

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

MAKALAH SEMINAR HASIL



OLEH

DAVIN WIRYAWAN

08061282126025

JURUSAN FARMASI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2025

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH PROPOSAL

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

Nama Mahasiswa : Davin Wiryawan

Nim : 08061282126025

Jurusan : Farmasi

Inderalaya, 17 September 2024

Pembimbing



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

NIP. 197103101998021002

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

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

Nama Mahasiswa : Davin Wiryawan

Nim : 08061282126025

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 14 Februari 2025 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 14 Februari 2023

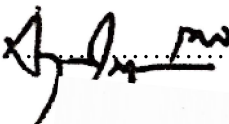
Pembimbing :

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

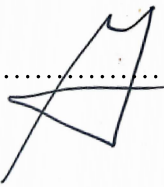
(..........)

Pembahas :

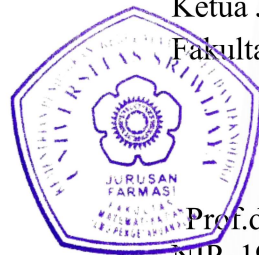
1. Apt. Dina Permata Wijaya
NIP. 199201182019032023

(..........)

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 Cefixime Dengan Kombinasi Natrium Alginat dan Variasi Kitosan Menggunakan Teknik *Co – Grinding*

Nama Mahasiswa : Davin Wiryawan

Nim : 08061282126025


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 2023 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan masukan panitia siding skripsi.

Inderalaya, 12 Maret 2025

Ketua:


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



(.....)

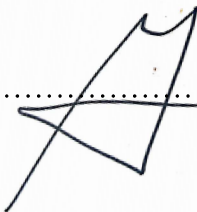
Anggota :

2. Apt. Dina Permata Wijaya
NIP. 199201182019032023



(.....)

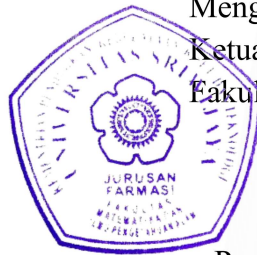
3. Prof.dr.Miksusanti,M.Si
NIP. 196807231994032003



(.....)

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 : Davin Wiryawan

NIM : 08061282126025

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, 12 Maret 2025

Penulis,



Davin Wiryawan

NIM. 08061282126025

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

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

Nama : Davin Wiryawan

NIM : 08061282126025

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 “Studi Dispersi Padat Cefixime Dengan Kombinasi Natrium Alginat dan Variasi Kitosan 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, 12 Maret 2025

Penulis



Davin Wiryawan

NIM. 08061282126025

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO



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

Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah SWT, Nabi Muhammad SAW, kedua orangtua, keluarga, saudara, sahabat, almamater dan orang-orang disekeliling saya yang selalu memberikan semangat serta doa.

“Karena sesungguhnya, sesudah kesulitan itu ada kemudahan, sesungguhnya, sesudah kesulitan itu ada kemudahan. Maka apabila kamu telah selesai (dari sesuatu urusan), kerjakanlah dengan sungguh-sungguh (urusan) yang lain, dan hanya kepada Rabb-mulah hendaknya kamu berharap”

(QS. Al-Insyirah: 5-6)

Motto:

“Hatiku tenang karena mengetahui bahwa apa yang melewatkanmu tidak akan pernah menjadi takdirku, dan apa yang ditakdirkan untukku tidak akan pernah melewatkanmu”

(Umar bin Khatab)

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah Subhanahu wa Ta'ala. Tuhan Semesta Alam yang telah melimpahkan rahmat, berkat, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Studi Dispersi Padat Cefixime Dengan Kombinasi Natrium Alginat dan Variasi Kitosan 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.

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

1. Allah Subhanahu wa Ta'ala, berkat ridho, izin, dan kehendak-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dan mendapatkan ilmu yang berharga, serta Baginda Nabi Muhammad Shalallaahu 'Alayhi Wasallam yang memberikan suri tauladan untuk umatnya.
2. Kedua orang tua penulis, Bapak Akhmad Redho dan Ibu Wastini yang sangat penulis cintai dan selalu tanpa henti memberikan doa, nasihat, motivasi, cinta, kasih sayang, semangat, serta perhatian moral dan materil yang luar biasa kepada penulis yang tiada henti, sehingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dan skripsi ini dengan lancar.
3. Kepada Adik (Judith Brian Adinata), yang selalu mendoakan, memberikan semangat dan menghibur penulis. Terimakasih atas dukungan dan harapan sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap masa perkuliahan dan skripsi dengan baik dan lancar.
4. Bapak Prof. Dr Taufiq Marwa, S.E., M.Si., selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak 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 telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini berjalan dengan lancar.

4. Bapak Dr. rer. nat. apt. Mardiyanto, M.Si., selaku Dosen Pembimbing Akademik sekaligus Dosen Pembimbing Tugas Akhir yang telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, mendoakan dan memberikan semangat serta motivasi kepada penulis dalam menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini.
5. Ibu Apt. Dina Permata Wijaya, M.Si. dan Ibu Prof.dr.Miksusanti, M.Si selaku Dosen Pembahas yang telah meluangkan waktu dan memberikan saran kepada penulis.
6. Kepada semua dosen-dosen Jurusan Farmasi, Bapak Dr. rer. nat. apt. Mardiyanto, M.Si.; Ibu apt. Herlina, M.Kes.; Ibu Dr. apt. Hj. Budi Untari, M.Si.; Ibu apt. Fitrya, M.Si.; Bapak Dr. apt. Shaum Shiyani, M.Sc.; Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si.; Ibu apt. Dina Permata Wijaya, M.Si.; Bapak apt. Adik Ahmadi, S.Farm., M.Si.; Ibu apt. Vitri Agustriarini, M.Farm.; Ibu apt. Elsa Fitria Apriani, M.Farm.; Ibu apt. Indah Solihah, M.Sc.; Ibu apt. Viva Starlista, M.Pharm.Sci.; Ibu apt. Annisa Amriani, S. M.Farm.; dan Ibu apt. Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin. yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan dalam studi selama perkuliahan.
7. Seluruh staf (Kak Ria dan Kak Erwin) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Erwin, Kak Fit, Kak Isti, dan Kak Fitri) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan sehingga penulis bisa menyelesaikan studi tanpa hambatan.
8. Partner di akhir masa skripsiku Muhammad Fakhri Dwisaty, terima kasih telah hadir dan selalu membersamai disaat tersulit di masa skripsi ini, yang selalu membersamai disaat ada rintangan, yang selalu memberikan motivasi untuk selalu mengejar progress di masa-masa akhir ini, yang selalu membantu penulis selama masa penelitian.
9. Teman-teman Lakik 21 Abi Akbar azensky, Ahmad Faiz Muzzaki, Dian Arifando Rusyadi, Muhamad Fakhri Dwisaty, Muhammad Danil, Noven

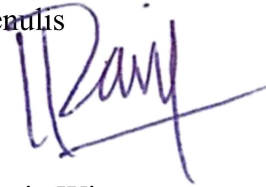
Rivaldi Saputra, Kevin Reynaldi, Sheva Kurdiadinata, Thomas Billy, Wijdan Fathurrahman, Rifki Yandri, yang menjadi saksi lika-liku perkuliahan di farmasi, bahkan sejak PK2, terima kasih telah menjadi sahabat yang selalu ada untuk menghibur dan menemani penulis disaat suka maupun duka, terimakasih selalu menemani penulis dan mau berbagi keluh kesah baik selama masa perkuliahan maupun selama masa pengerjaan tugas akhir.

10. Seluruh keluarga HKMF UNSRI yang telah menjadi tempat pengembangan karakter penulis sehingga kuat dan mampu bertahan hingga saat ini.
11. Kakak asuhku Dita Fatimah Azzahra yang telah membantu penulis di masa perkuliahan, memberikan saran dan masukkannya, serta memberikan semangat kepada penulis.
12. Adik asuhku Nur Aisyah Malau, yang telah membantu penulis dalam masa penelitian, yang telah memberikan doa dan dukungannya kepada penulis.
13. Keluarga besarku yang selalu mendoakan serta memberi dukungan dan semangat kepada penulis.
14. Teman-teman seperjuangan Farmasi angkatan 2021 terutama Farmasi A terima kasih atas kebersamaan dan pengalaman yang telah dilewati selama kurang lebih 4 tahun ini.
15. Kakak-kakak Farmasi 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020 yang telah memberikan arahan serta dukungannya selama perkuliahan dan penelitian. Adik-adik 2022, 2023, dan 2024 yang telah membantu dan mendoakan penulis.
16. Semua pihak yang telah memberikan dukungan dan semangat kepada penulis hingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dan penulisan skripsi ini dengan baik.
17. Diriku sendiri, yang telah mampu bertahan sampai saat ini, yang telah berjuang melawan rasa malas dan berkerja keras untuk menyelesaikan skripsi ini, terima kasih untuk diriku sendiri yang tidak pernah menyerah dan berhenti berjuang. Semoga Allah Subhanahu wa Ta'ala. memberikan balasan yang berlipat ganda

kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan kepada penulis dan semoga doa baik yang telah diberikan dapat menjadi penolong untuk diri kalian sendiri.

Inderalaya, 12 Maret 2025

Penulis



Davin Wiryawan

NIM. 08061282126025

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

DAVIN WIRYAWAN
08061282126025

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 kitosan 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 1 dispersi padat cefixime sebagai formula terbaik karena penurunan derajat kristalinitas menjadi 22,46% dan analisis FTIR tidak ada kemunculan puncak baru. Evaluasi dispersi padat cefixime menunjukkan perubahan pada morfologi partikel. Selain itu terdapat peningkatan persen transmittan dalam SIF sebesar $98,586 \pm 0,009$ dan peningkatan laju disolusi cefixime sebesar 88,54%, peningkatan laju alir sebesar 7,53 gram/detik, sudut diam $25,61^\circ$, indeks kompresibilitas $15,60 \pm 0,77\%$, rasio Hausner $1,18 \pm 0,91$. Berdasarkan hasil ini, disimpulkan bahwa metode *co-grinding* menggunakan natrium alginat dan variasi kitosan 200 mg efektif meningkatkan kelarutan dan laju disolusi cefixime.

Kata Kunci: Cefixime, Kitosan, Natrium Alginat, *Co-grinding*, Dispersi Padat

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

DAVIN WIRYAWAN
08061282126025

ABSTRACT

Cefixime is an antibiotic from the III generation cephalosporin group which is known to have low solubility and permeability. Various technologies have been developed to overcome this problem, 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 research was to evaluate the effect of chitosan and variations of sodium alginate as a polymer on the dissolution rate of cefixime solid dispersions using the co-grinding technique. The co-grinding process is carried out using a planetary ball mill which mixes the active material and carrier matrix simultaneously. This technique was chosen because it effectively changes the crystal phase to amorphous. The solid dispersion formulation of cefixime is made in three variations of chitosan formula, namely 200 mg, 250 mg and 300 mg. Sample characterization was carried out using XRD, FTIR, SEM tests, solubility testing using the UV-Vis spectrophotometric method, dissolution rate and flow properties using a flow tester and tap density tester. The results showed that formula 1 cefixime solid dispersion was the best formula because the degree of crystallinity was reduced to 22.46% and in FTIR analysis there were no new peaks appearing. Evaluation of cefixime solid dispersions showed changes in particle morphology. Apart from that, there was an increase in the percent transmittance in SIF of 98.586 ± 0.009 and an increase in the cefixime dissolution rate of 88.54%, an increase in flow rate of 7.53 grams/second, an angle of repose of 25.61° , a compressibility index of $15.60 \pm 0.77\%$, a Hausner ratio of 1.18 ± 0.91 . Based on these results, it was concluded that the co-grinding method using sodium alginate and a variation of 200 mg chitosan was effective in increasing the solubility and dissolution rate of cefixime.

Keywords: Cefixime, Chitosan, Sodium Alginate, Co-grinding, Solid Dispersion

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK	ii
ABSTRACK	iii
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR TABEL.....	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
DAFTAR SINGKATAN	x
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 cefixime	5
2.1.1 Sifat fisikokimia.....	6
2.2. Dispersi Padat.....	8
2.3 Teknik Pembuatan Dispersi Padat	10
2.3.1 Metode Peleburan atau Fusi(<i>Fusion Method</i>).....	10
2.3.2 Metode Pelarut(<i>Solvent Method</i>)	11
2.3.3 Metode Penguapan Pelarut	11
2.3.4 Metode Ekstrusi Leleh(<i>Melt Extrusion Method</i>)	12
2.3.5 Teknik liofilisasi.....	12
2.3.6 Metode Aglomerasi Leleh(<i>Melt Agglomeration Process</i>)	13
2.3.7 Penggunaan Surfaktan	14
2.3.8 <i>Electrospinning</i>	14
2.3.9 Fluida Superkritis(<i>Supercritical Fluid technology</i>)	15
2.3.10 <i>Kneading Method</i>	15
2.3.11 <i>Co-grinding</i>	15
2.3.12 <i>Electrospinning</i>	14
2.4 Kelarutan	16
2.5 Komponen Penyusun Dispersi Padat	18
2.5.1 Natrium Alginat	18
2.5.2 Kitosan	20
2.6 Karakteristik Dispersi Padat	22
2.6.1 Difraksi Sinar-X.....	22
2.6.2 Spektrofotometri Inframerah	24
2.6.3 <i>Scanning Electron Microscopy</i> (SEM)	25
2.6.4 Uji laju alir	26

2.6.5 Uji sudut diam.....	27
2.6.6 Uji Indeks Kompresibilitas dan Rasio Hausner	28
2.6.7 Uji Transmitan	30
2.7 Uji Disolusi.....	30
BAB III METODE PENELITIAN.....	32
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	33
3.2 Alat dan Bahan	33
3.2.1 Alat.....	33
3.2.2 Bahan	34
3.3 Preparasi Bahan.....	33
3.3.1 Preparasi Campuran manuala	33
3.3.2 Preparasi Dapar Kalium Fosfat pH 7,2	33
3.3.3 Preparasi Larutan SIF pH 6,8.....	33
3.3.4 Preparasi Larutan SGF pH 1,2.....	34
3.3.5 Analisis Cefixime Trihidrat.....	34
3.4 Formula	35
3.5 Pembuatan Dispersi Padat Kitosan dan Natrium Alginat Pembawa cefixime	37
3.6 Evaluasi dan Karakterisasi Dispersi Padat	37
3.6.1 Uji kelarutan.....	37
3.6.2 Karakterisasi X-Ray Diffraction (XRD).....	38
3.6.3 Fourier Transform Infrared (FTIR).....	38
3.6.4 Morfologi Dispersi Padat cefixime Scanning Electron Microscope.....	38
3.6.5 Uji Laju Alir dan Sudut Diam.....	38
3.6.6 Indeks Kompresibilitas dan Hausner Rasio	38
3.6.7 Uji Kelarutan.....	39
3.6.8 Uji Disolusi Dispersi Padat.....	40
3.7 Analisis Data	41
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	39
4.1 Preparasi Formula Dispersi Padat Cefixime	42
4.2 Analisis cefixime trihidrat	44
4.2.1 Penetapan Panjang Gelombang Maksimum	44
4.2.2 Penentuan Kurva Baku	Error! Bookmark not defined.
4.3 Analisis Karakterisasi Dispersi Padat cefixime.....	45
4.3.1 Uji X-Ray Diffraction (XRD).....	45
4.3.2 Analisis Pengukuran Spektra FTIR	48
4.3.3 Morfologi Dispersi Padat cefixime.....	54
4.3.1 Uji Waktu Alir	55
4.3.2 Uji Sudut Diam	56
4.3.3 Uji Kompresibilitas.....	57
4.4 Evaluasi Dispersi Padat cefixime	60
4.4.1 Uji Kelarutan.....	60
4.4.2 Uji Disolusi	61

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	68
5.1. Kesimpulan.....	68
5.2. Saran.....	68
DAFTAR PUSTAKA.....	69
LAMPIRAN.....	78

DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 1. Kriteria Kelarutan.....	17
Tabel 2. Sistem Klasifikasi Biofarmasetika.	17
Tabel 3. Hubungan antara laju alir dengan sifat alir serbuk(Setyono dan Purnawiranita, 2021).....	30
Tabel 4. Klasifikasi sudut diam dengan sifat alir serbuk (Shah <i>et al</i> ,2023).	28
Tabel 5. Hubungan indeks kompresibilitas dan rasio hausner dengan sifat alir (Annisa <i>et al.</i> ,2022).....	30
Tabel 6. Tipe <i>Apparatus</i> pada pengujian disolusi obat (Juveria <i>et al.</i> ,2018)	31
Tabel 7. Formula dispersi padat cefixime dengan polimer kitosan dan natrium alginat (Sholeh, 2019).....	35
Tabel 8. Hasil absorbansi, SD dan %CV kurva baku.....	42
Tabel 9. Perbedaan intensitas difraktogram XRD.....	45
Tabel 10. Bilangan gelombang dan gugus fungsi pada Spektra FTIR.....	49
Tabel 11. Hasil Waktu alir 10 gram Formula 1,Campuran manual,Cefixime murni	55
Tabel 12. Hasil uji sudut diam 10 gram dispersi padat,campuran manual dan cefixime murni	57
Tabel 13. Hasil uji persen kompresibilitas 10 gram dispersi padat,campuran manual dan cefixime murni	57
Tabel 14. Hasil uji Transmittan	60
Tabel 15. Tabel Disolusi formula 1 dispersi padat.....	63
Tabel 16. Tabel Disolusi campuran manual	64
Tabel 17. Tabel Disolusi cefixime murni	65

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur senyawa cefixime	7
Gambar 2. Struktur senyawa natrium alginat.....	19
Gambar 3. Struktur senyawa kitosan	21
Gambar 4. Prinsip dasar XRD.....	23
Gambar 5. Ilustrasi dispersi padat cefixime dengan kitosan dan natrium alginat. .	40
Gambar 6. Hasil analisa XRD cefixime, dispersi padat dan campuran manual .	45
Gambar 7. Hasil spektrum FTIR cefixime,kitosan dan natrium alginat	49
Gambar 8. Hasil spektrum FTIR formula 1,formula 2,formula3 dan campuran fisik.....	50
Gambar 9. Ilustrasi interaksi antara cefixime ,kitosan dan natrium alginat.....	52
Gambar 10. Hasil gambar SEM cefixime, campuran manual dan dispersi padat.	53
Gambar 11. Diagram hasil analisa laju disolusi	61

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

Lampiran 1. Skema Kerja Umum	80
Lampiran 2. Skema Kerja Formulasi Dispersi Padat cefixime	81
Lampiran 3. Bahan dan alat yang Digunakan	82
Lampiran 4. Perhitungan Derajat kristalitas.....	86
Lampiran 5. Grafik Kurva Baku	88
Lampiran 6. Alat Pengujian sifat alir	89
Lampiran 7. Hasil Olah Data SPSS uji sifat alir.	90
Lampiran 8. Hasil Olah Data SPSS Sudut diam	93
Lampiran 9. Hasil Olah Data SPSS Kompresibilitas	95
Lampiran 10. Hasil Olah Data SPSS Hausner.	97
Lampiran 11. Hasil Olah Data SPSS Uji Transmitan.....	99
Lampiran 12. Hasil Olah Data SPSS Uji Disolusi.	103
Lampiran 13. Alat dan Bahan Disolusi	110
Lampiran 14. Certificate of Analysis Cefixime	111
Lampiran 15. Certificate of Analysis Kitosan.....	112
Lampiran 16. Certificate of Analysis Natrium Alginat	113

DAFTAR SINGKATAN

ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
FTIR	: <i>Fourier Transform Infrared</i>
g	: <i>Gram</i>
IR	: <i>Infrared</i>
mg	: <i>Miligram</i>
mL	: <i>mililiter</i>
pH	: <i>Potential of Hidrogen</i>
PPM	: <i>Parts Per Million</i>
SEM	: <i>Scanning Electron Microscope</i>
SGF	: <i>Simulated Gastrointestinal Fluid</i>
SIF	: <i>Simulated Intestinal Fluid</i>
SPSS	: <i>Statistical Product and Service Solution</i>
Tg	: <i>Transition Temperature Glass</i>
XRD	: <i>X-ray Diffraction</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1. Latar Belakang

Cefixime termasuk dalam golongan sefalosporin generasi ketiga yang memiliki aktivitas spektrum luas, bekerja dengan cara menahan aktivitas enzim betalaktamase, memiliki spektrum antibakteri yang mirip dengan sefotaksim dan dapat dikonsumsi secara oral sehingga lebih mudah diberikan kepada pasien (Shahbaz, 2017). Kelarutan merupakan faktor fisikokimia penting yang mempengaruhi penyerapan dan efektivitas terapi obat (Tekade & Yadav, 2020). Oleh karena itu, diperlukan suatu metode yang dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi senyawa obat di dalam tubuh melalui proses perubahan struktur kristal obat menjadi bentuk amorf, salah satunya dengan sistem dispersi padat (Hermans *et al.*, 2022).

Obat dengan kelarutan rendah dalam tubuh maka hanya sedikit obat yang bisa diserap ke dalam aliran darah, sehingga mengurangi efektivitasnya (Nurhikmah *et al.*, 2016). Berbagai upaya telah dilakukan untuk meningkatkan kelarutan obat, termasuk metode seperti pembuatan dispersi padat, pengurangan ukuran partikel, nanosuspension, proses *supercritical fluid* (SCF), dan teknik kriogenik (Savjani *et al.*, 2012). Salah satu teknik sederhana namun menarik yang baru dikembangkan adalah dispersi padat. Teknik ini memungkinkan peningkatan kelarutan senyawa obat yang sulit larut dalam bentuk padat dengan cara mengombinasikan dua atau lebih komponen yang membentuk ikatan hidrogen. Akibatnya, kelarutan senyawa obat dapat meningkat secara signifikan (Sareen *et al.*, 2012).

Sistem dispersi padat merupakan produk solid yang terdiri dari paling sedikit dua komponen yang berbeda, yaitu matriks hidrofilik yang dapat berupa kristal atau amorf dan obat hidrofobik yang akan terdispersi secara molekuler pada partikel matriks, baik amorf ataupun kristal (Sankari & Al-Hariri, 2019). Pada Penelitian yang dilakukan oleh Saveen *et al* tahun 2012, Dispersi padat terbukti dapat meningkatkan Kecepatan melarut zat-zat yang sukar larut, peningkatan laju disolusi pada asam mefenamat . Mekanisme peningkatan kelarutan dispersi padat dengan cara meningkatkan sifat keterbasahan serta interaksi kimia antara gugus fungsi pada pembawa dengan molekul obat (Shirke *et al.*, 2015).

Salah satu metode pembuatan dispersi padat adalah melalui metode *co-grinding*. Teknik *co-grinding* merupakan teknik peningkatan kelarutan dan permeabilitas terhadap senyawa obat yang sukar larut air dengan mencampurkan berbagai polimer yang akan meningkatkan efek solubilisasi dan ketersediaan hayati karena modifikasi sifat padatan senyawa obat (Bhalani *et al.*, 2022). Penelitian yang dilakukan Hilaliyati *et al.* (2017) menunjukkan bahwa teknik *co-grinding* dalam pembuatan dispersi padat ketoprofen dengan polimer HPMC sebagai pembawa mampu meningkatkan laju disolusi dari ketoprofen. Jika dibandingkan dengan teknik pembuatan dispersi padat yang lain, teknik *co-grinding* merupakan cara yang sederhana dan ramah lingkungan karena tidak memerlukan pelarut organik (Mardiyanto *et al.*, 2023).

Dispersi padat meningkatkan kelarutan obat dengan mengurangi ukuran partikel, mengubah bentuk kristal menjadi amorf, meningkatkan pembasahan, serta mencegah rekristalisasi. Mekanismenya melibatkan peningkatan luas permukaan, difusi cairan lebih cepat, dan penggunaan polimer atau surfaktan untuk mempercepat disolusi,

sehingga meningkatkan kelarutan obat (Rahman & Budiman, 2023). Natrium alginat bersifat sebagai pembentuk matriks yang baik dalam sistem penghantaran obat, sedangkan kitosan memiliki sifat mukoadhesif yang mampu meningkatkan penyerapan dan bioavailabilitas obat dalam tubuh (Frent *et al.*, 2022; Ways *et al.*, 2018). Penelitian Nghiem *et al.* (2020) menjelaskan bahwa kombinasi polimer kitosan dan alginat cocok untuk digunakan sebagai sistem pembawa karena sifatnya yang tidak beracun, biokompatibel, larut baik di dalam air, dan dapat terurai secara alami.

Berdasarkan uraian di atas, maka perlu dilakukan penelitian pembuatan dan karakterisasi dispersi padat cefixime dengan natrium alginat dan kitosan sebagai pembawa dengan variasi jumlah natrium alginat menggunakan teknik *co-grinding*. Karakterisasi dan evaluasi yang dilakukan terhadap sampel dispersi padat antara lain Difraksi Sinar-X (XRD) untuk memberikan gambaran mengenai tingkat kristalinitas, Spektrofotometri Inframerah (FTIR) untuk mengetahui pola struktur molekuler, *Scanning Electron Microscopy* (SEM) untuk mengkaji morfologi kristal, serta uji disolusi untuk mengetahui profil pelepasan zat aktif.

1.1.Rumusan Masalah

1. Berapa jumlah kitosan untuk mampu menghasilkan formula dispersi padat cefixime yang terbaik?
2. Bagaimana morfologi partikel dispersi padat cefixime yang dihasilkan dengan teknik *co-grinding*?

3. Bagaimana hasil evaluasi formula terbaik dispersi padat terhadap pembentukan fase amorf partikel, interaksi kimia, pengaruhnya terhadap kelarutan, laju disolusi dan sifat alir dari dispersi padat cefixime?

1.2.Tujuan Penelitian

1. Mengetahui jumlah kitosan untuk mampu menghasilkan formula dispersi padat cefixime yang terbaik.
2. Mengetahui morfologi partikel dispersi padat cefixime yang dihasilkan dengan teknik *co-grinding*.
3. Mengetahui hasil evaluasi formula terbaik dispersi padat terhadap pembentukan fase amorf partikel, interaksi kimia, pengaruhnya terhadap kelarutan, laju disolusi dan sifat alir dari dispersi padat cefixime.

1.3.Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan mengenai sistem dispersi padat cefixime yang dipreparasi menggunakan kombinasi kitosan dan natrium alginat melalui teknik *co-grinding*, dengan fokus pada peningkatan kelarutan dan laju disolusi. Data yang dihasilkan tidak hanya diharapkan menjadi kontribusi penting bagi penelitian lanjutan, tetapi juga memiliki relevansi praktis dalam industri farmasi, khususnya dalam pengembangan formulasi obat dengan kelarutan rendah untuk meningkatkan efektivitas terapinya

DAFTAR PUSTAKA

- Abka-Khajouei, R., Tounsi, L., Shahabi, N., Patel, A. K., Abdelkafi, S., & Michaud, P. (2022). Structures, Properties and Applications of Alginates. *Marine Drugs*, **20**(6).
- Abuhassan, Q., Khadra, I., Pyper, K., Augustijns, P., Brouwers, J., & Halbert, G. W. (2022). Fasted Intestinal Solubility Limits and Distributions Applied to the Biopharmaceutics and Developability Classification Systems. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **170**(1), 160–169.
- Akula, P., & Lakshmi, P. K. (2018). Effect of pH on Weakly Acidic and Basic Model Drugs and Determination of Their ex vivo Transdermal Permeation Routes. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **54**(2), 1–8.
- Anugrah Umar. (2020). Pola Dan Sensitivitas Kuman Di Penderita Infeksi Saluran Kemih. *Indonesian Journal Of Clinical Pathology And Medical Laboratory*. Vol.12 No.3.Hal 110-113.
- Al-Japairai, K., Hamed Almurisi, S., Mahmood, S., Madheswaran, T., Chatterjee, B., Sri, P., Azra Binti Ahmad Mazlan, N., Al Hagbani, T., & Alheibshy, F. (2023). Strategies to Improve the Stability of Amorphous Solid Dispersions in View of the Hot Melt Extrusion (HME) Method. *International Journal of Pharmaceutics*, **647**, 123536.
- Alaneme, K. K., & Okotete, E. A. (2019). Recrystallization Mechanisms and Microstructure Development in Emerging Metallic Materials: a Review. *Journal of Science: Advanced Materials and Devices*, **4**(1), 19–33.
- Ali, A., Chiang, Y. W., & Santos, R. M. (2022). X-Ray Diffraction Techniques for Mineral Characterization: a Review for Engineers of the Fundamentals, Applications, and Research Directions. *Minerals*, **12**(2), 205.
- Ali, Z., & Bhaskar, S. B. (2016). Basic Statistical Tools in Research and Data Analysis. *Indian Journal of Anaesthesia*, **60**(9), 662–669.
- Alshehri, S. M., Park, J.-B., Alsulays, B. B., Tiwari, R. V, Almutairy, B., Alshetaili, A. S., Morott, J., Shah, S., Kulkarni, V., Majumdar, S., Martin, S. T., Mishra, S., Wang, L., & Repka, M. A. (2015). Mefenamic Acid Taste-Masked Oral Disintegrating Tablets with Enhanced Solubility via Molecular Interaction Produced by Hot Melt Extrusion Technology. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **27**, 18–27.

- Anderson, N. G. (2012). *Chapter 12 - Crystallization and Purification* (Second E. Anderson (ed.); pp. 329–364). Academic Press.
- Aprilliza, M. (2017). Characterization and Properties of Sodium Alginate from Brown Algae Used as an Ecofriendly Superabsorbent. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, **188(1)**, 12019.
- Azmi, S. N. H., Iqbal, B., Mamari, J. K. A., Hattali, K. A. A., & Hadhrami, W. N. A. (2014). *Method Development and Validation for The Determination of Cefixime in Pure and Commercial Dosage Forms by Spectrophotometry. International Journal of Chemical, Molecular, Nuclear Materials and Metallurgical Engineering*, 8, (6), 595-601.
- Bayu, A., Nandiyanto, D., Ragadhita, R., & Fiandini, M. (2023). Interpretation of Fourier Transform Infrared Spectra (FTIR): a Practical Approach in the Polymer/Plastic Thermal Decomposition. *Indonesian Journal of Science & Technology*. **8**, 113–126.
- Bhadra, S., Kumar, M., Jain, S., Agrawal, S., & Agrawal, G. P. (2004). Spherical Crystallization of Mefenamic Acid. *Pharmaceutical Technology*. **1(1)**.
- Bhalani, D. V, Nutan, B., Kumar, A., & Singh Chandel, A. K. (2022). Bioavailability Enhancement Techniques for Poorly Aqueous Soluble Drugs and Therapeutics. *Biomedicines*, **10(9)**.
- Bidkar, S., Kadam, D., Dama, G., & Bidkar, J. (2019). A Review : Factors Affecting Dissolution of BCS Class II Drug. *World Journal of Pharmaceutical Research*, **8(7)**, 669.
- Bikiaris, D. N. (2011). Solid Dispersions, Part I: Recent Evolutions and Future Opportunities in Manufacturing Methods for Dissolution Rate Enhancement of Poorly Water-Soluble Drugs. *Expert Opinion on Drug Delivery*, **8(11)**, 1501–1519.
- Boey, J. Y., Lee, C. K., & Tay, G. S. (2022). Factors Affecting Mechanical Properties of Reinforced Bioplastics: A Review. *Polymers*, **14(18)**.
- Bojorges, H., López-Rubio, A., Martínez-Abad, A., & Fabra, M. J. (2023). Overview of Alginate Extraction Processes: Impact on Alginate Molecular Structure and Techno-Functional Properties. *Trends in Food Science & Technology*, **140**, 104142.
- 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(1)**, 350–359.

- Budiman, A., Lailasari, E., Nurani, N. V., Yunita, E. N., Anastasya, G., Aulia, R. N., Lestari, I. N., Subra, L., & Aulifa, D. L. (2023). Ternary Solid Dispersions: A Review of the Preparation, Characterization, Mechanism of Drug Release, and Physical Stability. *Pharmaceutics*, **15(8)**, 2116.
- Chavan, R., & Kadam, K. (2016). Influence of Solid-State Chemistry in Drug Substances in Pharmaceutical Products : a Review. *International Journal of Chemical Studies*, **4(44)**, 102–105.
- Dhokchawle, B. V., Kamble, M. D., Tauro, S. J., & Bhandari, A. B. (2014). Synthesis, Spectral Studies, Hydrolysis Kinetics, and Pharmacodynamic Profile of Mefenamic Acid Prodrugs. *Der Pharma Chemica*, **6(3)**.
- Dome, K., Podgorbunskikh, E., Bychkov, A., & Lomovsky, O. (2020). Changes in the Crystallinity Degree of Starch Having Different Types of Crystal Structure After Mechanical Pretreatment. *Polymers*, **12(3)**, 1–12.
- Douglass, R., & Heckman, G. (2010). Drug-Related Taste Disturbance: a Contributing Factor in Geriatric Syndromes. *Canadian Family Physician*, **56(11)**, 1142–1147.
- Elieh-Ali-Komi, D., & Hamblin, M. R. (2016). Chitin and Chitosan: Production and Application of Versatile Biomedical Nanomaterials. *International Journal of Advanced Research*, **4(3)**, 411–427.
- Ellerbrock, R. H., & Gerke, H. H. (2021). FTIR Spectral Band Shifts Explained by OM–Cation Interactions. *Journal of Plant Nutrition and Soil Science*, **184(3)**, 388–397.
- Elvina, M., Butarbutar, T., Wathoni, N., & Wardhana, Y. W. (2020). Characterization Methods of Amorphous Form Stability in Solid Dispersion: a Review. *Indonesian Journal of Pharmaceutics*, **2(2)**, 55-68.
- Fadlelmoula, A., Pinho, D., Carvalho, V. H., Catarino, S. O., & Minas, G. (2022). Fourier Transform Infrared (FTIR) Spectroscopy to Analyse Human Blood Over the Last 20 Years: a Review Towards Lab-On-A-Chip Devices. *Micromachines*, **13(2)**.
- Farkouh, A., Hemetsberger, M., Noe, C. R., & Baumgärtel, C. (2022). Interpreting the Benefit and Risk Data in Between-Drug Comparisons: Illustration of the Challenges Using the Example of Mefenamic Acid versus Ibuprofen. *Pharmaceutics*, **14(10)**.
- Farzan, M., Qu, G., Strittmatter, K., Hilty, F. M., Schoelkopf, J., Huwyler, J., & Puchkov, M. (2020). Spontaneous In Situ Formation of Liposomes from Inert

- Porous Microparticles for Oral Drug Delivery. *Pharmaceutics*, **12(8)**, 1–17.
- Fatimah, S., Ragadhita, R., Fitria, D., Husaeni, A., Bayu, A., & Nandiyanto, D. (2022). How to Calculate Crystallite Size from X-Ray Diffraction (XRD) using Scherrer Method. *ASEAN Journal of Science and Engineering*, **2(1)**, 65–76.
- Fatoni, A., Hariani, P. L., & Lesbani, A. (2018). Synthesis and Characterization of Chitosan Linked by Methylene Bridge and Schiff Base of 4,4-Diaminodiphenyl Ether-Vanillin. *Indonesian Journal of Chemistry*, **18(1)**, 92-101.
- Fitriani, L., Ramadhani, S., & 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.
- Frent, O. D., Vicas, L. G., Duteanu, N., Morgovan, C. M., Jurca, T., Pallag, A., Muresan, M. E., Filip, S. M., Lucaciu, R.-L., & Marian, E. (2022). Sodium Alginate-Natural Microencapsulation Material of Polymeric Microparticles. *International Journal of Molecular Sciences*, **23(20)**.
- Ghosh, P. K., Sharma, H. K., & Boruah, N. (2018). Different Methods Used in Solid Dispersion. *IOSR Journal Of Pharmacy*, **8(7)**, 28–38.
- Gosar, A., Hussain, D. S., & Shaikh, D. T. (2019). Polymorphism and Polymorph Characterisation in Pharmaceuticals. *Journal of Biomedical and Pharmaceutical Research*, **8(5)**, 52–59.
- Gumustas, M., Sengel-Turk, C. T., Gumustas, A., Ozkan, S. A., & Uslu, B. (2017). *Chapter 5 - Effect of Polymer-Based Nanoparticles on the Assay of Antimicrobial Drug Delivery Systems* (A. M. B. T.-M. S. for C. D. Grumezescu Biosensing and Diagnostics (ed.); pp. 67–108). Elsevier.
- Gunatilake, S. K., Samaratunga, S. S., & Adekola, F. A. (2016). Effects of Binder on The Physico-Chemical Properties and the Quality of Paracetamol Tablets. *Der Pharma Chemica*, **8(4)**, 237–242.
- Gupta, D. K., Negi, R., Kala, S., Juyal, D., & Rawat, G. (2014). a Review on Solid Dispersion: a Modern Formulation Approach in Drug Delivery System. *Journal of Applied Pharmaceutical Research*, **2(4)**, 27–32.
- Gurunath, S., Pradeep Kumar, S., Basavaraj, N. K., & Patil, P. A. (2016). Amorphous Solid Dispersion Method for Improving Oral Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs. *Journal of Pharmacy Research*, **6(4)**, 476–480.
- Hallouard, F., Mehenni, L., Lahiani-Skiba, M., Anouar, Y., & Skiba, M. (2016). Solid Dispersions for Oral Administration: an Overview of the Methods for Their Preparation. *Current Pharmaceutical Design*, **22(32)**, 4942–4958.
- Hermans, A., Milsmann, J., Li, H., Jede, C., Moir, A., Hens, B., Morgado, J., Wu, T.,

- & Cohen, M. (2022). Challenges and Strategies for Solubility Measurements and Dissolution Method Development for Amorphous Solid Dispersion Formulations. *The AAPS Journal*, **25(1)**, 11.
- Hidayanti, F., & Harnovan, A. A. (2020). Application of Scanning Electron Microscopy : a Review. *International Journal of Applied Science and Engineering Review*, **1(6)**, 91–102.
- Hilaliyati, N., Ben, E. S., & Zaini, E. (2017). Enhanced Dissolution Rate of Ketoprofen by Co-grinding Technique with Hydroxypropyl Methylcellulose E6 polymer. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, **3(2)**, 193–201.
- Homayouni, A., Ehsani, M. R., Azizi, A., Yarmand, M. S., & Razavi, S. H. (2007). Effect of Lecithin and Calcium Chloride Solution on the Microencapsulation Process Yield of Calcium Alginate Beads. *Iranian Polymer Journal*, **16(9)**, 597–606.
- Iyer, J., Brunsteiner, M., Modhave, D., & Paudel, A. (2023). Role of Crystal Disorder and Mechanoactivation in Solid-State Stability of Pharmaceuticals. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **112(6)**, 1539–1565.
- Jiang, X.-M., Deng, S., Whangbo, M.-H., & Guo, G.-C. (2022). Material Research from the Viewpoint of Functional Motifs. *National Science Review*, **9(7)**.
- Juveria, T., Sarojini, S., & Sri, K. S. (2018). Dissolution : a Predictive Tool for Conventional and Novel Dosage Forms. *J Pharm Res*, **7(6)**, 113–119.
- Kato, M., Ito, H., Hasegawa, M., & Ishii, K. (2019). Soft Crystals: Flexible Response Systems with High Structural Order. *Chemistry – A European Journal*, **25(20)**, 5105–5112.
- Kemenkes RI. (2020). *Farmakope Indonesia Edisi VI*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Khadka, P., Ro, J., Kim, H., Kim, I., Kim, J. T., Kim, H., & Lee, J. (2014). Pharmaceutical Particle Technologies: an Approach to Improve Drug Solubility, Dissolution, and Bioavailability. *Asian Journal Of Pharmaceutical Sciences*, **9(6)**, 304–316.
- Khan, A., Iqbal, Z., Shah, Y., Ahmad, L., Ullah, Z., & Ullah, A. (2015). Enhancement of Dissolution Rate of Class II Drugs (Hydrochlorothiazide): a Comparative Study of the Two Novel Approaches; Solid Dispersion and Liquid-Solid Techniques. *Saudi Pharmaceutical Journal*, **23(6)**, 650–657.
- Khan, S. A., Khan, S. B., Khan, L. U., Farooq, A., Akhtar, K., & Asiri, A. M. (2018). Fourier Transform Infrared Spectroscopy: Fundamentals and Application in Functional Groups and Nanomaterials Characterization. *Handbook of Materials Characterization*, 317–344.

- Kumar, A., & Kumar, K. (2017). Solid Dispersion-Strategy to Enhance Solubility and Dissolution of Poorly Water Soluble Drugs. *Universal Journal of Pharmaceutical Research*, 2(5): 50–55.
- Kurmi, R., Mishra, D. K., & Jain, D. K. (2016). Solid Dispersion: a Novel Means of Solubility Enhancement. *J Crit Rev*, 3(1), 1–8.
- Kurniawan, E., Nugraha, F., & Kurniawan, H. (2022). Analysis of Hydroquinone Content in Whitening Cream by Spectrophotometry UV-Vis Method. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research (JSSCR)*, 4(3), 768–777.
- Kuzmanović, M., Božanić, D. K., Milivojević, D., Čulafić, D. M., Stanković, S., Ballesteros, C., & Gonzalez-Benito, J. (2017). Sodium-Alginate Biopolymer as a Template for the Synthesis of Nontoxic Red Emitting Mn²⁺-Doped CdS Nanoparticles. *RSC Advances*, 7(84), 53422–53432.
- Lachman, L., Lieberman, H. A., & Kanig, J. L. (1986). *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Latreche, M., & Willart, J. F. (2023). Analysis of the Dissolution Mechanism of Drugs into Polymers: The Case of the PVP/Sulindac System. *Pharmaceutics*, 15(5), 1505.
- Leggio, A., Bagalà, J., Belsito, E. L., Comandè, A., Greco, M., & Liguori, A. (2017). Formation of Amides: One-Pot Condensation of Carboxylic Acids and Amines Mediated by TiCl₄. *Chemistry Central Journal*, 11(1), 1–12.
- Li, T., Yin, Z., & Wu, G. (2021). Study on Heat Transfer Behavior and Thermal Breakage Characteristic of the Charge in Ball Mills. *Advances in Mechanical Engineering*, 13(3).
- Malkawi, R., Malkawi, W. I., Al-Mahmoud, Y., & Tawalbeh, J. (2022). Current Trends on Solid Dispersions: Past, Present, and Future. *Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*, 5916013.
- Mardiyanto, Untari, B., Mara, A., & Prasetyo, N. H. (2023). Formulation and Evaluation of Cefixime Dihydrate Solid Dispersion with Esther of Polyethylene Glycol-6000 and Stearic Acid Using a Co-grinding Technique. *Science and Technology Indonesia*, 8(2), 312–320.
- Marjoribanks, J., Ayeleke, R. O., Farquhar, C., & Proctor, M. (2015). Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs for Dysmenorrhoea. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7(1).
- Misture, S. T., & Snyder, R. L. (2001). *X-ray Diffraction* (K. H. J. Buschow, R. W. Cahn, M. C. Flemings, B. Ilschner, E. J. Kramer, S. Mahajan, & P. B. T.-E. of M. S. and T. Veyssièrè (eds.); pp. 9799–9808). Elsevier.

- Mogal, S. A., Gurjar, P. N., Yamgar, D. S., & Kamod, A. C. (2012). Solid Dispersion Technique for Improving Solubility of Some Poorly Soluble Drugs. *Der Pharmacia Lettre*, **4(5)**, 1574–1586.
- Mohammed, A., Rivers, A., Stuckey, D. C., & Ward, K. (2020). Alginate Extraction from *Sargassum* Seaweed in the Caribbean Region: Optimization Using Response Surface Methodology. *Carbohydrate Polymers*, **245**, 116419.
- Nghiem, D. T., Nguyen, T. C., Do, M. T., Nguyen, T. H., Tran, D. L., Hoang, T. D., Le, V. Q., Vu, Q. T., Nguyen, D. T., & Thai, H. (2020). Influence of The Preparation Method on Some Characteristics of Alginate/Chitosan/Lovastatin Composites. *Advances in Polymer Technology*, **1(1)**.
- Nikghalb, L. A., Singh, G., Singh, G., & Kahkeshan, K. F. (2012). Solid Dispersion: Methods and Polymers to Increase the Solubility of Poorly Soluble Drugs. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, **2(10)**, 170–175.
- Novakovic, D., Isomäki, A., Pleunis, B., Fraser-Miller, S. J., Peltonen, L., Laaksonen, T., & Strachan, C. J. (2018). Understanding Dissolution and Crystallization with Imaging: a Surface Point of View. *Molecular Pharmaceutics*, **15(11)**, 5361–5373.
- Nugrahani, I., & Parwati, R. D. (2021). Challenges and Progress in Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Co-Crystal Development. *Molecules*, **26(14)**.
- Nurhikmah, W., Sumirtapura, Y. C., & Pamudji, J. S. (2016). Dissolution Profile of Mefenamic Acid Solid Dosage Forms in Two Compendial and Biorelevant (FaSSiF) Media. *Scientia Pharmaceutica*, **84(1)**, 181–190.
- Omar, S. M., Ibrahim, F., & Ismail, A. (2020). Formulation and Evaluation of Cyclodextrin-Based Nanosponges of Griseofulvin as Pediatric Oral Liquid Dosage Form for Enhancing Bioavailability and Masking Bitter Taste. *Saudi Pharmaceutical Journal*, **28(3)**, 349–361.
- Pahlevi, M. R., Sopyan, I., & Gozali, D. (2023). Technique Development in Improving the Solubility of Poorly Water Soluble Drugs (BCS II and IV): a Review Study. *Galenika Journal of Pharmacy*, **9(2)**, 147–164.
- Pasanda, O. S., & Azis, A. (2018). The Extraction of Brown Algae (*Sargassum* sp) Through Calcium Path to Produce Sodium Alginate. *Jurnal Bahan Alam Terbarukan*, **7(1)**, 64–69.
- Pellis, A., Guebitz, G. M., & Nyanhongo, G. S. (2022). Chitosan: Sources, Processing and Modification Techniques. *Gels*, **8(7)**.
- Pirhayati, F. H., Shayanfar, A., Rahimpour, E., Barzegar-Jalali, M., Martinez, F., & Jouyban, A. (2017). Solubility of Sildenafil Citrate in Polyethylene Glycol 400+ Water Mixtures at Various Temperatures. *Journal of Molecular Liquids*,

240, 268–272.

- Pramasari, D. A., Haditjaroko, L., Sunarti, T. C., Hermiati, E., & Syamsu, K. (2017). The Effectiveness of Physical and Alkali Hydrothermal Pretreatment in Improving Enzyme Susceptibility of Sweet *Sorghum Bagasse*. *Jurnal Bahan Alam Terbarukan*, **6(2)**, 117–131.
- Prasad, E., Robertson, J., & Halbert, G. W. (2022). Mefenamic Acid Solid Dispersions: Impact of Formulation Composition on Processing Parameters, Product Properties and Performance. *International Journal of Pharmaceutics*, **6(16)**, 121505.
- Prasetya, A. D., Rifai, M., Mujamilah, & Miyamoto, H. (2020). X-Ray Diffraction (XRD) Profile Analysis of Pure ECAP-Annealing Nickel Samples. *Journal of Physics: Conference Series*, **1436(1)**, 012113.
- Puspaningtyas, A. R. (2017). Drug Development of Mefenamic Acid Derivatives as Analgesic by Molecular Approach. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, **9(2)**, 123–130.
- Putranti, W., Widiyastuti, L., & Ulfani, F. (2019). Enhancing the Dissolution Rate of Mefenamic Acid with Solid Dispersion System Using Avicel PH-101. *Pharmaciana*, **9(1)**, 119-128.
- Putri, A., Mustofa, S., & Susantiningsih, T. (2014). The Influence of Giving 95 % Ethanolic Extract of Long Pepper to the Thickness Artery Coronaria Wall of The Male White Rats from Sprague Dawley Strain. *Jurnal Kedokteran*, **1(1)**, 1–8.
- Rahman, V. R., & Budiman, A. (2023). Article Review: Improving the Permeability of BCS Class II, III, and IV Drugs Using the Co-Amorph Method. *Journal of Pharmaceutical and Sciences*, **6(1)**, 307–314.
- Rawat, N., Junkar, I., Iglič, A., Kralj-Iglič, V., Kulkarni-Sambhare, M., Gongadze, E., & Benčina, M. (2023). Chapter Two - Interaction of Cells with Different Types of TiO₂ Nanostructured Surfaces. In A. Iglič, M. Rappolt, & P. B. T.-A. in B. and L. S.-A. Losada Perez (Eds.), *Advances in Biomembranes and Lipid Self-Assembly*, **37(1)**, 29 – 59.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., Owen, S. C., & Association, A. P. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Pharmaceutical Press.
- Samba siva Rao, K. R. S., Nagabhushanam, M. V., & Chowdary, K. P. R. (2011). in Vitro Dissolution Studies on Solid Dispersions of Mefenamic Acid. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **73(2)**, 243–247.
- Samineni, R., Chimakurthy, J., & Konidala, S. (2022). Emerging Role of Biopharmaceutical Classification and Biopharmaceutical Drug Disposition

- System in Dosage Form Development: A Systematic Review. *Turkish Journal*
- Savjani, K. T., Gajjar, A. K., & Savjani, J. K. (2012). Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. *International Scholarly Research Notices*, **1**(1).
- Serra, C. H. dos R., Chang, K. H., Dezani, T. M., Porta, V., & Storpirtis, S. (2015). Dissolution Efficiency and Bioequivalence Study Using Urine Data from Healthy Volunteers: a Comparison Between Two Tablet Formulations of Cephalexin. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **51**, 383–392.
- Sharma, A., & Gogate, P. R. (2020). Improvements in Crystallization of Mefenamic Acid Using Ultrasonic Bath Operating at Two Frequencies. *Chemical Engineering and Processing - Process Intensification*, **147**(1), 107768.
- Shirke, S. H., Shewale, S. B., Kulkarni, A. S., & Aloorkar, N. H. (2015). SolidDispersion : A Novel Approach for Poorly Water Soluble Drugs. *Innovare Academic Sciences*, **7**(4), 2–9.
- Shrestha, S., Sudheer, P., Sogali, B. S., & Soans, D. (2017). A Review: Solid Dispersion, a Technique of Solubility Enhancement. *Journal of Pharmaceutical Research*, **16**(1), 25-31.
- Valentovic, M. (2007). *Mefenamic Acid* (S. J. Enna & R. Bylund (eds.); pp. 1–5). Elsevier.
- Vemula, V. R., Lagishetty, V., & Lingala, S. (2010). Solubility Enhancement Techniques. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, **5**(1), 41–51.
- Wautier, J. L., & Wautier, M. P. (2023). Pro-and Anti-Inflammatory Prostaglandins and Cytokines in Humans: A Mini Review. *International Journal Of Molecular Sciences*, **24**(11), 9647.
- Ways, T. M., Lau, W. M., & Khutoryanskiy, V. V. (2018). Chitosan and Its Derivatives for Application in Mucoadhesive Drug Delivery Systems. *Polymers*, **10**(3).
- Yadav, B., & Tanwar, Y. S. (2015). Applications of Solid Dispersions. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, **7**(2), 965–978.
- Wicaksono, Y., Nugraha, A. S., Irawan, E. D., Nada, N., & Nurhansyah, S. D. (2023). A New Multi-Component Solid of Atorvastatin Calcium with a Dipicolinic Acid Coformer for Improving the Water Solubility. *International Journal of Technology*, **14**(3), 618–627.
- Zhang, C., Xu, T., Zhang, D., He, W., Wang, S., & Jiang, T. (2018). Disulfiram Thermosensitive In-Situ Gel Based on Solid Dispersion for Cataract. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **13**(6), 527–535.