

**OPTIMASI DAN KARAKTERISASI DISPERSI PADAT
OFLOKSASIN DENGAN VARIASI JUMLAH OFLOKSASIN
DAN NATRIUM ALGINAT MENGGUNAKAN METODE
DESAIN FAKTORIAL**

SKRIPSI

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



Oleh :

THOMAS BILLY CRISTOPER FERNANDO

08061282126038

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

2025

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : Optimasi dan Karakterisasi Dispersi Padat Ofloksasin dengan Variasi Jumlah Ofloksasin dan Natrium Alginat Menggunakan Metode Desain Faktorial

Nama Mahasiswa : Thomas Billy Cristoper Fernando

NIM : 08061282126038

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 **10 Maret 2025** serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui dengan saran yang diberikan.

Indralaya, 11 Maret 2025

Pembimbing:

1. Dr. rer.nat. Mardiyanto, M.Si.
NIP.197103101998021002
2. Apt. Najma Annuria Fithri, M.Sc., Ph.D.
NIP. 198803252015042002

(.....
Mardiyanto.....)

(.....
Najma Annuria Fithri.....)

Pembahas:

1. Apt. Dina Permata Wijaya, M.Si.
NIP. 199201182019032023
2. Dr. Nirwan Syarif, M.Si.
NIP. 197010011999031003

(.....
Dina Permata Wijaya.....)

(.....
Nirwan Syarif.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi

Fakultas MIPA UNSRI



Dr. Miksusanti, M.Si.
NIP.196807231994032003

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : Optimasi dan Karakterisasi Dispersi Padat Ofloksasin dengan Variasi Jumlah Ofloksasin dan Natrium Alginat Menggunakan Metode Desain Faktorial

Nama Mahasiswa : Thomas Billy Cristoper Fernando

NIM : 08061282126038

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 18 Maret 2025 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui dengan masukan panitia sidang skripsi.

Indralaya, 19 Maret 2025

Pembimbing:

1. Dr. rer.nat. Mardiyanto, M.Si.
NIP.197103101998021002
2. Apt. Najma Annuria Fithri, M.Sc., Ph.D.
NIP. 198803252015042002

(.....
Mardiyanto.....)

(.....
Najma Annuria Fithri.....)

Pembahas:

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

(.....
Dina Permata Wijaya.....)

(.....
Miksusanti.....)

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 : Thomas Billy Cristoper Fernando
NIM : 08061282126038
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 baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Indralaya, Maret 2025
Penulis,



Thomas Billy Cristoper Fernando
NIM. 08061282126038

HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIK

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

Nama Mahasiswa : Thomas Billy Cristoper Fernando
NIM : 08061282126038
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-freeright*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

“Optimasi dan Karakterisasi Dispersi Padat Ofloksasin dengan Variasi Ofloksasin dan Natrium Alginat Menggunakan Metode Desain Faktorial”

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/memformatkan, 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.

Indralaya, Maret 2025

Penulis,



Thomas Billy Cristoper Fernando
NIM. 08061282126038

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

*Namo Sanghyang Adi Buddhāya
Namo Tassa Bhagavato Arahato Sammā-Sambuddhassa
Namo Sabbe Bodhisattvāya Mahasattvāya*

南无阿弥陀佛

“Pikiran sangat sulit untuk dilihat, amat lembut dan halus, pikiran bergerak sesuka hatinya. Orang bijaksana selalu menjaga pikirannya, seseorang yang menjaga pikirannya akan berbahagia.”
(*Dhammapada, Citta Vaga 36*)

“You’ll worry less about what people think about you when you realize how seldom they do.”
-David Foster Wallace

“Maturity is what happens when one learns to only give a f*ck about what’s truly f*ckworthy.”
-Mark Manson

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

Motto:

Finish what you started !

Semper ad meliora

Sabbe Sattā Bhavantu Sukhitattā

KATA PENGANTAR

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

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

1. Tuhan Yang Maha Esa yang selalu memberikan kelancaran dan kemudahan kepada saya dalam menyelesaikan studi ini.
2. Kedua orang tua dan saudara saya yang selalu memberikan doa dan segala dukungan terbaik sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian ini sampai selesai.
3. Bapak Prof. Dr. Ir. H. Anis Saggaf, MSCE., selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Hermansyah, S.Si., M.Si., Ph.D. 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. Mardiyanto, M.Si., Apt. dan Ibu Apt. Najma Annuria Fithri, M.Si., Ph.D. selaku dosen pembimbing pertama dan kedua yang selalu ada untuk membimbing, memberikan semangat, doa, dan berbagai masukan dalam menyelesaikan penelitian ini.
5. Ibu Dina Permata Wijaya, M.Si. dan Bapak Dr. Nirwan Syarif, M.Si. selaku dosen pembahas atas ilmu, saran, dan masukan yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi.

6. Kepada semua dosen-dosen Jurusan Farmasi, Ibu Prof. Dr. Miksusanti, M.Si. Bapak Dr. rer. nat. Apt. Mardiyanto, M.Si. ; Ibu Indah Sholihah, M.Sc., Apt.; Ibu Fitriya, M.Si., Apt.; Ibu Herlina, M.Kes., Apt.; Ibu Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt.; Ibu Fitriya, M.Si., Apt.; Bapak Shaum Shiyani, M.Sc., Apt.; Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si.; Ibu Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt.; Bapak Adik Ahmadi, S.Farm., M.Si., Apt.; Ibu Vitri Agustriarini, M.Farm., Apt.; Ibu Rennie Puspa Novita, M. Farm.klin., Apt.; Ibu Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt.; Ibu Annisa Amriani, S. M. Farm, Apt.; Ibu Viva Starlista, M.Sc., Apt. dan Ibu Sternatami Liberitera, M. Farm, Apt. yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan dalam studi selama perkuliahan.
7. Seluruh staf (Kak Ria, Kak Adi, dan Kak Erwin) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Erwin, Kak Fit, Kak Isti, Kak Fitri, dan Kak Budi FKIP) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan sehingga penulis bisa menyelesaikan studi.
8. Cowok-cowok “Abhipraya” yakni Abi Akbar Azensky, Davin Wirayan, Dian Arifando Rusyandi, Rifki Yandri, Kevin Raynaldi, Muhammad Aulia Rahman, Muhammad Danil, Muhmmad Faiz Muzzaki, Muhammad Fakhri, Noven Rivaldi, Sheva Kurniadinata, dan Wijdan Fathurrahman yang telah menemani dan memberi dukungan selama jalannya perkuliahan.
9. Rou Xuan yang telah menemani, mendukung, memberi semangat serta mendengarkan keluh kesah ketika ada masalah selama masa perkuliahan. Terimakasih telah mengajarkan tentang kesabaran, keikhlasan, dan makna dari proses pendewasaan.
10. Teman-teman “YXG VALO” sekaligus teman SMA yakni Brian Kheng, Daniel Kurniawan, Delvichio, Jansen Prayoga, dan Surya Pratama Tanzil yang telah memberi dukungan dan semangat, meskipun terkadang ajakan bermain dari kalian sering kali menggoda pada saat yang tidak tepat.
11. Lucyana Natasya yang telah menjadi partner selama penelitian, mulai dari kesulitan dalam mencari refrensi yang relevan hingga penelitian yang tak selalu berjalan sesuai harapan. Terima kasih atas dukungan dan kerja samanya.

12. Rekan “Dispersi padat”, yakni Davin Wirayan, Lucyana Natasya, Muhammad Fakhri Dwi Satrio, dan Sheva Kurniadinata yang selalu berbagi ilmu dan informasi selama jalannya penelitian.
13. Kevin Raynaldi dan Mellyani Angelica Susanti yang telah menemani dan memberi dukungan sepanjang perkuliahan, penelitian hingga sidang skripsi. Semoga pertemanan ini akan tetap terjaga.
14. Tim angkatku, yakni Aulia Ramdhanti, Destri Nareta Fitri, Sarah Yasmin Aulia dan Wijdan Fathurrahman yang telah menemani selama proses revisian, seminar hasil hingga sidang. Terimakasih atas kebersamaannya.
15. Kakak dan adik asuhku, Kak Sazkia dah Mei yang telah menemani dan memberi dukungan serta semangat selama masa perkulihan hingga penelitian skripsi.
16. Teman seperjuangan Farmasi angkatan 2021 yang telah bersama-sama menghadapi perkuliahan, praktikum, hingga penelitian skripsi yang cukup menguras tenaga dan pikiran. Terima kasih atas kebersamaan dan dukungan yang selalu ada di setiap langkah. Semoga setiap ilmu dan pengalaman yang kita dapat menjadi bekal berharga di masa depan.
17. Seluruh pihak yang belum bisa disebutkan satu per satu yang juga telah banyak membantu serta memberikan semangat kepada penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai.

Indralaya, Maret 2025

Penulis,



Thomas Billy Cristoper Fernando
NIM. 08061282126038

**Optimasi dan Karakterisasi Dispersi Padat Ofloksasin dengan Variasi
Jumlah Ofloksasin dan Natrium Alginat Menggunakan Metode Desain
Faktorial**

Thomas Billy Cristoper Fernando

08061282126038

ABSTRAK

Ofloksasin termasuk ke dalam *biopharmaceutical classification system* (BCS) kelas II dengan kelarutan rendah, yang mengakibatkan bioavailabilitas obat menjadi terbatas. Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan kelarutan ofloksasin dengan memformulasikannya dalam sistem dispersi padat dengan natrium alginat dan kitosan yang digunakan sebagai matriks polimer. Pengembangan formula optimum dispersi padat dilakukan dengan piranti lunak Design Expert[®] menggunakan metode desain faktorial 2², dengan ofloksasin dan natrium alginat sebagai faktornya. Dispersi padat ofloksasin dibuat dengan metode *co-grinding*. Formula optimum ditentukan berdasarkan nilai *desirability* tertinggi dengan hasil karakterisasi terbaik yang meliputi %disolusi, laju alir, sudut diam, indeks kompresibilitas, dan rasio Hausner. Hasil optimasi menunjukkan jumlah optimum ofloksasin dan natrium alginat masing-masing sebesar 50 mg dan 150 mg yang ditandai dengan adanya penurunan derajat kristalinitas pada hasil XRD menjadi 20,45%, kemudian pada hasil SEM menunjukkan adanya perubahan struktur morfologi kristal ofloksasin menjadi bentuk amorf. Kelarutan dan laju disolusi juga meningkat signifikan menjadi 87,89%. Hasil FTIR menunjukkan tidak adanya ikatan kimia antara ofloksasin dengan matriks polimer. Berdasarkan hasil pengujian yang didapat, formula optimum dispersi padat ofloksasin dikatakan telah memiliki karakteristik yang baik dan terbukti mampu meningkatkan kelarutan dari ofloksasin.

Kata kunci: *co-grinding*, kitosan, natrium alginat, ofloksasin, optimasi

**Optimization And Characterization Of Ofloxacin Solid Dispersion With
Varying Amounts Of Ofloxacin And Sodium Alginate Using Factorial Design
Method**

Thomas Billy Cristoper Fernando

08061282126038

ABSTRACT

Ofloxacin belongs to biopharmaceutical classification system (BCS) class II with low solubility, which results in limited bioavailability of the drug. This study aims to increase the solubility of ofloxacin by formulating it in a solid dispersion system with sodium alginate and chitosan used as polymer matrix. Development of the optimum formula of solid dispersion was carried out with Design Expert® software using 2² factorial design method, with ofloxacin and sodium alginate as factors. Ofloxacin solid dispersion was prepared by co-grinding method. The optimum formula was determined based on the highest desirability value with the best characterization results including %dissolution, flow rate, angle of repose, compressibility index, and Hausner ratio. The optimization results showed the optimum amount of ofloxacin and sodium alginate of 50 mg and 150 mg, respectively, which was marked by a decrease in the degree of crystallinity in the XRD results to 20.45%, then in the SEM results showed a change in the morphological structure of ofloxacin crystals to an amorphous form. The solubility and dissolution rate also increased significantly to 87.89%. FTIR results showed no chemical bond between ofloxacin and the polymer matrix. Based on the results obtained, we can conclude that the solid dispersion of ofloxacin indicates good characterization and was proven to increase the solubility of ofloxacin.

Keywords: chitosan, co-grinding, ofloxacin, optimization, sodium alginate

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 AKADEMIK.....	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
ABSTRAK	x
<i>ABSTRACT</i>	xi
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR TABEL.....	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xix
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 Ofloksasin.....	5
2.1.1 Sifat Fisikokimia	5
2.1.2 Indikasi dan Kontraindikasi.....	6
2.1.3 Mekanisme Kerja.....	7
2.1.4 Farmakokinetika Ofloksasin.....	7
2.1.5 Farmakodinamika Ofloksasin.....	8
2.1.6 <i>Biopharmaceutical Classification System</i> Ofloksasin.....	9
2.2 Kelarutan	10
2.3 Sistem Dispersi Padat	12
2.4 Metode Dispersi Padat.....	14
2.4.1 Metode Peleburan.....	14
2.4.2 Metode Penguapan Pelarut	14
2.4.3 Metode Peleburan Pelarut.....	15
2.4.4 Metode Ekstrusi Lelehan Panas.....	15
2.4.5 <i>Kneading Method</i>	16
2.4.6 Metode Aglomerasi Leleh	17
2.4.7 Teknik Liofilisasi	17
2.4.8 Metode <i>Co-grinding</i>	18
2.5 Polimer Penyusun Dispersi Padat Ofloksasin	19
2.5.1 Kitosan.....	19
2.5.2 Natrium Alginat	21
2.6 Karakterisasi Dispersi Padat.....	23
2.6.1 <i>X-Ray Diffraction (XRD)</i>	23
2.6.2 <i>Fourier Transform Infrared (FTIR)</i>	24

2.6.3	<i>Scanning Electron Microscopy (SEM)</i>	25
2.7	Uji Disolusi.....	27
2.8	Uji Laju Alir	31
2.9	Uji Sudut Diam.....	33
2.10	Uji Indeks Kompresibilitas dan Rasio Hausner.....	34
2.11	<i>Design of Experiment (DoE)</i>	35
2.11.1	<i>Factorial Design</i>	36
BAB III METODE PENELITIAN.....		38
3.1	Waktu dan Tempat Penelitian	38
3.2	Alat dan Bahan	38
3.2.1	Alat	38
3.2.2	Bahan.....	38
3.3	Rancangan Formula.....	39
3.4	Preparasi Bahan.....	40
3.4.1	Pembuatan Medium Disolusi 0,1 N HCl.....	40
3.4.2	Analisis Ofloksasin.....	40
3.5	Pembuatan Dispersi Padat Ofloksasin/Alginat/Kitosan	41
3.6	Uji Disolusi.....	41
3.7	Uji Sifat Alir	42
3.7.1	Uji Laju Alir	42
3.7.2	Uji Sudut Diam.....	42
3.7.3	Uji Kompresibilitas dan Rasio Hausner	43
3.8	Penentuan Formula Optimum.....	44
3.9	Karakterisasi Formula Optimum Dispersi Padat	44
3.9.1	Pengujian Sifat Alir	44
3.9.2	<i>X-Ray Diffraction (XRD)</i>	45
3.9.3	<i>Fourier Transform Infrared (FTIR)</i>	45
3.9.4	<i>Scanning Electron Microscopy (SEM)</i>	46
3.9.5	Uji Persen Transmittan	46
3.9.6	Uji Disolusi.....	46
3.10	Analisis Data	47
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....		48
4.1	Preparasi Formula Dispersi Padat Ofloksasin	48
4.2	Analisis Ofloksasin.....	50
4.2.1	Penetapan Panjang Gelombang Maksimum	50
4.2.2	Penentuan Kurva Baku	51
4.3	Analisis Karakterisasi Dispersi Padat Ofloksasin	52
4.3.1	Hasil Uji Disolusi	52
4.3.2	Hasil Uji Laju Alir	63
4.3.3	Hasil Uji Sudut Diam	68
4.3.4	Hasil Uji Indeks Kompresibilitas	73
4.3.5	Hasil Uji Rasio Hausner	79
4.4	Penentuan Formula Optimum.....	85
4.5	Karakterisasi Formula Optimum	86
4.5.1	Hasil Pengujian Sifat Alir.....	87
4.5.2	Hasil Pengujian XRD	92

4.5.3 Hasil Pengujian FTIR.....	96
4.5.4 Hasil Pengujian SEM	100
4.5.5 Hasil Pengujian Persen Transmitan.....	102
4.5.6 Hasil Pengujian Disolusi	106
BAB V PENUTUP.....	114
5.1 Kesimpulan.....	114
5.2 Saran.....	114
DAFTAR PUSTAKA	116
LAMPIRAN.....	125
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	171

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur senyawa ofloksasin	5
Gambar 2. Ilustrasi obat larut dan diabsorpsi	11
Gambar 3. Prinsip kerja <i>co-grinding</i>	18
Gambar 4. Struktur senyawa kitosan	19
Gambar 5. Struktur senyawa natrium alginat	21
Gambar 6. Prinsip kerja difraksi sinar-X	23
Gambar 7. Tipe aparatus disolusi.....	28
Gambar 8. Pengukuran sudut diam.....	34
Gambar 9. Dispersi padat ofloksasin	48
Gambar 10. Ilustrasi dispersi padat ofloksasin dengan polimer	49
Gambar 11. Spektrum UV-Vis ofloksasin	51
Gambar 12. Kurva kalibrasi ofloksasin	52
Gambar 13. Grafik perbandingan rata-rata persen pelepasan.....	53
Gambar 14. Mekanisme <i>swelling</i> pada dispersi padat ofloksasin	55
Gambar 15. Gugus kitosan yang berubah dalam suasana asam	56
Gambar 16. Gel padat yang dibentuk oleh natrium alginat yang berlebih	57
Gambar 17. (a) Kurva <i>predicted vs actual</i> , (b) Kurva normal plot % disolusi....	59
Gambar 18. (a) Kurva interaksi, (b) Grafik 3D <i>surface</i> persen disolusi.....	60
Gambar 19. Grafik hasil pengujian laju alir	63
Gambar 20. (a) Kurva <i>predicted vs actual</i> , (b) Kurva normal plot laju alir	65
Gambar 21. (a) Kurva <i>interaction</i> , (b) Grafik 3D <i>surface</i> laju alir	65
Gambar 22. Ilustrasi ofloksasin yang tersebar pada polimer sehingga penggumpalan dapat dicegah.....	67
Gambar 23. Grafik hasil uji sudut diam.....	68
Gambar 24. (a) Kurva <i>predicted vs actual</i> , (b) Kurva normal plot sudut diam... 70	70
Gambar 25. (a) Kurva <i>interaction</i> , (b) Grafik 3D <i>surface</i> sudut diam	70
Gambar 26. Grafik perubahan volume pemampatan	73
Gambar 27. Penggunaan natrium alginat yang terlalu tinggi memperburuk indeks kompresibilitas	74
Gambar 28. (a) Kurva <i>predicted vs actual</i> , (b) Kurva normal plot indeks kompresibilitas.....	76
Gambar 29. (a) Kurva <i>interaction</i> , (b) Grafik 3D <i>surface</i> indeks kompresibilitas.....	76
Gambar 30. Penggunaan ofloksasin yang terlalu tinggi memperburuk indeks kompresibilitas.....	78
Gambar 31. Grafik hasil uji rasio Hausner	79
Gambar 32. (a) Kurva <i>predicted vs actual</i> , (b) Kurva normal plot rasio Hausner	82
Gambar 33. (a) Kurva <i>interaction</i> , (b) Grafik 3D <i>surface</i> rasio Hausner.....	82
Gambar 34. Perbandingan laju alir formula 3, campuran fisik dan ofloksasin murni	87

Gambar 35. Perbandingan sudut diam formula 3, campuran fisik dan ofloksasin murni	88
Gambar 36. Perbandingan sifat alir partikel ofloksasin murni, campuran fisik, dan dispersi padat.....	89
Gambar 37. Grafik perbandingan volume pemampatan formula optimum.....	90
Gambar 38. Perbandingan rasio Hausner formula 3, campuran fisik dan ofloksasin murni	91
Gambar 39. Difraktogram XRD ofloksasin pembanding	93
Gambar 40. Difraktogram XRD ofloksasin murni, campuran fisik dan formula optimum.....	94
Gambar 41. Hasil spektrum FTIR	96
Gambar 42. Ilustrasi ikatan antara ofloksasin, natrium alginat, dan kitosan	99
Gambar 43. Perbandingan SEM (a) ofloksasin murni (b) campuran fisik (c) dispersi padat dengan perbesaran 5000x	100
Gambar 44. Hasil uji persen transmitan dalam medium akuades, SIF, SGF	103
Gambar 46. Kurva kalibrasi ofloksasin	107
Gambar 45. Grafik rata-rata persen disolusi.....	107
Gambar 47. Mekanisme pelepasan Korsmeyer-Peppas <i>anomalous transport</i> pada dispersi padat ofloksasin	109
Gambar 48. Mekanisme pelepasan Korsmeyer-Peppas jenis difusi Fickian pada ofloksasin murni.....	110
Gambar 49. Mekanisme pelepasan Hixson-Crowell pada campuran fisik.....	111
Gambar 50. Mekanisme laju pelepasan orde 0	113

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Sistem klasifikasi biofarmasetika (BCS).....	9
Tabel 2. Kriteria tingkat kelarutan.....	11
Tabel 3. Rentang panjang gelombang (cm^{-1}) dari berbagai gugus fungsi.....	25
Tabel 4. Perbedaan SEM dan TEM.....	26
Tabel 5. Perbedaan tiap aparatus disolusi.....	29
Tabel 6. Perbedaan mekanisme pelepasan Higuchi, Korsmeyer-Peppas, dan Hixson-Crowell.....	30
Tabel 7. Hubungan laju dan sifat alir serbuk.....	32
Tabel 8. Hubungan sudut diam dan sifat aliran serbuk.....	33
Tabel 9. Hubungan indeks kompresibilitas dan rasio Hausner terhadap sifat alir serbuk.....	35
Tabel 10. Pengembangan formula dengan desain faktorial.....	39
Tabel 11. Formula dispersi padat ofloksasin/natrium alginat/kitosan.....	39
Tabel 12. Analisis respons % disolusi dengan optimasi desain faktorial.....	58
Tabel 13. Analisis model menggunakan ANOVA pada hasil % disolusi.....	61
Tabel 14. Analisis respon laju alir dengan optimasi desain faktorial.....	64
Tabel 15. Analisis model menggunakan ANOVA pada hasil laju alir.....	66
Tabel 16. Analisis respons sudut diam dengan optimasi desain faktorial.....	69
Tabel 17. Analisis model menggunakan ANOVA pada hasil sudut diam.....	71
Tabel 18. Perbandingan jumlah bahan pada uji sifat alir.....	73
Tabel 19. Analisis respons indeks kompresibilitas dengan optimasi desain faktorial.....	75
Tabel 20. Analisis model menggunakan ANOVA pada hasil indeks kompresibilitas.....	77
Tabel 21. Analisis respons rasio Hausner dengan optimasi desain faktorial.....	81
Tabel 22. Analisis model menggunakan ANOVA pada hasil rasio Hausner.....	83
Tabel 23. Hasil uji pada tiap respon.....	85
Tabel 24. Perbandingan intensitas kristal sampel pada sudut puncak difraksi.....	95
Tabel 25. Perbandingan panjang gelombang gugus fungsi.....	98
Tabel 26. Model pelepasan obat pada tiap formula.....	108
Tabel 27. Kinetika laju pelepasan obat pada tiap formula.....	112

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum	125
Lampiran 2. Skema Kerja Pembuatan Formula Dispersi Padat.....	126
Lampiran 3. <i>Certificate of Analysis</i> (CoA) Ofloksasin.....	127
Lampiran 4. <i>Certificate of Analysis</i> (CoA) Kitosan.....	128
Lampiran 5. <i>Certificate of Analysis</i> (CoA) Natrium Alginat	129
Lampiran 6. Pembuatan Dispersi Padat	130
Lampiran 7. Hasil Formulasi Dispersi Padat Ofloksasin	131
Lampiran 8. Pengujian Disolusi.....	132
Lampiran 9. Perhitungan Hasil Uji Disolusi Dispersi Padat Ofloksasin	133
Lampiran 10. Penentuan Laju dan Mekanisme Pelepasan tiap Formula	139
Lampiran 11. Pengujian Sifat Alir Dispersi Padat Ofloksasin.....	148
Lampiran 12. Perhitungan Hasil Uji Laju Alir Dispersi Padat Ofloksasin	150
Lampiran 13. Hasil Uji Sudut Diam Dispersi Padat Ofloksasin.....	151
Lampiran 14. Perhitungan Indeks Kompresibilitas Dispersi Padat Ofloksasin .	152
Lampiran 15. Perhitungan Rasio Hausner Dispersi Padat Ofloksasin.....	153
Lampiran 16. Data Hasil Uji Persen Transmitan	154
Lampiran 17. Hasil Analisis SPSS® Uji Disolusi pada 4 Formula Dispersi padat	155
Lampiran 18. Hasil Analisis SPSS® Uji Laju Alir pada 4 Formula Dispersi Padat	156
Lampiran 19. Hasil Analisis SPSS® Uji Sudut Diam pada 4 Formula Dispersi Padat	157
Lampiran 20. Hasil Analisis SPSS® Uji Indeks Kompresibilitas pada 4 Formula Dispersi Padat	158
Lampiran 21. Hasil Analisis SPSS® Uji Rasio Hausner pada 4 Formula Dispersi Padat.....	159
Lampiran 22. Penentuan Formula Optimum.....	160
Lampiran 23. Hasil Analisis SPSS® Uji Laju Alir	161
Lampiran 24. Hasil Analisis SPSS® Uji Sudut Diam.....	162
Lampiran 25. Hasil Analisis SPSS® Uji Indeks Kompresibilitas.....	163
Lampiran 26. Hasil Analisis SPSS® Uji Rasio Hausner	164
Lampiran 27. Hasil Analisis SPSS® Uji Persen Transmitan dalam Medium Akuades	165
Lampiran 28. Hasil Analisis SPSS® Uji Persen Transmitan dalam Medium SIF	166
Lampiran 29. Hasil Analisis SPSS® Uji Persen Transmitan dalam Medium SGF	167
Lampiran 30. Hasil Analisis SPSS® Uji Disolusi	168
Lampiran 31. Hasil Uji XRD	169

DAFTAR SINGKATAN

ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
ATP	: <i>Adenosin Triphosphate</i>
a.u.	: <i>Arbitrary Units</i>
AUC	: <i>Area Under Curve</i>
BCS	: <i>Biopharmaceutical Classification System</i>
BPR	: <i>Ball Powder Ratio</i>
CI	: <i>Compressibility Index</i>
CoA	: <i>Certificate of Analysis</i>
cps	: <i>Count per Second</i>
CV	: <i>Coefficient of Variation</i>
DNA	: <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
DoE	: <i>Design of Experiment</i>
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
FTIR	: <i>Fourier Transform Infrared</i>
IR	: <i>Infrared</i>
IUPAC	: <i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
keV	: <i>kiloelektron Volt</i>
LMW	: <i>Low Molecular Weight</i>
pH	: <i>Potential of Hidrogen</i>
ppm	: <i>Parts per Million</i>
<i>p-value</i>	: <i>Probability Value</i>
PVP	: <i>Polyvinylpyrrolidone</i>
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
SD	: <i>Standard Deviation</i>
SEM	: <i>Scanning Electron Microscope</i>
SGF	: <i>Simulated Gastrointestinal Fluid</i>
SIF	: <i>Simulated Intestinal Fluid</i>
Sig.	: <i>Signifikansi</i>
SPSS	: <i>Statistical Product and Service Solution</i>
SSP	: <i>Sistem Saraf Pusat</i>
UV-Vis	: <i>Ultraviolet-Visible</i>
XRD	: <i>X-Ray Diffraction</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Produk obat dalam bentuk padat akan mengalami suatu rangkaian proses di dalam tubuh. Rangkaian proses ini meliputi proses disintegrasi, disolusi, lalu absorpsi di saluran pencernaan hingga menuju ke sirkulasi sistemik. Kelarutan menjadi sifat fisikokimia senyawa obat yang penting dan dapat mempengaruhi tingkat absorpsi dan bioavailabilitas obat secara oral. Obat dengan kelarutan rendah dapat menurunkan jumlah obat yang diabsorpsi tubuh (Gupta *et al.* 2014).

Beberapa obat memiliki masalah dalam kelarutan, yang termasuk dalam golongan *biopharmaceutical classification system* (BCS) kelas II. BCS kelas II merupakan golongan obat yang memiliki permeabilitas yang tinggi dengan kelarutan rendah sehingga dapat berdampak pada laju disolusi dan ketersediaan hayati obat tersebut. Salah satu obat yang tergolong dalam kategori BCS kelas II yaitu ofloksasin (Saritha and Jaya, 2017).

Ofloksasin merupakan antibiotik golongan fluorokuinolon generasi kedua yang sering digunakan dikalangan masyarakat dalam mengobati berbagai penyakit akibat infeksi bakteri (Manthale and Kadganchi, 2017). Meskipun begitu, keterbatasan kelarutannya tetap menjadi tantangan utama. Masalah kelarutan ini dapat menghambat proses disolusi obat dan absorpsinya di dalam tubuh sehingga akan mempengaruhi bioavailabilitas dan efektivitas terapeutiknya. Hal ini mendorong peneliti untuk melakukan studi dispersi padat sebagai upaya untuk mengatasi masalah kelarutan obat tersebut.

Dispersi padat akan memodifikasi bahan obat dengan cara mendispersikan zat obat yang sukar larut dalam air ke dalam bahan pembawa yang mudah larut (Agung *et al.* 2021). Beberapa metode yang biasa digunakan dalam dispersi padat antara lain *co-grinding*, *spray drying*, *solvent evaporation*, dan *hot melt extrusion* (Yadav and Tanwar, 2015). Metode dispersi padat yang digunakan pada penelitian ini yaitu *co-grinding*. Metode ini dipilih karena termasuk teknik yang sederhana dan ramah lingkungan karena tidak memerlukan pelarut organik (Zaini *et al.* 2014).

Penggilingan pada *co-grinding* dapat membuat ukuran kristal menjadi lebih homogen dan amorf, serta meningkatkan interaksi obat dengan matriks polimer sehingga dapat meningkatkan kelarutan obat. Kelarutan yang meningkat ini akan berefek pada peningkatan jumlah obat yang terserap sehingga bioavailabilitasnya menjadi lebih tinggi. Akibatnya dosis yang diperlukan untuk mencapai efek terapeutik dapat dikurangi sehingga dapat dimanfaatkan untuk menurunkan biaya produksi. Distribusi ukuran kristal yang lebih homogen juga dapat memperbaiki sifat alir dari ofloksasin yang cenderung buruk (Broseghini *et al.* 2016).

Kombinasi polimer pembawa yang digunakan yaitu natrium alginat dan kitosan. Natrium alginat dan kitosan termasuk polimer yang tergolong sering digunakan dalam sistem pembawa obat. Hal ini dikarenakan keduanya memiliki ketersediaan tinggi, biaya rendah, bersifat inert, tidak toksik, dapat terurai secara hayati, dan biokompatibel (Niculescu and Grumezescu, 2022). Kedua polimer ini dikombinasikan karena kitosan dapat berinteraksi dengan alginat melalui ikatan elektrosatik yang terjadi antara gugus amina yang terprotonasi pada kitosan dan

gugus karboksil pada alginat. Interaksi ini dapat meningkatkan stabilitas dan mempengaruhi pelepasan obat dalam dispersi padat (Nghiem *et al.* 2020).

Hasil penelitian Sopyan *et al.* (2023) menunjukkan bahwa natrium alginat dengan jumlah 150-200 mg mampu meningkatkan kelarutan dari 40-50 mg obat yang tergolong dalam BCS kelas II. Oleh karena itu pada penelitian kali ini peneliti tertarik untuk mengembangkan formula optimum dari dispersi padat ofloksasin menggunakan metode desain faktorial dengan dua faktor yaitu ofloksasin dengan jumlah 40 mg dan 50 mg serta natrium alginat dengan jumlah 150 mg dan 200 mg.

Natrium alginat dipilih sebagai faktor karena memiliki kemampuan interaksi dengan ofloksasin yang lebih unggul dibanding kitosan. Jumlah dan kekuatan gugus hidroksil (-OH) dan karbonil (C=O) pada natrium alginat lebih banyak dibandingkan gugus amino (-NH₂) kitosan sehingga dapat berinteraksi dengan lebih baik dengan gugus fungsional pada ofloksasin (Borba *et al.* 2016). Natrium alginat mampu membentuk gel kental yang menyelubungi partikel ofloksasin sehingga dapat meningkatkan kontak obat dengan medium yang berefek pada peningkatan kelarutan obat (Guan *et al.* 2018).

Faktor ofloksasin dan natrium alginat yang dikembangkan dengan Desain Expert[®] akan menghasilkan empat formula dispersi padat. Formula ini kemudian akan dikarakterisasi untuk menentukan rasio dispersi padat terbaik dalam memperbaiki kelarutan obat tersebut. Karakterisasi yang dilakukan berupa pengujian sifat alir, XRD, FTIR, SEM, kekeruhan dan disolusi. Parameter tersebut dipilih karena dapat menggambarkan tingkat kelarutan serta memastikan serbuk memiliki karakteristik alir yang baik untuk proses manufaktur.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh variasi jumlah ofloksasin dan natrium alginat terhadap karakteristik dan laju disolusi dispersi padat ofloksasin?
2. Berapakah rasio optimum ofloksasin dan natrium alginat untuk menghasilkan dispersi padat yang memiliki laju disolusi terbaik?
3. Bagaimana hasil karakterisasi XRD, FTIR, SEM, dan kekeruhan formula optimum dispersi padat ofloksasin yang dipreparasi dengan teknik *co-grinding*?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh variasi jumlah ofloksasin dan natrium alginat terhadap karakteristik dan laju disolusi dispersi padat ofloksasin.
2. Mengetahui rasio optimum dari ofloksasin dan natrium alginat untuk menghasilkan dispersi padat yang memiliki laju disolusi terbaik.
3. Mengetahui hasil karakterisasi XRD, FTIR, SEM dan kekeruhan formula optimum dispersi padat ofloksasin yang dipreparasi dengan teknik *co-grinding*.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini yaitu untuk memperbaiki sifat fisikokimia dan laju disolusi dari ofloksasin melalui pengembangan formula optimum dari dispersi padat ofloksasin/natrium alginat/kitosan. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi dalam penentuan formula dispersi padat lain serta dapat bermanfaat dalam pengembangan formula ofloksasin sehingga dapat menghasilkan sediaan ofloksasin yang lebih baik dan berguna kedepannya.

DAFTAR PUSTAKA

- Abka, R., Tounsi, L., Shahabi, N., Patel, A.K., Abdelkafi, S. & Michaud, P. (2022). Structures, properties and applications of alginates. *Marine Drugs*, **20(6)**: 1–18. <https://doi.org/10.3390/md20060364>.
- Agbangba, C.E., Sacla-Aide, E., Honfo, H. & Glèlè-Kakai, R. (2024). On the use of post-hoc tests in environmental and biological sciences: A critical review. *Heliyon*, **10(3)**: 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e25131>.
- Agung, W.S., Wahyuni, R., Octavia, M.D. & Rivai, H. (2021). Review: Increased dissolution rate ofloxacin in solid dispersion systems. *IJPSM*, **6(1)**: 31–39. <https://doi.org/10.47760/ijpsm.2021.v06i01.003>.
- Akhtar, K., Khan, S.A., Khan, S.B. & Asiri, A.M. (2018). Scanning electron microscopy: Principle and applications in nanomaterials characterization. In Sharma, K.S., (Ed.), *Handbook of Materials Characterization*. (113-145). Springer International Publishing. New York. Amerika Serikat.
- Al-hashimi, N., Babenko, M., Saaed, M., Kargar, N. & ElShaer, A. (2020). The impact of natural and synthetic polymers in formulating micro and nanoparticles for anti-diabetic drugs. *Current Drug Delivery*, **18(3)**: 271–288. <https://doi.org/10.2174/1567201817666200810111726>.
- 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)**: 1–25. <https://doi.org/10.3390/min12020205>.
- Anand, O., Yu, L.X., Conner, D.P. & Davit, B.M. (2011). Dissolution testing for generic drugs: An FDA perspective. *AAPS Journal*, **13(3)**: 328–335. <https://doi.org/10.1208/s12248-011-9272-y>.
- Apriani, E.F., Miksusanti & Fransiska, N. (2022). Formulation and optimization peel-off gel mask with polyvinyl alcohol and gelatin based using factorial design from banana peel flour (*Musa paradisiaca* L.) as antioxidant. *Indones. J. Pharm.*, **32(2)**: 261–268. <http://dx.doi.org/10.22146/ijp.3408>.
- Aranaz, I., Alcántara, A.R., Civera, M.C., Arias, C., Elorza, B., Caballero, A.H., *et al.* (2021). Chitosan: An overview of its properties and applications. *Polymers*, **13(19)**: 1-27. <https://doi.org/10.3390/polym13193256>.
- Awofisayo, S.O., Awofisayo, O.A., Eyen, N. & Udoh, I.E. (2010). Comparative assessment of the quality control measurements of multisource ofloxacin tablets marketed in nigeria. *Dissolution Technologies*, **17(2)**: 20–25. <https://doi.org/10.14227/DT170210P20>.
- Barsagade, P., Khetade, R., Nirwan, K., Agrawal, T., Gotafode, S. & Lade, U. (2021). Review article of dissolution test method development and validation of dosage form by using RP-HPLC. *IJPSR*, **70(1)**: 28–38.

<https://doi.org/10.47583/jjpsrr.2021.v70i01.005>.

- Bolton, S. & Bon, C. (2009). *Pharmaceutical Statistics: Practical and Clinical Applications*, Edisi ke-5. CRC Press. New York. Amerika Serikat.
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.10.070>.
- Broseghini, M., Gelisio, L., Dincau, M., Azanza-Ricardo, C.L., Pugno, N.M. & Scardi, P. (2016). Modeling of the planetary ball-milling process: The case study of ceramic powders. *J. Eur. Ceram. Soc.*, **36(9)**: 2205–2212. <https://doi.org/10.1016/j.jeurceramsoc.2015.09.032>.
- Bruschi, M.L. (2015). *Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems*. ScienceDirect. Amsterdam. The Netherlands.
- Bunaciu, A.A., Udriștioiu, E.G. & Aboul-Enein, H.Y. (2015). X-Ray diffraction: Instrumentation and applications. *Crit. Rev. Anal. Chem.*, **45(4)**: 289–299. <https://doi.org/10.1080/10408347.2014.949616>.
- Chakraborty, P., Dey, S., Parcha, V., Bhattacharya, S.S. & Ghosh, A. (2013). Design expert supported mathematical optimization and predictability study of buccoadhesive pharmaceutical wafers of loratadine. *Biomed Res. Int.*, **2013(1)**: 1–12. <https://doi.org/10.1155/2013/197398>.
- Crucitti, V.C., Migneco, L.M., Piozzi, A., Taresco, V., Garnett, M., Argent, R.H., *et al.* (2018). Intermolecular interaction and solid state characterization of abietic acid/chitosan solid dispersions possessing antimicrobial and antioxidant properties. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **125(1)**: 114–123. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.01.012>.
- Dai, B.B., Yang, J. & Zhou, C.Y. (2017). Micromechanical origin of angle of repose in granular materials. *Granular Matter*, **19(2)**, 1–10. <https://doi.org/10.1007/s10035-017-0709-6>.
- Deore, V., Deshmukh, N., Borade, D. & Darunte, J. (2025). A review on in-vitro dissolution apparatus. *Int. J. Pharm Sci.*, **3(2)**: 658–671. <https://doi.org/10.5281/zenodo.14844358>.
- Derkach, S.R., Voron'ko, N.G., Sokolan, N.I., Kolotova, D.S. & Kuchina, Y.A. (2020). Interactions between gelatin and sodium alginate: UV and FTIR studies. *J. Disper. Sci. Technol.*, **41(5)**: 690–698. <https://doi.org/10.1080/01932691.2019.1611437>.
- 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. <https://doi.org/10.3390/polym12030641>.

- Durakovic, B. (2017). Design of experiments application, concepts, examples: State of the art. *PEN*, **5(3)**: 421–439. <https://doi.org/10.21533/pen.v5i3.145>.
- Elkomy, M.H., El-Gazayerly, O.N. & Abdelrahman, A.A. (2021). The influence of solid/solvent interfacial interactions on physicochemical and mechanical properties of ofloxacin. *J. Pharm. Innov.*, **16(1)**: 170–180. <https://doi.org/10.1007/s12247-020-09431-7>.
- Epshtein, N.A. (2019). Validation of analytical procedures: graphic and calculated criteria for assessment of methods linearity in practice. *Drug Dev. Regist.*, **8(2)**: 122–130. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2019-8-2-122-130>.
- Farooq, U., Malviya, R., Bansal, V. & Sharma, P.K. (2014). Characterization of some polymers as pharmaceutical excipient. *ABR*, **8(3)**: 123–126. <https://doi.org/10.5829/idosi.abr.2014.8.3.83200>.
- Farzan, M., Qu, G., Strittmatter, K., Hilty, F.M., Schoelkopf, J., Huwyler, J., *et al.* (2020). Spontaneous in situ formation of liposomes from inert porous microparticles for oral drug delivery. *Pharmaceutics*, **12(8)**: 1–17. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12080777>.
- 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. *AJSE*, **2(1)**: 65–76. <http://dx.doi.org/10.17509/ajse.v2i1.37647>.
- Fitriani, L., Ramadhani, S. & Zaini, E. (2017). Preparation and characterization of solid dispersion famotidine–mannitol by co-grinding method. *Asian J. Pharm. Clin. Res.*, **10(3)**: 249–253. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2017.v10i3.16112>.
- Friedel, H.D., Brown, C.K., Barker, A.R., Buhse, L.F., Keitel, S., Kraemer, J., *et al.* (2018). FIP guidelines for dissolution testing of solid oral products. *J. Pharm. Sci.*, **107(12)**: 2995–3002. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.08.007>.
- Guan, J., Liu, Q., Zhang, X., Zhang, Y., Chokshi, R., Wu, H., *et al.* (2018). Alginate as a potetial diphase solid dispersion carrier with enhanced drug dissolution and improved storage stability. *Eur. J. Pharm. Sci.*, **114(1)**, 346–355. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.12.028>.
- Gunatilake, S.K., Samaratinga, 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. <http://derpharmachemica.com/archive.html>.
- Gupta, D.K., Negi, R., Kala, S., Juyal, D. & Geeta, R. (2014). A Review on solid dispersion: A modern formulation approach in drug delivery system. *JOAPR*, **2(4)**: 27–32. <https://doi.org/10.1080/01932691.2014>.
- Hurtado, A., Aljabali, A.A.A., Mishra, V., Tambuwala, M.M. & Serano, Á. (2022). Alginate: Enhancement strategies for advanced applications. *Int. J. Mol. Sci.*, **23(9)**: <https://doi.org/10.3390/ijms23094486>.

- Inkson, B.J. (2016). Scanning electron microscopy (SEM) and transmission electron microscopy (TEM) for materials characterization. In Hubschen, G., Altpeter, I., Tschuncky, R. & Herrmann, H., (Eds), *Materials Characterization Using Nondestructive Evaluation (NDE) Methods*. (17-43). Elsevier. New York. Amerika Serikat. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100040-3.00002-X>.
- Jagdale, S. & Pawar, S. (2017). Gellified emulsion of ofloxacin for transdermal drug delivery system. *Adv. Pharm. Bull.*, **7(2)**: 229–239. <https://doi.org/10.15171/apb.2017.028>.
- Jahromi, L.P., Ghazali, M., Ashrafi, H. & Azadi, A. (2020). A comparison of models for analysis of the kinetic release from plga-based nanoparticles. *Heliyon*, **6(2)**: 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03451>.
- Jalwal, P., Singh, B. & Singh, S. (2018). A comprehensive review on sustained release matrix drug delivery system. *Pharm. Innov. J.*, **7(1)**: 349–352. <https://doi.org/10.22270/jddt.v12i4-s.5540>.
- Jankovic, A., Chaudhary, G. & Goia, F. (2021). Designing the design of experiments (DOE) – an investigation on the influence of different factorial designs on the characterization of complex systems. *Energy and Buildings*, **250(3)**: 1-17. <https://doi.org/10.1016/j.enbuild.2021.111298>.
- Jha, K.K. & Jha, A.K. (2020). Synthesis and spectral characterization of ofloxacin. *MolBank*, **4(4)**: 1–3. <https://doi.org/10.3390/M1134>.
- Kalalo, T., Miatmoko, A., Tanojo, H., Erawati, T., Hariyadi, D.M. & Rosita, N. (2022). Effect of sodium alginate concentration on characteristics, stability and drug release of inhalation microspheres. *JFIKI*, **9(2)**: 107–114. <http://dx.doi.org/10.20473/jfiki.v9i22022.107-114>.
- Kalbande, S.M., Wagh, A.G. & Shelke, A. (2024). Review on dissolution apparatus. *IJRD*, **9(11)**: 144–153. <https://doi.org/10.36713/epra2016>.
- Kasar, S.C., Jadhav, A.M., Kadam, S.C. & Patil, A.P. (2022). QA/QC in the pharmaceutical science: A review. *IJPRA*, **7(1)**: 310-314. <https://doi.org/10.35629/7781-0701310314>.
- Kemenkes RI. (2020). *Farmakope Indonesia*. Edisi ke-6. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. Indonesia.
- Khan, S.A., Khan, S.B., Khan, L.U., Farroq, A., Akhtar, K. & Asiri, A.M. (2018). Fourier transform infrared spectroscopy: Fundamentals and application in functional groups and nanomaterials characterization. In Sharma, S.K., Verma, D.S., Khan, L.U., Kumar, S., (Eds), *Handbook of Materials Characterization*. (317-344). Springer International Publishing. New York. Amerika Serikat. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-92955-2>.
- Khatri, H., Hussain, M.S. & Tyagi, S. (2022). Solubility enhancement techniques: An overview. *WJPR*, **11(5)**: 468–482. <https://doi.org/10.20959/wjpr20225->

[23812.](#)

- Kini, A.G., Dixit, M. & Kulkarni, P.K. (2011). Enhancement of solubility and dissolution rate of poorly water soluble drug by spray drying using different grade of chitosan. *Int. J. Pharm. Sci.*, **3(2)**: 231–235. <https://doi.org/10.22159/ijpps.2021v13i5.41234>.
- Kumar, A.K.H. & Gurumurthy, P. (2004). Ofloxacin pharmacokinetics in saliva. *Indian J. Pharmacol.*, **36(2)**: 80–83. <http://hdl.handle.net/1807/2508>.
- Kumar, P., Deepika, A., Khatri, H. & Singh, J. (2020). Solubility enhancement techniques by solid dispersion. *J. Pharm. Inv.*, **1(1)**: 10–17. <https://www.researchgate.net/publication/359256426>.
- Kumari, B. & Bishnoi, H.K. (2019). Solid dispersion: Its types and mechanism of enhancement of solubility by solid dispersion. *J. Pharm. Res.*, **8(3)**: 65–71. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2594669>.
- Kürti, L., Kukovecz, Á., Kozma, G., Ambrus, R., Deli, M.A. & Szabó-Révész, P. (2011). Study of the parameters influencing the co-grinding process for the production of meloxicam nanoparticles. *Powder Technology*, **212(1)**: 210–217. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2011.05.018>.
- Lee, K.Y. & Mooney, D.J. (2012). Alginate: Properties and biomedical applications. *Prog. Polym. Sci.*, **37(1)**: 106–126. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2011.06.003>.
- Lei, W., Qi, M., Song, J., Li, H., Wang, X., Ma, Y., *et al.* (2025). Adsorption of polyphenolic compounds by sodium alginate-modified starch nanoparticles in a multiphase system: Kinetic, thermodynamic and release characteristics studies. *Food Hydrocolloids*, **162(2)**: 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2024.110900>.
- Lim, C., Lee, D.W., Israelachvili, J.N., Jho, Y. & Hwang, D.S. (2015). Contact time and pH-dependent adhesion and cohesion of low molecular weight chitosan coated surfaces. *Carbohydrate Polymers*, **117(1)**: 887–894. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.10.033>.
- Lister, P.D. & Sanders, C.C. (1999). Pharmacodynamics of levofloxacin and ciprofloxacin against streptococcus pneumoniae. *J. Antimicrob. Chemother.*, **43(1)**: 79–86. <https://doi.org/10.1093/jac/43.1.79>.
- Liu, Q.Y., Zhang, Z.H., Jin, X., Jiang, Y.R. & Jia, X. Bin. (2013). Enhanced dissolution and oral bioavailability of tanshinone iia base by solid dispersion system with low molecular weight chitosan. *J. Pharm. Pharmacol.*, **65(6)**: 839–846. <https://doi.org/10.1111/jphp.12047>.
- Luo, C., Wu, W., Lin, X., Li, Y. & Yang, K. (2019). A novel tanshinone iia/chitosan solid dispersion: Preparation, characterization and cytotoxicity evaluation. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, **49(1)**: 260–267. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.11.024>.

- Mardiyanto, Untari, B., Mara, A. & Ferdiansyah, D.F. (2023). Formation of hydroxyl-amide solid dispersion involving azithromycin and chitosan-alginate biopolymer to increase the dissolution rate of azithromycin. *Sci. Technol. Indones.*, **8(4)**: 647–653. <https://doi.org/10.26554/sti.2023.8.4.647-653>.
- Mardiyanto, Untari, B. & Prasetyo, N.H. (2023). Formulation and evaluation of azithromycin dihydrate solid dispersion with ester of polyethylene glycol-6000 and stearic acid using a co-grinding technique. *Sci. Technol. Indones.*, **8(2)**: 312–320. <http://dx.doi.org/10.26554/sti.2023.8.2.312-320>.
- Mohammed, A. & Abdullah, A. (2018). Scanning electron microscopy (SEM): A review. *Proceedings of 2018 International Conference on Hydraulics and Pneumatics*. Prajila. Romania.
- Mulia, K., Singarimbun, A.C. & Krisanti, E.A. (2020). Optimization of chitosan–alginate microparticles for delivery of mangostins to the colon area using box–behken experimental design. *Int. J. Mol. Sci.*, **21(3)**: 1–10. <https://doi.org/10.3390/ijms21030873>.
- Muxika, A., Etxabide, A., Uranga, J., Guerrero, P. & de la Caba, K. (2017). Chitosan as a bioactive polymer: Processing, properties and applications. *Int. J. Biol. Macromol.*, **105(1)**: 1358–1368. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.07.087>.
- Nazem, N.M., Shokri, J., Nourani, N., Zangi, A.R., Lam, M., Nokhodchi, A., *et al.* (2023). Combining liquisolid and co-grinding techniques to enhance the dissolution rate of celecoxib. *J. Pharm. Inv.*, **18(1)**: 300–309. <https://doi.org/10.1007/s12247-022-09641-1>.
- Nghiem, D.T., Nguyen, T.C., Do, M.T., Nguyen, T.H., Tran, D.L., Hoang, T.D., *et al.* (2020). Influence of the preparation method on some characteristics of alginate/chitosan/lovastatin composites. *Adv. Polym. Technol.*, **2020(1)**: 1–12. <https://doi.org/10.1155/2020/7879368>.
- Niculescu, A. & Grumezescu, A.M. (2022). Applications of chitosan-alginate-based nanoparticles — an up to date review. *Nanomaterials*, **12(186)**: 1–23. <https://doi.org/10.3390/nano12020186>.
- Nugroho, A.P., Masruroh, A. & Sakti, S.P. (2020). The design and optimization process of ball mill to reduce particle size of calcium carbonate materials. *AIP Conference Proceedings*. New York. Amerika Serikat.
- Okeri, H.A. & Arhewoh, I.M. (2008). Analytical profile of the fluoroquinolone antibacterials ofloxacin. *Afr. J. Biotechnol.*, **7(6)**: 670–680. <https://www.ajol.info/index.php/ajb/article/view/58495>.
- 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. *J. Mol. Liq.*, **240(1)**, 268–272. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.05.057>.

- Purushothaman, M., Battu, S., Devi, K.J., Chetty, C.M., Alagusundaram, M. & Rao, K.M. (2010). Formulation and characterization of alginate microbeads of flurbiprofen by ionotropic gelation technique. *Int. J. ChemTech Res.*, **2(1)**: 361–367. <https://www.researchgate.net/publication/264998702>.
- Qin, C., Li, H., Xiao, Q., Liu, Y., Zhu, J. & Du, Y. (2006). Water-solubility of chitosan and its antimicrobial activity. *Carbohydrate Polymers*, **63(3)**: 367–374. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2005.09.023>.
- Rajbhar, K., Jain, Y., Barethiya, V. & Sahu, S. (2020). Dissolution - a quality parameter for testing of pharmaceutical dosage form. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, **63(2)**: 163–172. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:222521320>.
- Ramesh, J., Vidyadhara, S. & Basha, A. (2013). Formulation and in vitro evaluation of ofloxacin as floating drug delivery system. *Der Pharmacia Lettre*, **5(5)**: 82–92. <https://www.researchgate.net/publication/286201537>.
- Rosaini, H., Halim, A. & Fatonah, D. (2020). Karakterisasi sifat fisikokimia dispersi padat ofloxacin-peg 4000 dengan perbandingan tiga formula menggunakan metode co-grinding. *J. Farm. Higea*, **12(2)**: 162–170. <https://dx.doi.org/10.52689/higea.v12i2.307>.
- Sahai, D., Singh, S. & Khan, M.A. (2019). Development and characterization of ofloxacin & prednisolone loaded nanostructured lipid carriers for topical route. *J. Pharma. Res.*, **4(1)**: 1-9. <https://doi.org/10.33140/jpr.04.01.03>.
- Sahoo, S., Ujwal, U.K., Bhatra, K., Behera, S.R., Jena, D., Sankar, G., *et al.* (2022). Ofloxacin : A literature review on analytical and bio-analytical. *IJAEMA*, **14(12)**: 548–557. <https://www.researchgate.net/publication/374134638>.
- Salome, A.C., Godswill, C.O. & Ikechukwu, I.O. (2013). Kinetics and mechanisms of drug release from swellable and non swellable matrices: A review. *RJPBCS*, **4(2)**: 97–103. <https://www.researchgate.net/publication/286596213>.
- Saluja, H., Mehanna, A., Panicucci, R. & Atef, E. (2016). Hydrogen bonding: Between strengthening the crystal packing and improving solubility of three haloperidol derivatives. *Molecules*, **21(6)**: 1-16. <https://doi.org/10.3390/molecules21060719>.
- Saritha, N. & Jaya, S. (2017). Preparation and evaluation of solid dispersions of ofloxacin. *WJPR*, **6(16)**: 1116–1154. <https://doi.org/10.20959/wjpr201716-10284>.
- Seager, R.J., Acevedo, A.J., Spill, F. & Zaman, M.H. (2018). Solid dissolution in a fluid solvent is characterized by the interplay of surface area-dependent diffusion and physical fragmentation. *Sci. Rep.*, **8(1)**: 1–17. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25821-x>.
- 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 J Pharm. Sci., **51(1)**: 383–392. <http://dx.doi.org/10.1590/S1984-82502015000200016>.

- Setyono, B. & 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. *J. Mech. Eng. Sci. Innov.*, **1(2)**: 38–48. <https://doi.org/10.31284/j.jmesi.2021.v1i2.2282>.
- Shah, D.S., Moravkar, K.K., Jha, D.K., Lonkar, V., Amin, P.D. & Chalikwar, S.S. (2023). A concise summary of powder processing methodologies for flow enhancement. *Heliyon*, **9(6)**: 1-17. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e16498>.
- Shah, R.B., Tawakkul, M.A. & Khan, M.A. (2008). Comparative evaluation of flow for pharmaceutical powders and granules. *AAPS PharmSciTech*, **9(1)**: 250–258. <https://doi.org/10.1208/s12249-008-9046-8>.
- Sharma, S.K., Verma, D.S., Khan, L.U., Kumar, S. & Khan, S.B. (2018). *Handbook of Materials Characterization*. Springer International Publishing. New York. Amerika Serikat.
- Sharma, S., Sharma, T., Deep, M. & Sharma, A. (2021). Techniques to determine powder flow properties. *IJCREAT*, **3(2)**: 199–204. <http://dx.doi.org/10.46860/cgcijctr.2021.06.31.199>.
- Singh, A.P., Singh, N. & Singh, A.P. (2020). Solubility : An overview. *IJPCA*, **7(4)**: 166–171. <http://dx.doi.org/10.18231/j.ijpca.2020.027>.
- Sopyan, I., Adiningsih, N., Megantara, S. & Marvita, S.S. (2023). Solubility enhancement of carvedilol by solid dispersion technique using sodium alginate, guar gum, xanthan gum, and locust bean gum as polymers. *Indones. J. Chem.*, **23(2)**: 349–357. <https://doi.org/10.22146/ijc.77698>.
- Sopyan, I., Gozali, D., Sriwidodo & Guntina, R.K. (2022). Design expert software (DoE): An application tool for optimization in pharmaceutical preparations formulation. *Int. J. Appl. Pharm.*, **14(4)**: 55–63. <https://doi.org/10.22159/ijap.2022v14i4.45144>.
- Stahlmann, R. & Lode, H.M. (2013). Risks associated with the use of fluoroquinolones. *Expert Opin. Drug Saf.*, **12(4)**: 497–505. <https://doi.org/10.12968/hmed.2018.79.10.552>.
- Sweetman, S.C. (2009). *Martindale: The Complete Drug Reference*. The Pharmaceutical Press. London. Inggris.
- Tran, P., Pyo, Y.C., Kim, D.H., Lee, S.E., Kim, J.K. & Park, J.S. (2019). Overview of the manufacturing methods of solid dispersion technology for improving the solubility of poorly water-soluble drugs and application to anticancer drugs. *Pharmaceutics*, **11(3)**: 1–26. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11030132>.

- Tripurasundari, P. & Swetha, G. (2018). A review on discriminative dissolution testing. *IJPPS*, **54(2)**: 54–62. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:139258441>.
- Uddin, R., Saffoon, N. & Sutradhar, K.B. (2011). Dissolution and dissolution test apparatus: A review. *IJCBPR*, **1(4)**: 201–207. <https://doi.org/10.52711/2231-5659.2021.00037>.
- Vemula, V.R., Lagishetty, V. & Lingala, S. (2010). Solubility enhancement techniques. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, **5(1)**: 41–51. <https://doi.org/10.1002/CHIN.201141266>.
- Wisudyaningih, B., Suwaldi & Nugroho, A.K. (2014). Pengaruh pH dan kekuatan ionik terhadap profil kelarutan ofloksasin. *JIFI*, **12(1)**: 25-31. <http://jifi.farmasi.univpancasila.ac.id/index.php/jifi/article/view/179>.
- Yadav, B. & Tanwar, Y.S. (2015). Applications of solid dispersions. *JOPCR*, **7(2)**: 965–978. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:67833385>.
- Zaini, E., Sumirtapura, Y., Soewandhi, S., Halim, A., Uekusa, H. & Fuji, K. (2010). Cocrystalline phase transformation of binary mixture of trimethoprim and sulfamethoxazole by slurry technique. *AJPCR*, **3(4)**: 26-29. <https://www.researchgate.net/publication/266208439>.
- Zaini, E., Witarsah, A.S. & Agustin, R. (2014). Enhancement of dissolution rate of meloxicam by co-grinding technique using hydroxypropyl methylcellulose. *J. Chem. Pharma. Res.*, **6(11)**: 263–267. <https://www.researchgate.net/publication/268926375>.
- Zhang, J., Guo, M., Luo, M. & Cai, T. (2023). Advances in the development of amorphous solid dispersions: The role of polymeric carriers. *Asian J. Pharma. Sci.*, **18(4)**: 1-35. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2023.100834>.
- Zheng, X., Yin, Y., Jiang, W., Xing, L. & Pu, J. (2015). Synthesis and characterization of low molecular weight chitosan. *BioResources*, **10(2)**: 2338–2349. <https://doi.org/10.15376/biores.10.2.2338-2349>.