022, A Riview Of Coformer Utilization in Multicomponent Crystal Formation, *Molecular Structure*, **22(3)**: 31-42.
- Weyna, D.R., T Shattock, P. Vishweshwar dan M. J. Zaworotko. 2009, Synthesis and Structural Characterization of Cocrystals and Pharmaceutical Cocrystals: Mechanochemistry vs Slow Evaporation from Solution, *Crystal Growth and Design*. **9(2)**: 1106–1123.
- Wigayati, M., E., Purawiardi, Ibrahim, Raden. 2015, Analisis Pengaruh *Mechanical Milling* Menggunakan *Planetary Ball Milling* Terhadap Struktur Kristal dan Struktur Mikro Senyawa LiBOB, *Jurnal Sains Materi Indonesia*, **16(3)**: 126 – 132.
- Yadav, A.V., S. Shete, A.P. Dabke, P.V. Kulkarni, and S.S. Sakhare. 2009, Solid Form Discovery and Design Depends on Co-Crystals: A Novel Approach to Modify Physicochemical Properties of Active Pharmaceutical Ingredients, *Indian Journal Of Pharmaceutical Sciences*, **71(4)**: 359–370.
- Younis, A., Mahmoud. 2017, Solid Dispersion Technologi, A Contemporary Overview On A Well Established Technique. *Universal Journal Of Pharmaceutical Research*, **2(3)**: 15-19.
- Zaini, E., Halim, A., Soewandhi, S. N., & Setyawan, D. 2011, Peningkatan Laju Pelarutan Trimetoprim Melalui Metode Ko-Kristalisasi dengan Nikotinamida, *Jurnal Farmasi Indonesia*, **5(4)**: 205-212.
- Zhu, W.-Z., Wang, J.-X., Shao, L., Zhang, H., Zhang, Q., & Chen, J.-F. (2010), Liquid antisolvent preparation of amorphous cefuroxime axetil nanoparticles in a tube-in-tube microchannel reactor. *International Journal of Pharmaceutics*, **395(1–2)**: 260–265.