

**STUDI DISPERSI PADAT CEFIXIME DENGAN KOMBINASI
KITOSAN DAN VARIASI NATRIUM ALGINAT
MENGUNAKAN TEKNIK *CO-GRINDING***

SKRIPSI

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



Oleh :

MUHAMMAD FAKHRI DWISATRIO

0806128126037

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2025

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : Studi Dispersi Padat Cefixime Dengan Kombinasi
Kitosan dan Variasi Natrium Alginat Menggunakan
Teknik *Co-Grinding*

Nama Mahasiswa : Muhammad Fakhri Dwisatrio

NIM : 08061282126037

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan dihadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 14 Februari 2025 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 21 Februari 2025

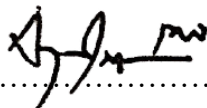
Pembimbing :

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

()

Pembahas :

1. Apt. Dina Permata Wijaya, M.Si.
NIP. 199201182019032023
2. Prof. Dr. Miksusanti, M.Si.
NIP. 196807231994032003

()

()

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI



Prof. Dr. Miksusanti, M.Si.
NIP. 196807231994032003

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : Studi Dispersi Padat Dengan Kombinasi Kitosan dan Variasi Natrium Alginat Menggunakan Teknik *Co-Grinding*

Nama Mahasiswa : Muhammad Fakhri Dwisatrio

NIM : 08061282126037

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 12 Maret 2025 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan masukan panita sidang skripsi.

Inderalaya, 12 Maret 2025

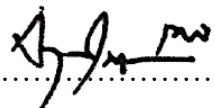
Pembimbing :

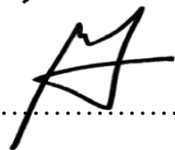
1. Apt. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si.
NIP. 197103101998021002

(.....)

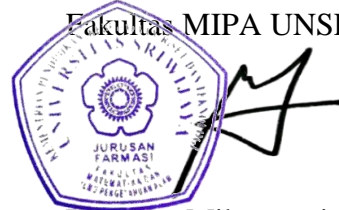
Pembahas :

1. Apt. Dina Permata Wijaya, M.Si.
NIP. 199201182019032023
2. Prof. Dr. Miksusanti, M.Si.
NIP. 196807231994032003

(.....)

(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI



Prof. Dr. Miksusanti, M.Si.
NIP.196807231994032003

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Muhammad Fakhri Dwisatrio

NIM : 08061282126037

Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/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, 17 Maret 2025

Penulis,

A 10,000 Indonesian postage stamp (METERAI TEMBEL) with a signature over it. The stamp features the Garuda Pancasila emblem and the number 5A545AJX0172045.

Muhammad Fakhri Dwisatrio

NIM. 08061282126037

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

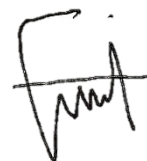
Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Muhammad Fakhri Dwisatrio
NIM : 08061282126037
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/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 “Studi Dispersi Padat Dengan Kombinasi Kitosan dan Variasi Natrium 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, 17 Maret 2025
Penulis



Muhammad Fakhri Dwisatrio
NIM. 08061282126037

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(Dengan meenyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)

-Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah Subhanahu wa Ta'ala, Nabi Muhammad ﷺ, ayah, ibu, kakak, adik, serta keluarga besar, pembimbing tersayang, dosen, almamater, sahabat serta teman seperjuangan di Farmasi Unsri 2021 dan orang disekeliling saya yang selalu berusaha memberikan semua yang terbaik untuk saya dan selalu menemani dalam kondisi apapun-

حَسْبُنَا اللَّهُ وَنِعْمَ الْوَكِيلُ

“Cukuplah Allah menjadi penolong kami dan Allah adalah sebaik-baik pelindung.”

(Q.S Ali Imran: 173)

لَا يُكَلِّفُ اللَّهُ نَفْسًا إِلَّا وُسْعَهَا

“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya.”

(Q.S Al-Baqarah: 286)

فَإِنَّ مَعَ الْعُسْرِ يُسْرًا ۝ إِنَّ مَعَ الْعُسْرِ يُسْرًا ۝

“Maka sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan.”

(Q.S Al-Insyirah: 5-6)

Motto:

“Manusia hanya bisa berencana dan berusaha, tetapi Tuhan yang menentukan”

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT Tuhan Semesta Alam yang telah melimpahkan rahmat, berkat, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Studi Dispersi Padat Dengan Kombinasi Kitosan dan Variasi Natrium Alginat Menggunakan Teknik *Co-Grinding*”. Penyusunan skripsi ini dilakukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) di Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Penulis menyadari bahwa dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan dan doa dari banyak pihak. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih sebanyak-banyaknya kepada :

1. Allah SWT, berkat ridho, izin, dan kehendak-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini, serta Bagina Nabi Muhammad SAW yang menjadi suri tauladan untuk umatnya.
2. Kedua orang tua tercinta, yaitu Ayah (Ahmad Fauzi) dan Ibu (Ida Fitriyati) yang senantiasa menyertai setiap langkah penulis dengan doa, motivasi, serta kasih sayang yang tak terhingga. Terima kasih atas segala pengorbanan, kesabaran, dan ketulusan dalam mendampingi serta mendukung penulis dalam menyelesaikan penelitian ini. Tak terhitung doa yang dipanjatkan, nasihat yang diberikan, serta perhatian yang selalu menguatkan di setiap masa sulit. Dukungan, baik moril maupun materil, menjadi pondasi yang membuat penulis mampu bertahan dan terus melangkah. Tanpa cinta dan restu kalian, perjalanan ini tak akan sekuat dan sebermakna ini. Semoga setiap usaha dan pencapaian ini dapat menjadi kebanggaan serta bentuk terima kasih atas semua yang telah diberikan dengan penuh keikhlasan.
3. Kakak dan adik tersayang, yaitu Kak Daffa dan Dek Raffi yang selalu mendoakan, memberi semangat dan dukungan kepada penulis.
4. Bapak Prof. Dr. Taufiq Marwa, S.E., M.Si. selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Prof. Hermansyah, S.Si., M.Si., PhD. selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Ibu Prof. Dr.

Miksusanti, M.Si. selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang memadai sehingga penyusunan tugas akhir ini berjalan dengan lancar.

5. Kepada diri saya sendiri, terima kasih telah mampu bertahan hingga saat ini, melewati setiap tantangan dengan keteguhan hati dan kepercayaan diri. Terima kasih telah tidak menyerah, terus berjuang, dan bekerja keras untuk menyelesaikan perkuliahan serta skripsi ini dengan penuh semangat, kesabaran, dan keikhlasan. Setiap proses yang dilalui mulai dari belajar tanpa lelah, menghadapi berbagai rintangan, hingga melewati masa-masa sulit telah membentuk diri ini menjadi lebih kuat dan matang. Saya bangga atas segala usaha dan dedikasi yang telah diberikan, karena setiap langkah yang diambil adalah bukti bahwa saya mampu menghadapi tantangan dan mencapai apa yang telah saya perjuangkan. Semoga pencapaian ini menjadi awal dari perjalanan yang lebih besar di masa depan.
6. Bapak Apt. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si. selaku Dosen Pembimbing skripsi yang telah meluangkan waktu memberikan bimbingan, semangat, doa, nasihat dan berbagai masukan untuk menyelesaikan penelitian ini dengan baik.
7. Ibu Prof. Dr. Miksusanti, M.Si., dan Ibu Apt. Indah Solihah, M.Sc., selaku dosen pembimbing akademik yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan saran dan diskusi terkait akademik penulis.
8. Ibu Apt. Dina Permata Wijaya, M.Si., dan Ibu Prof. Dr. miksusanti, M.Si., selaku dosen pembahas dan penguji atas saran dan kritik yang telah diberikan kepada penulis sehingga dapat menjadikan skripsi penulis menjadi lebih baik.
9. Kepada semua dosen-dosen Jurusan Farmasi yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan dalam studi selama perkuliahan.
10. Seluruh staf di Farmasi UNSRI (Kak Ria dan Kak Erwin) serta seluruh analis di Farmasi UNSRI (Kak Tawan dan Kak Fitri) atas bantuan yang diberikan kepada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini selesai.
11. Partner di akhir masa skripsi penulis Davin Wiryawan, Thomas Billy CF, Sheva Kurniadinata dan Lucyana Natasya atas dukungan dan kerjasama yang luar biasa selama menjalani penelitian dan penyusunan skripsi ini.

12. Kakak tingkatku yaitu Kak Diko Fahri Ferdiansyah, Kak Sahrul Kurniawan, Kak Agung Mulyana, Kak Amelia Wibowo, dan Kak Nawfal Hady yang telah membantu penulis dalam penelitian skripsi.
13. Cowo-cowo Farmasi 2021, terima kasih atas kebersamaan yang luar biasa selama perjalanan perkuliahan ini. Terima kasih telah menjadi teman seperjuangan yang selalu menemani di setiap langkah, baik dalam suka maupun duka. Dukungan, semangat, serta kebersamaan yang terjalin telah menjadi salah satu kekuatan terbesar bagi penulis dalam menjalani setiap tantangan akademik dan kehidupan kampus.
14. Yohana, Tiara, dan Miranda yang selalu menemani dan mendukung penulis selama masa perkuliahan. Terima kasih telah menjadi tempat keluh dan kesah penulis.
15. Kakak asuh (Hanny Afriyani) yang telah membimbing sejak awal, memberikan bantuan, saran, nasihat, dan semangat selama perkuliahan dengan sabar dan ikhlas.
16. Adik asuh (Nabilah Fildzah Shabrina dan Rania Hafizah) yang turut memberikan semangat dan doa kepada penulis.
17. Teman-teman grup “Banjir” dan “Siomay” yang telah menemani penulis baik suka dan duka selama berada di Inderalaya.
18. Seseorang yang namanya tak dapat penulis sebutkan, terima kasih atas setiap cerita, tawa, serta suka dan duka yang pernah kita bagi bersama. Terima kasih telah hadir, menjadi bagian dari perjalanan hidup ini, dan memberikan motivasi untuk terus maju serta berproses menjadi pribadi yang lebih baik. Kehadiranmu telah memberikan warna dalam perjalanan pendewasaan ini, meninggalkan jejak yang tak akan terlupakan. Apa pun yang telah dan akan terjadi, semoga kita dapat terus bertumbuh menjadi versi terbaik dari diri kita masing-masing. Sampai berjumpa kembali, dalam waktu dan keadaan terbaik.
19. Teman seperjuangan Farmasi 2021 kelas A dan B yang telah berjuang bersama dan mengukir kisah dengan kebersamaan, solidaritas, dan bantuan kepada penulis selama perkuliahan. *See you on top guys!*

20. Seluruh pihak yang belum bisa disebutkan satu-persatu dan telah banyak membantu serta memberikan semangat kepada penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak lepas dari keterbatasan dan kekurangan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan saran dan kritik yang membangun untuk perbaikan di masa yang akan datang. Semoga Allah Subhanahu wa Ta'ala. memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan kepada penulis. Semoga skripsi ini dapat memberikan kontribusi dalam pengembangan ilmu pengetahuan dan bermanfaat bagi pembaca.

Inderalaya, 17 Maret 2025

Penulis



Muhammad Fakhri Dwisatrio

NIM. 08061282126037

Study of Cefixime Solid Dispersion with Chitosan Combination and Sodium Alginate Variations Using Co-Grinding Technique

Muhammad Fakhri Dwisatrio

08061282126037

ABSTRACT

Cefixime is a third-generation cephalosporin antibiotic known for its low solubility and permeability. Various technologies have been developed to address this issue, one of which is solid dispersion technology. In this study, chitosan and sodium alginate were used as carrier matrices to produce cefixime solid dispersions. The aim of the study was to evaluate the effect of chitosan and sodium alginate variations as polymers on the dissolution rate of cefixime solid dispersions using the co-grinding technique. The co-grinding process was carried out using a planetary ball mill, which simultaneously mixed the active ingredient and the carrier matrix. This technique was chosen because it effectively transforms the crystalline phase into an amorphous form. The formulation of cefixime solid dispersions was prepared with three variations of sodium alginate: 200 mg, 250 mg, and 300 mg. Sample characterization was conducted using XRD, FTIR, and SEM tests, solubility testing with UV-Vis spectrophotometry, dissolution rate testing, and flow properties evaluation using a flow tester and tap density tester. The results showed that Formula 2 of the cefixime solid dispersion was the best formulation, as it reduced the degree of crystallinity to 21.71%, and FTIR analysis did not indicate the appearance of new peaks. The evaluation of cefixime solid dispersions showed changes in particle morphology. Additionally, there was an increase in transmittance percentage in SIF to 98.587 ± 0.019 , an increase in the dissolution rate of cefixime to 83.61%, an increase in flow rate to 6.3 ± 0.14 g/s, an angle of repose of $26.4 \pm 0.4^\circ$, a compressibility index of $16.3 \pm 0.29\%$, and a Hausner ratio of 1.19 ± 0.35 . Based on these results, it was concluded that the co-grinding method using chitosan and 250 mg sodium alginate variation was effective in improving the solubility and dissolution rate of cefixime.

Keywords: cefixime, chitosan, sodium alginate, solid dispersion.

Studi Dispersi Padat Cefixime Dengan Kombinasi Kitosan dan Variasi Natrium Alginat Menggunakan Teknik *Co-Grinding*

Muhammad Fakhri Dwisatrio
08061282126037

ABSTRAK

Cefixime adalah antibiotik dari golongan sefalosporin generasi III yang diketahui memiliki kelarutan dan permeabilitas yang rendah. Berbagai teknologi telah dikembangkan untuk mengatasi masalah ini, salah satunya adalah teknologi dispersi padat. Dalam penelitian ini, kitosan dan natrium alginat digunakan sebagai matriks pembawa untuk menghasilkan dispersi padat cefixime. Tujuan penelitian adalah mengevaluasi pengaruh kitosan dan variasi natrium alginat sebagai polimer terhadap laju disolusi dispersi padat cefixime menggunakan teknik *co-grinding*. Proses *co-grinding* dilakukan dengan alat *planetary ball mill* yang mencampurkan bahan aktif dan matriks pembawa secara bersamaan. Teknik ini dipilih karena efektif mengubah fase kristal menjadi amorf. Formulasi dispersi padat cefixime dibuat dalam tiga variasi formula natrium alginat yaitu 200 mg, 250 mg, dan 300 mg. Karakterisasi sampel dilakukan menggunakan uji XRD, FTIR, SEM, pengujian kelarutan metode spektrofotometri UV-Vis, laju disolusi dan sifat alir menggunakan *flow tester* dan *tap density tester*. Hasil menunjukkan bahwa formula 2 dispersi padat cefixime sebagai formula terbaik karena penurunan derajat kristalinitas menjadi 21,71% dan analisis FTIR tidak ada kemunculan puncak baru. Evaluasi dispersi padat cefixime menunjukkan perubahan pada morfologi partikel. Selain itu terdapat peningkatan persen transmitan dalam SIF sebesar $98,587 \pm 0,019$ dan peningkatan laju disolusi cefixime sebesar 83,61%, peningkatan laju alir sebesar $6,3 \pm 0,14$ gram/detik, sudut diam $26,4 \pm 0,4^\circ$, indeks kompresibilitas $16,3 \pm 0,29\%$, rasio Hausner $1,19 \pm 0,35$. Berdasarkan hasil ini, disimpulkan bahwa metode *co-grinding* menggunakan kitosan dan variasi natrium alginat 250 mg efektif meningkatkan kelarutan dan laju disolusi cefixime.

Kata Kunci : cefixime, dispersi padat, kitosan, natrium alginat.

DAFTAR ISI

	Halaman
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.....	xi
ABSTRAK.....	xii
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR TABEL.....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Cefixime	5
2.1.1 Sifat Fisokimia.....	5
2.1.2 Farmakodinamik	7
2.1.3 Farmakokinetik	7
2.1.4 Penggunaan dan Dosis	8
2.1.5 Indikasi dan Kontraindikasi	9
2.1.6 Mekanisme Kerja.....	9
2.1.7 Toksisitas dan Efek Samping.....	9
2.1.8 <i>Biopharmaceutical Classification System</i> (BCS) Cefixime.....	10
2.2 Dispersi Padat.....	10
2.2.1 Metode Pembuatan Dispersi Padat	11
2.3 Bahan Pembuatan Dispersi Padat.....	15
2.3.1 Kitosan	15
2.3.2 Natrium Alginat	17
2.4 Karakteristik Dispersi Padat Cefixime	18
2.4.1 Difraksi sinar-X	18

2.4.2 Analisis spektroskopi FT-IR.....	20
2.4.3 <i>Scanning Electron Microscope</i>	21
2.4.4 Uji laju Alir	23
2.4.5 Uji Sudut Diam.....	24
2.4.6 Uji Indeks Kompresibilitas dan Rasio Hausner	25
2.4.7 Uji transmitan	26
2.5 Uji Disolusi.....	26
BAB III METODE PENELITIAN.....	28
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	28
3.2 Alat dan Bahan	28
3.2.1 Alat.....	28
3.2.2 Bahan	28
3.3 Preparasi Bahan.....	29
3.3.1 Preparasi Campuran manual	29
3.3.2 Preparasi Dapar Kalium Fosfat pH 7,2.....	29
3.3.3 Preparasi Larutan SIF pH 6,8.....	29
3.3.4 Preparasi Larutan SGF pH 1,2	30
3.3.5 Analisis Cefixime Trihidrat	30
3.4 Formula	31
3.5 Pembuatan Dispersi Padat	31
3.6 Karakterisasi dan Evaluasi Dispersi Padat	32
3.6.1 Karakterisasi <i>X-Ray Diffraction (XRD)</i>	32
3.6.2 <i>Fourier Transform Infrared (FTIR)</i>	32
3.6.3 Morfologi Dispersi Padat Cefixime <i>Scanning Electron Microscope</i>	33
3.6.4 Uji Kelarutan	33
3.6.5 Uji Disolusi Dispersi Padat	34
3.6.6 Uji Laju Alir dan Sudut Diam	34
3.6.7 Indeks Kompresibilitas dan Rasio Hausner.....	35
3.7 Analisis Data	35
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	36
4.1 Preparasi Formula Dispersi Padat Cefixime	36
4.2 Analisis Cefixime Trihidrat.....	39
4.3 Analisis Karakterisasi Dispersi Padat Cefixime.....	41
4.3.1 Uji X-Ray Diffraction (XRD).....	41
4.3.2 Analisis Pengukuran Spektra FTIR	45
4.3.3 Morfologi Dispersi Padat Cefixime	49
4.4 Evaluasi Dispersi Padat Cefixime	51
4.4.1 Uji Kelarutan.....	51
4.4.2 Uji Disolusi.....	54
4.4.3 Sifat Alir	59
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	63
5.1. Kesimpulan.....	63
5.2 Saran	63

DAFTAR PUSTAKA	64
LAMPIRAN	72
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	96

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur senyawa cefixime	5
Gambar 2. Alat planetary ball mill.....	15
Gambar 3. Struktur senyawa kitosan	17
Gambar 4. Struktur senyawa natrium alginat.....	18
Gambar 5. Alat XRD (bunaciu <i>et al.</i> 2015)	19
Gambar 6. Difraksi sinar-X pada jarak antar atom d dan sinar datang θ	20
Gambar 7. Alat uji FTIR (Mohamed <i>et al.</i> 2017)	20
Gambar 8. Alat uji SEM (Mohammed <i>and</i> Abdullah, 2018).....	22
Gambar 9. Dispersi padat cefixime	36
Gambar 10. Ilustrasi dispersi padat cefixime dengan kitosan-natrium alginat	38
Gambar 11. Spektrum UV-Vis cefixime standar	39
Gambar 12. Kurva kalibrasi cefixime	41
Gambar 13. Difraktogram XRD.....	42
Gambar 14. Hasil Ftir cefixime, natrium alginat, dan kitosan	46
Gambar 15. Hasil FTIR campuran manual dan dispersi padat	47
Gambar 16. Ilustrasi interaksi antara cefixime dengan kitosan dan natrium alginat.....	48
Gambar 17. Hasil analisis SEM (a) cefixime murni, (b) campuran manual, (c) dispersi padat	50
Gambar 18. Diagram hasil analisa laju disolusi.....	55

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Hubungan antara laju alir dengan sifat alir serbuk (Setyono dan Purnawiranita, 2021)	23
Tabel 2. Klasifikasi sudut diam dengan sifat alir serbuk (Shah <i>et al.</i> 2023).....	24
Tabel 3. Hubungan indeks kompresibilitas dan rasio husner dengan sifat alir (Annisa <i>et al.</i> 2022)	26
Tabel 4. Formula dispersi padat cefixime dengan polimer kitosan dan natrium alginat	31
Tabel 5. Pengukuran absorbansi kurva baku.....	40
Tabel 6. Perbedaan intensitas difraktogram XRD.....	43
Tabel 7. Hasil perbandingan FTIR.....	49
Tabel 8. Hasil pengujian transmitan.....	52
Tabel 9. Disolusi cefixime murni, campuran manual, dan formula 2 dispersi padat	56
Tabel 10. Hasil pengujian sifat alir	59

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum	72
Lampiran 2. Skema Kerja Formulasi Dispersi padat Cefixime	73
Lampiran 3. Bahan yang Digunakan.....	74
Lampiran 4. Perhitungan Derajat Kristalinitas.....	75
Lampiran 5. Pengujian kelarutan	76
Lampiran 6. Hasil olah data SPSS uji kelarutan	77
Lampiran 7. Hasil Olah Data SPSS Disolusi	80
Lampiran 8. Pengujian Sifat alir	85
Lampiran 9. Perhitungan Laju Alir	86
Lampiran 10. Perhitungan Sudut Diam.....	87
Lampiran 11. Perhitungan Indeks Kompresibilitas dan Rasio hausner	88
Lampiran 12. Hasil Olah Data SPSS Sifat Alir.....	89
Lampiran 14. <i>Certificate of Analysis</i> Cefixime.....	93
Lampiran 15. <i>Certificate of Analysis</i> Kitosan	94
Lampiran 16. <i>Certificate of Analysis</i> Natrium Alginat	95

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Infeksi Saluran Kemih (ISK) merupakan kondisi infeksi yang disebabkan oleh mikroorganisme, di mana jumlahnya dalam urin melebihi ambang batas normal. Sebagian besar ISK disebabkan oleh bakteri gram negatif, terutama *Escherichia coli*, dengan proporsi mencapai 90%. Namun, bakteri lain juga dapat menjadi penyebab ISK, seperti *Staphylococcus saprophyticus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus spp*, dan *Proteus spp*. Salah satu antibiotik yang umum digunakan dalam penanganan ISK adalah cefixime (Selifiana *et al.* 2023).

Efektivitas terapi obat sangat dipengaruhi oleh bioavailabilitasnya, yaitu sejauh mana obat dapat diserap ke dalam sirkulasi sistemik dan mencapai target terapinya dalam tubuh. Faktor utama yang menentukan bioavailabilitas adalah kelarutan dan disolusi obat, terutama ketika diberikan secara oral, karena proses penyerapan di saluran pencernaan sangat bergantung pada sifat fisikokimia obat tersebut. Untuk memahami karakteristik ini, sistem klasifikasi Biofarmasetika (BCS) membagi obat menjadi empat kelas berdasarkan kelarutan dan permeabilitasnya. Cefixime termasuk dalam kelas IV yang ditandai dengan kelarutan dan permeabilitas rendah (Riyandi dan Saputri, 2018; Mahmood *et al.* 2023).

Cefixime tersedia dalam tiga bentuk sediaan, yaitu tablet salut selaput, kapsul, dan sirup suspensi. Obat ini tergolong dalam kelompok sefalosporin generasi ketiga

dan dikonsumsi secara oral untuk mengobati berbagai infeksi yang rentan, seperti gonore, otitis media, faringitis, infeksi saluran pernapasan bawah, serta infeksi saluran kemih. Secara fisik, cefixime berbentuk bubuk putih atau hampir putih dengan sifat sedikit higroskopis. Cefixime memiliki kelarutan yang rendah dalam air, sedikit larut dalam alkohol, hampir tidak larut dalam etil asetat, tetapi sangat larut dalam metil alkohol (Abdullah *and* Wikantyasning, 2022).

Pendekatan baru untuk meningkatkan kelarutan dan disolusi obat melibatkan perubahan bentuk fisik atau kimia, penambahan eksipien hidrofilik, serta modifikasi struktur zat menjadi bentuk garam atau kokristal. Salah satu teknik yang digunakan adalah solid dispersi, yang meningkatkan disolusi, absorpsi, dan efek terapi obat. Dispersi padat terdiri dari minimal dua komponen dengan matriks hidrofilik dan hidrofobik. (Yoga dan Hendriani, 2016)

Kitosan, sebagai polimer bermuatan positif, dapat berikatan dengan obat bermuatan negatif melalui interaksi ionik, sehingga membentuk kompleks yang lebih mudah larut dalam air. Selain itu, kitosan juga dapat berinteraksi dengan molekul obat melalui ikatan hidrogen atau gaya elektrostatik. Ikatan tersebut yang berkontribusi pada peningkatan kelarutan (Ways *et al.* 2018; Harugade *et al.* 2023).

Natrium alginat merupakan polimer bermuatan negatif yang dapat berikatan secara elektrostatik dengan obat bermuatan positif, sehingga meningkatkan kelarutan dan ketersediaannya dalam larutan. Dengan sifat hidrofiliknya dan kandungan gugus karboksil, alginat berperan sebagai pembawa efektif dalam sistem penghantaran obat, terutama untuk senyawa yang sukar larut. (Hariyadi *and* Islam, 2020; Annisa *et al.* 2023). Penelitian dari (Mardiyanto *et al.* 2023)

menjelaskan bahwa kombinasi kitosan dan natrium alginat merupakan pasangan polimer ideal yang dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat.

Metode *co-grinding* obat dengan polimer meningkatkan solubilisasi dan ketersediaan hayati obat yang kurang larut dalam air dengan mengubah sifat padatnya menjadi fase amorf. Teknik ini dianggap sederhana karena prosesnya hanya melibatkan penggilingan bersama dua atau lebih bahan tanpa memerlukan pelarut atau reagen tambahan (Halim *et al.* 2016). Selain itu *co-grinding* meningkatkan energi aktivasi permukaan serta merusak kisi kristal sehingga dapat membentuk fase amorf lebih efektif (Tekade *and* Yadav, 2020). Untuk mendispersikan cefixime dalam bentuk dispersi padat, teknik *co-grinding* digunakan dengan memanfaatkan ball mill, di mana polimer dan bahan aktif farmasi dicampur bersama dalam alat planetary ball mill (Fitriani *et al.* 2017).

Berdasarkan penjelasan di atas, diperlukan penelitian untuk mengevaluasi pengaruh kitosan dan natrium alginat sebagai polimer dispersi padat cefixime terhadap peningkatan kelarutan dan laju disolusi obat. Evaluasi dilakukan melalui uji kelarutan, uji laju alir, uji sudut diam, uji indeks kompresibilitas dan rasio hausner, serta uji disolusi pada setiap sampel yang dipilih. Selain itu, karakterisasi fisik dan kimia dari hasil dispersi padat dapat diketahui melalui pengujian difraksi sinar-X (XRD), spektroskopi IR, dan uji *Scanning Electron Microscopy* (SEM).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang penelitian, permasalahan penelitian yang ada dapat dirumuskan sebagai berikut.

1. Berapa banyak natrium alginat yang dibutuhkan untuk mencapai formula terbaik dispersi padat cefixime?
2. Bagaimana morfologi partikel dispersi padat cefixime yang dihasilkan melalui teknik *co-grinding*?
3. Bagaimana hasil evaluasi formula terbaik dispersi padat terhadap pembentukan fasa amorf partikel, interaksi kimia, pengaruhnya terhadap kelarutan, laju disolusi dan sifat alir dari dispersi padat cefixime?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui jumlah natrium alginat yang diperlukan untuk mendapatkan formula terbaik dispersi padat cefixime.
2. Mengetahui morfologi partikel dispersi padat cefixime yang dihasilkan melalui teknik *co – grinding*.
3. Mengetahui hasil evaluasi formula terbaik dispersi padat terhadap pembentukan fasa amorf partikel, interaksi kimia, pengaruhnya terhadap kelarutan, laju disolusi, dan sifat alir dari dispersi padat cefixime.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini bermanfaat dalam menghasilkan sistem dispersi padat baru yang menggabungkan cefixime dengan kitosan dan natrium alginat, yang bertujuan untuk meningkatkan sifat fisikokimia dan mempercepat laju disolusi cefixime. Bagi industri farmasi, temuan ini dapat menjadi landasan dalam mengembangkan produk berbasis cefixime dengan karakteristik sifat alir yang mendukung efisiensi dan kelancaran proses produksi farmasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdassah, M. (2017). Nanopartikel Dengan Gelasi Ionik. *Farmaka*, **15(1)**: 45–52.
- Abdullah, A. and Wikantyasning, E.R. (2022). Cocrystals of Cefixime with Nicotinamide: Improved Solubility, Dissolution, and Permeability. *Journal of Pharmacy Indonesian J Pharm*, **33(3)**: 394–400.
- Agrawal, G.P., Maheshwari, R.K. and Mishra, P. (2022). Solubility Enhancement of Cefixime Trihydrate by Solid dispersions Using Hydrotropic Solubilization Technique and Their Characterization. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **58**. Available at: <https://doi.org/10.1590/s2175-97902020000118553>.
- Alfarisa, S., Ahmad Rifai, D. and Lumban Toruan, P. (2018). Studi Difraksi Sinar-X Struktur Nano Seng Oksida (ZnO) 53 Studi Difraksi Sinar-X Struktur Nano Seng Oksida (ZnO) X-ray Diffraction Study on ZnO Nanostructures. *Risalah Fisika*, **2(2)**: 53–57.
- Alkautsar, M. *et al.* (2022). Peningkatan Laju Disolusi Bahan Aktif Farmasi dalam Sistem Dispersi Padat Increasing the Dissolution Rate of Active Pharmaceutical Ingredients in Solid Dispersion Systems. *Camellia: Clinical, Pharmaceutical, Analytical and Pharmacy Community Journal*, **1(1)**: 1–7.
- Ameh, E.S. (2019). A review of basic crystallography and x-ray diffraction applications', *International Journal of Advanced Manufacturing Technology*. **105(7–8)**: 3289–3302. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00170-019-04508-1>.
- Anggraini, D., Lukman, A. and Mulyani, R. (2016). Formulasi Tablet Lepas Lambat Natrium Diklofenak Menggunakan Pati Pisang Kepok (*Musa balbisiana* L) Sebagai Matriks (Formulations Slow Release Tablet Diclofenac Sodium Using Starch From Saba Banana (*Musa balbisiana* L)). *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, **3(1)**: 25–30. Available at: <http://jsfkonline.org>.
- Annisa and Hapsari, R. (2017). Identifikasi Karakteristik Mineral Pada Batubara Dengan Pendekatan Ilmiah Analisa XRD dan Analisa SEM-EDS. *Prosiding SNRT (Seminar Nasional Riset Terapan) Politeknik Negeri Banjarmasin*, **2**: 20–28.
- Annisa, S. *et al.* (2022). Analisis Mutu Fisik Granul Ekstrak Kulit Manggis dengan Metode Granulasi Basah. *Indonesia Jurnal Farmasi*, **7(1)**: 1–9.
- Annisa, V. *et al.* (2023). A novel formulation of ketoconazole entrapped in alginate with anionic polymer beads for solubility enhancement: Preparation and characterization. *Pharmacia*, **70(4)**: 1423–1438. Available at: <https://doi.org/10.3897/pharmacia.70.e108120>.
- Azhary, D.P. (2020). Peningkatan Laju Disolusi Atorvastatin Dengan Dispersi Padat Menggunakan Pembawa Karagenan. *Jurnal Ilmiah Farmasi*

- Farmasyifa*, **3(1)**: 44–50. Available at: <https://doi.org/10.29313/jiff.v3i1.5049>.
- Az-Zahra, A.P. *et al.* (2022). Formulasi dan Evaluasi Nanoemulsi Minyak Ikan Sidat Menggunakan Metode Sonikasi. *Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, **4(2)**: 25–34.
- Bangun, H., Arianto, A. and Rehngenana, E. (2021). Anti-ulcer effect of gastroretentive drug delivery system of alginate beads containing turmeric extract solid dispersion. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, **9**: 19–27. Available at: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.5475>.
- Beakawi Al-Hashemi, H.M. and Baghabra Al-Amoudi, O.S. (2018). A review on the angle of repose of granular materials. *Powder Technology*. Elsevier B.V :397–417. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2018.02.003>.
- Bhaskar, R. and Patil, P.H. (2017). Nanocrystal Suspension of Cefixime Trihydrate Preparation by High-Pressure Homogenization Formulation Design Using 23 Factorial Design. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **9(9)**: 64. Available at: <https://doi.org/10.22159/ijpps.2017v9i9.19319>.
- Borba, P.A.A. *et al.* (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. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.10.070>.
- Bunaciu, A.A., Udriștioiu, E. gabriela and Aboul-Enein, H.Y. (2015). X-Ray Diffraction: Instrumentation and Applications. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*. Taylor and Francis Ltd., pp. 289–299. Available at: <https://doi.org/10.1080/10408347.2014.949616>.
- Chu, K.R. *et al.* (2015). Effect of particle size on the dissolution behaviors of poorly water-soluble drugs. *Archives of Pharmacal Research*, **35(7)**: 1187–1195. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12272-012-0709-3>.
- Coimbra, J.T.S. *et al.* (2020). The importance of intramolecular hydrogen bonds on the translocation of the small drug piracetam through a lipid bilayer. *RSC Advances*, **11(2)**: 899–908. Available at: <https://doi.org/10.1039/d0ra09995c>.
- Dalvi, P.B., Gerange, A.B. and Ingale P. R. (2015). Solid Dispersion: Strategy to Enhance Solubility. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, **5(2)**: 20–28. Available at: <http://jddtonline.info>.
- Darusman, F., Amalia, F.A.K. and Priani, S.E. (2022). Development and Characterization of Orally Ibuprofen Self Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS). *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology Journal Homepage*, **(2)**: 65–72. Available at: <http://jurnal.unpad.ac.id/ijpst/>.

- Fahmy, T. and Sarhan, A. (2021). Characterization and molecular dynamic studies of chitosan-iron complexes. *Bulletin of Materials Science* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12034-021-02434-1S>.
- Fitriani, L., Ramadhani, S. and Zaini, E. (2017). Preparation and characterization of solid dispersion famotidine – Mannitol by co-grinding method. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, **10(3)**: 249–253. Available at: <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2017.v10i3.16112>.
- Grayson, M.L. *et al.* (2017). *The Use of Antibiotics: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal, Anti Parasitic, and Antiviral Drugs*. CRC Press. Available at: <https://doi.org/10.1201/9781498747967>.
- Halim, A., Hamdeni, S. and Zaini, E. (2016). Peningkatan Laju Disolusi Trimetoprim dengan Teknik Co-Grinding Menggunakan Polimer Polivinilpirolidon K-30 (Enhanced Dissolution Rate of Trimethoprim by Co-grinding Technique with Polyvinylpyrrolidone K-30 Polymer). *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, **11(1)**: 1–6.
- Hariyadi, D.M. and Islam, N. (2020). Current status of alginate in drug delivery. *Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*. Hindawi Limited. Available at: <https://doi.org/10.1155/2020/8886095>.
- Harugade, A., Sherje, A.P. and Pethe, A. (2023). Chitosan: A review on properties, biological activities and recent progress in biomedical applications. *Reactive and Functional Polymers*. Elsevier B.V. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2023.105634>.
- Huang, Y. and Dai, W.-G. (2015). Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **4(1)**: 18–25. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2013.11.001>.
- Hulungo, C., Wenas, D. and Rondonuwu, A. (2022). Identifikasi Komposisi Mineral Batuan Teralterasi Menggunakan Spektroskopi SEM-EDX dan FTIR pada Daerah Manifestasi Panas Bumi di Desa Mototompiaan Kecamatan Modayag Kabupaten Bolaang Mongondow Timur. *Jurnal FisTa: Fisika dan Terapannya*, **3(1)**: 8–12. Available at: <https://doi.org/10.53682/fista.v3i1.163>.
- Inke, L.A. *et al.* (2022). Karakteristik Minuman Sari Lemon (Citrus limon) dengan Penambahan Konsentrasi Kolagen yang Berbeda. *agriTECH*, **42(4)**: 369. Available at: <https://doi.org/10.22146/agritech.59724>.
- Jarungsirawat, R. *et al.* (2024). Agglomeration of native tapioca starch using sodium alginate for use in tablets. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **101**. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2024.106237>.
- Jaskirat, S., Manpreet, W. and L, H.S. (2015). Solubility Enhancement by Solid Dispersion Method: A Review. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, **3(5)**: 148–155. Available at: <http://jddtonline.info>.

- Ji, Y. *et al.* (2015). A novel approach for analyzing the dissolution mechanism of solid dispersions. *Pharmaceutical Research*, **32(8)**: 2559–2578. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11095-015-1644-z>.
- Katzung, B.G. (2012) *Basic and clinical pharmacology*. 12th edn. Edited by B.G. Katzung. USA: McGraw Hill. Available at: <http://www.usdoj.gov/dea/pubs/scheduling.html>.
- Kemenkes RI. (2020). *Farmakope Indonesia Edisi VI*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Khan, F.A. *et al.* (2016). Synthesis of Cefixime and Azithromycin Nanoparticles: An Attempt to Enhance Their Antimicrobial Activity and Dissolution Rate. *Journal of Nanomaterials*, Available at: <https://doi.org/10.1155/2016/6909085>.
- Kudo, Y., Yasuda, M. and Matsusaka, S. (2020). Effect of particle size distribution on flowability of granulated lactose. *Advanced Powder Technology*, **31(1)**: 121–127. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.apt.2019.10.004>.
- Kumar, A. and Kumar, K. (2017). Solid Dispersion-Strategy to Enhance Solubility and Dissolution of Poorly Water Soluble Drugs. *Universal Journal of Pharmaceutical Research*, **2(5)**: 50–54. Available at: <https://doi.org/10.22270/ujpr.v2i5.RW4>.
- Kuzmanović, M. *et al.* (2017). Sodium-Alginate Biopolymer as a Template for the Synthesis of Nontoxic Red Emitting Mn 2+-Doped CdS Nanoparticles. *RSC advances*, **7(84)**: 53422–53432.
- Lestari, N. and Zaelani, D. (2015). *Kajian Pustaka Peningkatan Kelarutan Obat Sukar Larut dalam Air dengan Dispersi Padat*. Bandung: Penerbit ITFB.
- Li, Y. *et al.* (2019). Polymer Nanocoating of Amorphous Drugs for Improving Stability, Dissolution, Powder Flow, and Tabletability: The Case of Chitosan-Coated Indomethacin. *Molecular Pharmaceutics*, **16(3)**: 1305–1311. Available at: <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b01237>.
- Loh, Z.H., Samanta, A.K. and Sia Heng, P.W. (2014). Overview of milling techniques for improving the solubility of poorly water-soluble drugs. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. Shenyang Pharmaceutical University, pp. 255–274. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2014.12.006>.
- Luo, C. *et al.* (2019). A novel tanshinone IIA/chitosan solid dispersion: Preparation, characterization and cytotoxicity evaluation. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **49**: 260–267. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.11.024>.
- Luo, C. *et al.* (2020). Improving the in vivo bioavailability and in vitro anti-inflammatory activity of tanshinone IIA by alginate solid dispersion.

- Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **60**. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101966>.
- Mahmood, A. *et al.* (2023). Enhanced Intestinal Permeability of Cefixime by Self-Emulsifying Drug Delivery System: In-Vitro and Ex-Vivo Characterization. *Molecules*, **28(6)**. Available at: <https://doi.org/10.3390/molecules28062827>.
- Mardiyanto *et al.* (2023). Formation of Hydroxyl-Amide Solid Dispersion Involving Azithromycin and Chitosan-Alginate Biopolymer to Increase the Dissolution Rate of Azithromycin. *Science and Technology Indonesia*, **8(4)**: 647–653. Available at: <https://doi.org/10.26554/sti.2023.8.4.647-653>.
- Mohamed, M.A. *et al.* (2017). Fourier Transform Infrared (FTIR) Spectroscopy. in *Membrane Characterization*. Elsevier Inc., pp. 3–29. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63776-5.00001-2>.
- Mohammed, A. and Abdullah, A. (2018). Scanning Electron Microscopy (SEM): A Review. in *International Conference on Hydraulics and Pneumatics*. Băile Govora, Romania, pp. 77–85.
- Morrow, E.A. *et al.* (2019). Effect of amorphization method on the physicochemical properties of amorphous sucrose. *Journal of Food Engineering*, **243**: 125–141. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2018.08.036>.
- Musiam, S. and Aisyah, N. (2021). Characterization of Chitosan from the Haliling Snail (*Filopaludina javanica*) Shell in South Kalimantan. *CHEMICA: Jurnal Teknik Kimia*, **7(2)**: 92. Available at: <https://doi.org/10.26555/chemica.v7i2.18013>.
- Nurahmanto, D. *et al.* (2019). Optimasi Asam Tartrat dan Natrium Bikarbonat Granul Effervescent Kombinasi Ekstrak Daun. *Jurnal Farmasi FKIK*, **2**: 14–4.
- Patil, R.M. *et al.* (2016). Solid Dispersion: Strategy to Enhance Solubility. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, **8(2)**: 66–73.
- Peltonen, L. and Strachan, C.J. (2020). Degrees of order: A comparison of nanocrystal and amorphous solids for poorly soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, **586**. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119492>.
- Pereira, R. *et al.* (2015). Preparation and characterization of films based on alginate and aloe vera. *International Journal of Polymer Analysis and Characterization*, **16(7)**: 449–464. Available at: <https://doi.org/10.1080/1023666X.2011.599923>.
- Pratiwi, R.A. and Nandiyanto, A.B.D. (2022). How to Read and Interpret UV-VIS Spectrophotometric Results in Determining the Structure of Chemical Compounds. *Indonesian Journal of Educational Research and*

- Technology*, **2(1)**: 1–20. Available at: <https://doi.org/10.17509/ijert.v2i1.35171>.
- Purnama, E.F., Nikmatin, S. and Langenati, R. (2016). Pengaruh Suhu Reaksi Terhadap Derajat Kristalinitas dan Komposisi Hidroksiapatit Dibuat Dengan Media Air dan Cairan Tubuh Buatan (Synthetic Body Fluid). *Jurnal Sains Materi Indonesia Indonesian Journal of Materials Science Edisi Khusus Oktober*, pp. 1411–1098.
- Rao, K.M. *et al.* (2015). Synthesis and characterization of biodegradable poly (vinyl caprolactam) grafted on to sodium alginate and its microgels for controlled release studies of an anticancer drug. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, **3(6)**: 61–69. Available at: <https://doi.org/10.7324/JAPS.2013.3609>.
- Raturandang, R. *et al.* (2022). Analisis Spektroskopi Ftir Untuk Karakterisasi Kimia Fisik Fluida Mata Air Panas Di Kawasan Wisata Hutan Pinus Tomohon Sulawesi Utara. *Jurnal FisTa : Fisika dan Terapannya*, **3(1)**: 28–33. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.53682/fista.v3i1.167>.
- Reena, T. and vandana, D. (2015) ‘Solid Dispersion: A Fruitful Approach For Improving The Solubility and Dissolution Rate of Poorly Soluble Drugs’, *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, (**4**), pp. 5–14. Available at: <http://jddtonline.info>.
- Riyandi, D.S. and Saputri, F.A. (2018). Artikel Tinjauan : Metode Pembuatan Dispersi Padat Glibenklamid. *Farmaka*, **16(3)**: 20–28. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.24198/jf.v16i3.17297>.
- Rochman, A. (2016). *Validasi dan Penjaminan Mutu Metode Analisis*. Yogyakarta: UGM Press.
- Sahdiah, H. and Kurniawan, R. (2023). Optimasi Tegangan Akselerasi pada Scanning Electron Microscope – Energy Dispersive X-Ray Spectroscopy (SEM-EDX) untuk Pengamatan Morfologi Sampel Biologi. *Jurnal Sains dan Edukasi Sains*, **6(2)**: 117–123. Available at: <https://doi.org/10.24246/juses.v6i2p117-123>.
- Saritha, N. and Jaya, S. (2017). Preparation and Evaluation of Solid Dispersions of Ofloxacin. *World Journal of Pharmaceutical Research*, **6**. Available at: <https://doi.org/10.20959/wjpr201716-10284>.
- Seftian, M., Laksitorini, M.D. and Sulaiman, T.N.S. (2024). Drug Solubility Enhancement Strategies Using Amorphous Solid Dispersion: Examination on Type and The Amount of the Polymer. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology Journal Homepage*, **11(2)**: 186–195. Available at: <http://jurnal.unpad.ac.id/ijpst/>.
- Selifiana, N., Irwanti, D. and Lisni, I. (2023). Evaluasi Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Infeksi Saluran Kemih Di Salah Satu Rumah Sakit Kota

- Bandung. *Jurnal Ners*, **7(1)**: 284–292. Available at: <http://journal.universitaspahlawan.ac.id/index.php/ners>.
- Setyono, B. and Purnawiranita, F.A. (2021). Analysis of Flow Characteristics and Paracetamol Tablet Hardness Using 2D Double Mixer of Design Drum Type with Rotation and Mixing Time Variations. *Journal of Mechanical Engineering, Science, and Innovation*, **1(2)**: 38–48. Available at: <https://doi.org/10.31284/j.jmesi.2021.v1i2.2282>.
- Shah, D.S. *et al.* (2023). A concise summary of powder processing methodologies for flow enhancement. *Heliyon*. Elsevier Ltd. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e16498>.
- Shah, R.B., Tawakkul, M.A. and Khan, M.A. (2015). Comparative evaluation of flow for pharmaceutical powders and granules. *AAPS PharmSciTech*, **9(1)**: 250–258. Available at: <https://doi.org/10.1208/s12249-008-9046-8>.
- Sharfina, E. *et al.* (2015). Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi Journal of Scientific and Applied Chemistry Pengaruh Variasi Waktu Milling terhadap Karakter Produk Sintesis LiMn2O4 dengan Reaksi Padat-Padat. *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi*, **18(1)**: 7–12. Available at: <http://ejournal.undip.ac.id/index.php/ksa>.
- Sharma, S. *et al.* (2021). Techniques to Determine Powder Flow Properties. *CGC International Journal of Contemporary Technology and Research*, **3(2)**: 199–204. Available at: <https://doi.org/10.46860/cgcijctr.2021.06.31.199>.
- Sreenivasulu, K. *et al.* (2015). Enhancement Of Dissolution Rate Of Cefixime Trihydrate By Using Various Solid Dispersion Techniques. *Article in International Journal of Pharmacy & Therapeutics*, **4(3)**: 140–147. Available at: www.ijptjournal.com.
- Syukri, Y. *et al.* (2021). Development of new indonesian propolis extract-loaded self-emulsifying: Characterization, stability and antibacterial activity. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, **11(1)**: 120–129. Available at: <https://doi.org/10.34172/apb.2021.013>.
- Tekade, A.R. and Yadav, J.N. (2020). A review on solid dispersion and carriers used therein for solubility enhancement of poorly water soluble drugs. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. Tabriz University of Medical Sciences, pp. 359–369. Available at: <https://doi.org/10.34172/apb.2020.044>.
- Thabit, A.A. and Al-Ghani, A.M. (2019). In Vitro Cefixime Dissolution In Pharmacopeia-Recommended Medium And Simulated Gastrointestinal Fluids: A Comparative Study. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, pp. 158–160. Available at: <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2019.v12i12.35966>.

- Trianggani, D.F. and Sulistiyarningsih (2018). Artikel Tinjauan: Dispersi Padat. *Farmaka*, **16(1)**: 93–102. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.24198/jf.v16i1.16703>.
- Ways, T.M.M., Lau, W.M. and Khutoryanskiy, V. V. (2018). Chitosan and its derivatives for application in mucoadhesive drug delivery systems. *Polymers*. MDPI AG. Available at: <https://doi.org/10.3390/polym10030267>.
- Wigayati, E.M., Raden, D. and Purawiardi, I. (2015). Analisis Pengaruh Mechanical Milling Menggunakan Planetary Ball Milling Terhadap Struktur Kristal Dan Struktur Mikro Senyawa. *Jurnal Sains Materi Indonesia*, **16(3)**: 126–132. Available at: <http://jusami.batan.go.id>.
- Wu, Z.M. *et al.* (2018). The ball to powder ratio (BPR) dependent morphology and microstructure of tungsten powder refined by ball milling. *Powder Technology*, **339**: 256–263. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2018.07.094>.
- Yoga, W. and Hendriani, R. (2016). Review: Teknik Peningkatan Kelarutan Obat. *Farmaka*, **14(2)**: 288–297. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.24198/jf.v14i2.10866>.
- Yuniarsih, N. *et al.* (2023). Evaluasi Dan Uji Karakteristik Fisik Tablet Ibuprofen Pada Metode Granulasi Basah, Granulasi Kering Dan Metode Kempa Langsung. *Journal Of Social Science Research*, **3(2)**: 8050–8064.
- Zehra, A. *et al.* (2015). Comparative Study on Resistance Pattern of Different Pathogens Against Cefixime and Cefepime. *Jordan Journal of Pharmaceutical Sciences*, **3(2)** 145–156.
- Zhang, J. *et al.* (2023). Advances in the development of amorphous solid dispersions: The role of polymeric carriers. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. Shenyang Pharmaceutical University. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2023.100834>.