

**STUDI SISTEM DISPERSI PADAT ASAM MEFENAMAT
DENGAN NATRIUM ALGINAT DAN KITOSAN
MENGUNAKAN TEKNIK *CO-GRINDING* DENGAN
VARIASI JUMLAH NATRIUM ALGINAT**

SKRIPSI

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



OLEH :

ELVAN HARYADI

08061282025065

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

2024

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah : Studi Sistem Dispersi Padat Asam Mefenamat dengan Natrium Alginat dan Kitosan Menggunakan Teknik *Co-grinding* dengan Variasi Jumlah Natrium Alginat

Nama Mahasiswa : Elvan Haryadi

NIM : 08061282025065

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 21 Desember 2023 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 21 Desember 2023

Pembimbing :

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

()

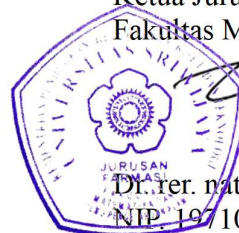
Pembahas :


1. Dr. Shaum Shiyon, M.Sc., Apt.
NIP. 198605282012121005
2. Dr. Nirwan Syarif, M.Si.
NIP. 197010011999031003

()

()

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI




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

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : Studi Sistem Dispersi Padat Asam Mefenamat dengan Natrium Alginat dan Kitosan Menggunakan Teknik *Co-grinding* dengan Variasi Jumlah Natrium Alginat
Nama Mahasiswa : Elvan Haryadi
NIM : 08061282025065
Jurusan : Farmasi

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

Inderalaya, 10 Januari 2024

Ketua :

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

()

Anggota :


1. Dr. Shaum Shiyon, M.Sc., Apt.
NIP. 198605282012121005
2. Dr. Nirwan Syarif, M.Si.
NIP. 197010011999031003

()

()

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI




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

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama Mahasiswa : Elvan Haryadi

NIM : 08061282025065

Fakultas / Jurusan : Farmasi / Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

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 yang 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, 11 Januari 2024

Penulis



Elvan Haryadi

NIM. 08061282025065

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

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

Nama Mahasiswa : Elvan Haryadi
NIM : 08061282025065
Fakultas / Jurusan : Farmasi / Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti noneksklusif (*nonexclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul “Studi Sistem Dispersi Padat Asam Mefenamat dengan Natrium Alginat dan Kitosan Menggunakan Teknik *Co-grinding* dengan Variasi Jumlah Natrium Alginat” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti eksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/memformatnya, 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, 11 Januari 2024

Penulis



Elvan Haryadi

NIM. 08061282025065

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

﴿بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ﴾

“Skripsi ini saya persembahkan kepada Ayah, Ibu, Kakak, seluruh keluarga besar, sahabat, serta seluruh civitas akademika Universitas Sriwijaya yang telah menemani dan memberikan doa, motivasi, serta dukungan selama perjalanan penulisan skripsi ini”

لَا يُكَلِّفُ اللَّهُ نَفْسًا إِلَّا وُسْعَهَا

“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya”
(QS. Al-Baqarah: 286)

إِنَّ اللَّهَ مَعَ الصَّابِرِينَ

“Sesungguhnya Allah beserta orang-orang yang sabar”
(QS. Al-Baqarah: 153)

وَإِنْ تَعُدُّوا نِعْمَةَ اللَّهِ لَا تُحْصُوهَا

“Dan jika kamu menghitung nikmat Allah, niscaya kamu tidak akan mampu menghitungnya”
(QS. An-Nahl: 18)

Motto :

“Lebih baik menyesal karena telah mencoba sesuatu daripada menyesal karena tidak melakukan apa-apa”

“Jadilah diri sendiri yang bisa menginspirasi orang lain untuk menjadi diri mereka sendiri”

“Ambil positifnya dan buang negatifnya”

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 Sistem Dispersi Padat Asam Mefenamat dengan Natrium Alginat dan Kitosan Menggunakan Teknik *Co-grinding* dengan Variasi Jumlah Natrium Alginat”. 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 ucapan dan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Allah Subhanahu wa Ta'ala. Segala puji hanya bagi-Nya yang telah memberikan rahmat, petunjuk, dan kekuatan dalam perjalanan panjang dalam penyusunan skripsi ini.
2. Baginda Nabi Besar Muhammad SAW yang menjadi suri tauladan kita sepanjang zaman sehingga penulis senantiasa dapat menjalani hidup ini dengan penuh keimanan dan ketaqwaan.
3. Kedua orang tua penulis, Bapak Yasri dan Ibu Nadiroh yang sangat penulis sayangi dan cintai. Berkat dukungan moril dan materiil yang tak pernah berhenti diberikan, penulis dapat menyelesaikan masa perkuliahan ini dengan baik dan lancar.
4. Diri saya sendiri, yang telah mampu bertahan melewati berbagai tantangan, meresapi setiap proses, dan tetap berkomitmen untuk menyelesaikan dunia perkuliahan ini dengan penuh semangat dan keikhlasan.
5. Kepada kakak saya, Alvin Ramadhani yang selalu memberikan motivasi, nasihat, serta masukan yang sangat berharga sehingga dapat menjadi pendorong bagi penulis untuk terus maju dan melewati setiap tantangan.

6. Keluarga besar penulis yang senantiasa memberikan doa, dukungan, dan semangat kepada penulis selama menjalani studi.
7. Bapak Prof. Dr. Taufiq Marwa, S.E., M.Si., selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Prof. Hermansyah, S.Si, M.Si., Ph.D., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Bapak Dr. rer. nat. Apt. Mardiyanto, M.Si., selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini dapat berjalan dengan lancar.
8. Bapak Dr. rer. nat. Apt. Mardiyanto, M.Si., selaku Dosen Pembimbing Skripsi dan Pembimbing Akademik yang telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, semangat, serta motivasi kepada penulis dalam menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini.
9. Bapak Dr. Apt. Shaum Shiyani, M.Sc. dan Bapak Dr. Nirwan Syarif, M.Si., selaku Dosen Pembahas yang telah memberikan masukan dan saran kepada penulis.
10. 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. Fitriya, 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.; Ibu Apt. Sternatami Liberitera, M.Farm.; dan Ibu Apt. Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin. yang telah memberikan ilmu pengetahuan, wawasan, dan bantuan dalam studi selama perkuliahan.
11. Seluruh staf (Kak Ria dan Kak Erwin) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Fitri, dan Kak Ros) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan selama penelitian berlangsung sehingga penulis bisa menyelesaikan studi.

12. Rekan-rekan Tim “Dispersi Padat”, Sahrul Kurniawan, Agung Mulyana, dan Irvan Agustianus atas dukungan dan kerjasama yang luar biasa selama menjalani penelitian dan penyusunan skripsi ini.
13. Sahabat “Gacor Jejepangan”, Barthlomeus Hasudungan Pasaribu dan Sahrul Kurniawan yang selalu menjadi *partner* suka maupun duka dalam menjalani lika-liku dunia perkuliahan.
14. Anggota Tim PKM 2023 “Maypatch”, Dita Fatimah Alzahra, Ayu Diah Lestari, Vio Agister Risanli, dan Nur Aisyah Malau atas pengalaman dan pelajaran yang sangat berkesan selama menjalani penelitian.
15. Teman-teman “Cowok Farmasi 2020”, Wahyu, Bartho, Sahrul, Arbaim, Gilang, Yoga, Sultan, Irvan, Agung, Rifki, Seddig, dan Ahmed yang telah menjadi sahabat yang selalu menemani selama perkuliahan
16. Kakak asuhku, Dhea Yolanda Pricilia Putri yang telah memberikan bantuan dan semangat dalam menjalani dunia perkuliahan.
17. Adik asuh 065, Ketut Putri Santini (2021), Fitri Kumala Tohir (2022), dan Muhammad Fathisyah. PH (2023) yang selalu memberikan doa dan semangat serta saling berbagi cerita.
18. Teman-teman Farmasi UNSRI angkatan 2020, khususnya Shift B atas kebersamaan dan pengalaman yang telah dilewati selama menjalani perkuliahan.
19. Seluruh mahasiswa Farmasi Universitas Sriwijaya angkatan 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023 atas kebersamaan, solidaritas, dan bantuan kepada penulis selama masa menjalani masa perkuliahan, penelitian, hingga penyusunan skripsi hingga selesai.
20. Seluruh pihak yang belum bisa disebutkan satu per satu yang telah berperan membantu dan memberikan dukungan kepada penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak lepas dari keterbatasan dan kekurangan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan saran dan kritik yang membangun untuk perbaikan di masa yang akan datang. Semoga Allah Subhanahu wa Ta’ala. memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua

pihak yang telah memberikan bantuan kepada penulis. Semoga skripsi ini dapat memberikan kontribusi dalam pengembangan ilmu pengetahuan dan bermanfaat bagi pembaca.

Inderalaya, 11 Januari 2024

Penulis

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Elvan Haryadi', with a stylized flourish at the end.

Elvan Haryadi

NIM. 08061282025065

**STUDY OF MEFENAMIC ACID SOLID DISPERSION SYSTEMS WITH
SODIUM ALGINATE AND CHITOSAN USING CO-GRINDING METHOD
WITH VARIATION OF SODIUM ALGINATE AMOUNT**

ELVAN HARYADI

08061282025065

ABSTRACT

Mefenamic acid is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) that belongs to biopharmaceutical classification system (BCS) class II. Mefenamic acid has a very poor solubility that requires formulation strategies that can increase the dissolution rate. Solid dispersion systems with hydrophilic polymer matrix carriers have been adopted as a formulation strategy to improve the solubility of active substances. This study aims to determine the effect of sodium alginate polymer amount on the characteristics and evaluation of mefenamic acid/sodium alginate/chitosan solid dispersion. The variation of sodium alginate amount used was 200 mg, 250 mg, and 300 mg. Mefenamic acid/sodium alginate/chitosan solid dispersion was prepared using co-grinding method. Characterization and evaluation included XRD, FTIR, SEM, and dissolution tests. The results of characterization and evaluation showed that the ideal amount of sodium alginate was 250 mg which was characterized by decreasing crystallinity degree, without any significant change in molecular structure, phase change from crystalline to amorphous, and increased dissolution rate. Solid dispersion of mefenamic acid/sodium alginate/chitosan prepared by co-grinding method increased the solubility of mefenamic acid.

Keywords: Mefenamic Acid, *Co-Grinding*, Solid Dispersion, Sodium Alginate, Chitosan

**STUDI SISTEM DISPERSI PADAT ASAM MEFENAMAT DENGAN
NATRIUM ALGINAT DAN KITOSAN MENGGUNAKAN TEKNIK *CO-GRINDING*
DENGAN VARIASI JUMLAH NATRIUM ALGINAT**

ELVAN HARYADI

08061282025065

ABSTRAK

Asam mefenamat merupakan obat anti inflamasi nonsteroid (OAINS) yang termasuk sistem klasifikasi biofarmasetika (BCS) kelas II. Asam mefenamat memiliki kelarutan yang buruk sehingga memerlukan teknik formulasi yang mampu meningkatkan laju disolusi. Sistem dispersi padat dengan pembawa matriks polimer hidrofilik telah diadopsi sebagai strategi formulasi untuk meningkatkan kelarutan zat aktif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh jumlah polimer natrium alginat terhadap karakterisasi dan evaluasi dispersi padat asam mefenamat/natrium alginat/kitosan. Variasi jumlah natrium alginat yang digunakan adalah 200 mg, 250 mg, dan 300 mg. Dispersi padat asam mefenamat/natrium alginat/kitosan dipreparasi menggunakan teknik *co-grinding*. Karakterisasi dan evaluasi yang dilakukan antara lain pengujian XRD, FTIR, SEM, dan uji disolusi. Hasil karakterisasi dan evaluasi menunjukkan jumlah ideal natrium alginat adalah sebanyak 250 mg yang ditandai dengan adanya penurunan derajat kristalinitas, tidak terjadi perubahan struktur molekuler yang signifikan, terjadi perubahan fase kristal ke fase amorf, dan peningkatan laju disolusi. Dispersi padat asam mefenamat/natrium alginat/kitosan yang dipreparasi dengan teknik *co-grinding* mampu meningkatkan kelarutan asam mefenamat.

Kata Kunci: Asam Mefenamat, *Co-Grinding*, Dispersi Padat, Natrium Alginat, Kitosan

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN PERSETUJUAN MAKALAH SEMINAR HASIL	i
HALAMAN PERSETUJUAN SKRIPSI.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH.....	iii
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS.....	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	v
KATA PENGANTAR.....	vi
ABSTRACT.....	x
ABSTRAK.....	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Asam Mefenamat	5
2.2 Bahan Aktif Padat Farmasi.....	8
2.2.1 Kristal.....	8
2.2.2 Amorf	9
2.3 Dispersi Padat	10
2.4 Teknik Pembuatan Dispersi Padat.....	12
2.4.1 Metode Peleburan (<i>Fusion Method</i>)	12
2.4.2 Metode Pelarut (<i>Solvent Method</i>).....	12
2.4.3 Metode Penguapan Leleh (<i>Melt Evaporation Method</i>).....	13
2.4.4 Metode Ekstrusi Leleh (<i>Melt Extrusion Method</i>).....	13

2.4.5 Teknik liofilisasi (<i>Lyophilization Techniques</i>)	14
2.4.6 Metode Aglomerasi Leleh (<i>Melt Agglomeration Process</i>).....	14
2.4.7 Penggunaan Surfaktan.....	15
2.4.8 <i>Electrospinning</i>	15
2.4.9 Fluida Superkritis (<i>Supercritical Fluid Technology</i>).....	16
2.4.10 <i>Kneading Method</i>	16
2.4.11 <i>Co-grinding</i>	17
2.5 Kelarutan	17
2.6 Komponen Penyusun Dispersi Padat	19
2.6.1 Natrium Alginat.....	19
2.6.2 Kitosan	21
2.7 Karakterisasi Dispersi Padat	22
2.7.1 Difraksi Sinar-X	22
2.7.2 Spektrofotometri Inframerah.....	24
2.7.3 <i>Scanning Electron Microscopy</i> (SEM).....	26
2.8 Uji Disolusi	27
2.8.1 Faktor yang Mempengaruhi Laju Disolusi	29
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	32
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian.....	32
3.2 Alat dan Bahan	32
3.2.1 Alat	32
3.2.2 Bahan	33
3.3 Preparasi Bahan.....	33
3.3.1 Preparasi Campuran Fisik	33
3.3.2 Preparasi Dapar Fosfat pH 7,4	33
3.3.3 Analisis Asam Mefenamat	34
3.4 Formula	34
3.5 Pembuatan Dispersi Padat Asam Mefenamat/Natrium Alginat/Kitosan.....	35
3.6 Karakterisasi dan Evaluasi Dispersi Padat.....	35
3.6.1 Difraksi Sinar-X (XRD).....	35
3.6.2 Spektrofotometri Inframerah (FTIR)	36
3.6.3 <i>Scanning Electron Microscope</i> (SEM).....	37

3.6.4 Uji Kelarutan.....	37
3.6.5 Uji Disolusi	37
3.7 Analisis Data secara Statistik	39
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	40
4.1 Preparasi Formula Dispersi Padat Asam Mefenamat.....	40
4.2 Analisis Asam Mefenamat.....	42
4.3 Analisis Karakterisasi Dispersi Padat Asam Mefenamat	44
4.3.1 Difraksi Sinar-X (XRD).....	44
4.3.2 Spektrofotometer Inframerah (FTIR).....	50
4.3.3 <i>Scanning Electron Microscope</i> (SEM).....	56
4.4 Evaluasi Dispersi Padat Asam Mefenamat	58
4.4.1 Uji Kelarutan.....	58
4.4.2 Uji Disolusi	61
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	67
5.1 Kesimpulan	67
5.2 Saran.....	67
DAFTAR PUSTAKA	68
LAMPIRAN.....	79
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	101

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur kimia asam mefenamat.....	7
Gambar 2. Struktur kimia natrium alginat	20
Gambar 3. Struktur kimia kitosan	22
Gambar 4. Prinsip dasar XRD.....	24
Gambar 5. Dispersi padat asam mefenamat dengan teknik <i>co-grinding</i>	40
Gambar 6. Spektrum UV-Vis asam mefenamat standar.....	43
Gambar 7. Kurva kalibrasi asam mefenamat standar	44
Gambar 8. Difraktogram XRD asam mefenamat pembanding dan murni.....	45
Gambar 9. Difraktogram XRD campuran fisik dan dispersi padat.....	46
Gambar 10. Hasil spektrum FTIR asam mefenamat, Na-alginat, dan kitosan.....	51
Gambar 11. Hasil spektrum FTIR campuran fisik dan dispersi padat	53
Gambar 12. Hasil SEM asam mefenamat, campuran fisik, dan dispersi padat	56
Gambar 13. Grafik perbandingan hasil uji disolusi	62

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Kriteria kelarutan.....	18
Tabel 2. Sistem klasifikasi biofarmasetika (BCS).....	19
Tabel 3. Tipe <i>Apparatus</i> pada pengujian disolusi obat	28
Tabel 4. Formula dispersi padat asam mefenamat/natrium alginat/kitosan	35
Tabel 5. Perbandingan hasil spektrum IR	53
Tabel 6. Hasil uji kelarutan	59

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum	79
Lampiran 2. Skema Kerja Formulasi Dispersi Padat Asam Mefenamat.....	80
Lampiran 3. <i>Certificate of Analysis</i> Asam Mefenamat	81
Lampiran 4. <i>Certificate of Analysis</i> Natrium Alginat	82
Lampiran 5. <i>Certificate of Analysis</i> Kitosan	83
Lampiran 6. Bahan yang Digunakan.....	84
Lampiran 7. Pembuatan Dispersi Padat Asam Mefenamat.....	85
Lampiran 8. Hasil Formulasi Campuran Fisik dan Dispersi Padat.....	86
Lampiran 9. Perhitungan Derajat Kristalinitas.....	87
Lampiran 10. Perhitungan Rata-Rata Ukuran Kristal	88
Lampiran 11. Pengujian Kelarutan.....	89
Lampiran 12. Kurva Kalibrasi Asam Mefenamat	91
Lampiran 13. Pengujian Disolusi.....	92
Lampiran 14. Hasil Perhitungan Uji Disolusi.....	93
Lampiran 15. Hasil Analisis Statistik dengan <i>Software</i> SPSS 25 [®]	96

DAFTAR SINGKATAN

AM	: Asam Mefenamat
ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
AOAC	: <i>Association of Official Analytical Chemists</i>
AUC	: <i>Area Under Curve</i>
BCS	: <i>Biopharmaceutics Classification System</i>
BPR	: <i>Ball to Powder Ratio</i>
DE	: <i>Dissolution Efficiency</i>
FTIR	: <i>Fourier Transform Infrared</i>
IR	: <i>Infrared</i>
nm	: <i>Nanometer</i>
pH	: <i>Potential of Hydrogen</i>
PM	: <i>Physical Mixture</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>
USFDA	: <i>United States Food and Drug Administration</i>
UV	: <i>Ultra Violet</i>
XRD	: <i>X-Ray Diffraction</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Asam mefenamat merupakan obat derivat antranilat dengan khasiat analgetik, antipiretik, dan antiradang (Dewi *et al.*, 2017). Asam mefenamat termasuk dalam obat anti inflamasi nonsteroid (OAINS) yang bekerja menghambat prostaglandin (Marjoribanks *et al.*, 2015). Asam mefenamat bersifat praktis tidak larut dalam air dan termasuk dalam kelas II pada Sistem Klasifikasi Biofarmasetika (BCS) (Nurhikmah *et al.*, 2016). Obat-obatan yang tergolong dalam BCS Kelas II memiliki sifat permeabilitas yang tinggi dan kelarutan yang rendah sehingga dapat menyebabkan tingkat bioavailabilitasnya menjadi rendah (Samineni *et al.*, 2022).

Asam mefenamat diketahui memiliki tingkat kristalinitas yang tinggi dengan morfologi kristal yang berbentuk sferis (Bhadra *et al.*, 2004; Sharma & Gogate, 2020). Obat dalam bentuk kristal cenderung memiliki kelarutan yang rendah karena memiliki susunan atom yang teratur sehingga membentuk suatu struktur yang stabil (Kato *et al.*, 2019; Rahman & Budiman, 2023). Kelarutan merupakan faktor fisikokimia penting yang mempengaruhi penyerapan dan efektivitas terapi obat (Tekade & Yadav, 2020). Transformasi dari fase kristal ke fase amorf dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan zat aktif karena energi yang dibutuhkan untuk melarutkan molekul amorf lebih rendah dibandingkan dengan molekul kristal (Pahlevi *et al.*, 2023). 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).

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). Sistem dispersi padat merupakan teknologi yang dapat meningkatkan kecepatan melarut zat-zat yang sukar larut, peningkatan laju disolusi, dan bioavailabilitasnya (Sareen *et al.*, 2012). 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* terhadap senyawa obat yang sukar larut air dengan berbagai polimer 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 berbasis polimer telah banyak digunakan untuk menstabilkan bahan aktif farmasi dan meningkatkan bioavailabilitas senyawa yang sulit larut. Polimer bertindak sebagai penstabil yang dapat mengurangi mobilitas molekul sehingga mencegah nukleasi dan pertumbuhan kristal, serta interaksi antara polimer dan zat aktif dapat mencegah terjadinya rekristalisasi (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 asam mefenamat 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.

1.2 Rumusan Masalah

1. Berapa jumlah ideal dari natrium alginat untuk mampu menghasilkan formula dispersi padat asam mefenamat/natrium alginat/kitosan yang terbaik?

2. Bagaimana hasil karakterisasi XRD, FTIR, dan SEM dispersi padat asam mefenamat/natrium alginat/kitosan yang dipreparasi dengan teknik *co-grinding*?
3. Bagaimana pengaruh polimer natrium alginat terhadap laju disolusi formula dispersi padat asam mefenamat/natrium alginat/kitosan dengan menggunakan teknik *co-grinding*?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui jumlah ideal dari natrium alginat untuk mampu menghasilkan formula dispersi padat asam mefenamat/natrium alginat/kitosan yang terbaik.
2. Mengetahui hasil karakterisasi XRD, FTIR, dan SEM dispersi padat asam mefenamat/natrium alginat/kitosan yang dipreparasi dengan teknik *co-grinding*.
3. Mengetahui pengaruh polimer natrium alginat terhadap laju disolusi formula dispersi padat asam mefenamat/natrium alginat/kitosan dengan menggunakan teknik *co-grinding*.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai peningkatan laju disolusi asam mefenamat melalui metode sistem dispersi padat dengan kombinasi natrium alginat dan kitosan sebagai zat pembawanya serta karakterisasinya sehingga dapat menjadi referensi dalam penentuan formula dispersi padat lainnya.

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.
- 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.
- Atipairin, A., & Sawatdee, S. (2019). Determination of Mefenamic Acid in a Topical Emulgel by a Validated HPLC Method. *International Journal of*

Applied Pharmaceutics, 86–90.

- Atmaja, L., Manimoy, H., & Arizka, L. E. (2019). Modification of Chitosan-Chitosan Phtalate Anhydrides Matrices. *IPTEK The Journal for Technology and Science*, **30(3)**, 95.
- Aulton, M. E. (2002). *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*. In *TA - TT - (2nd ed)*. Churchill Livingstone.
- 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. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, **70(1)**, 28–38.
- Bayu, A., Nandiyanto, D., Oktiani, R., & Ragadhita, R. (2019). How to Read and Interpret FTIR Spectroscopy of Organic Material. *Indonesian Journal of Science & Technology*, **1**, 97–118.
- 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.
- Choi, M. J., Woo, M. R., Choi, H. G., & Jin, S. G. (2022). Effects of Polymers on the Drug Solubility and Dissolution Enhancement of Poorly Water-Soluble Rivaroxaban. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**(16).
- Clugston, M., & Flemming, R. (2000). *Advanced Chemistry*. OUP Oxford.
- Croisier, F., & Jérôme, C. (2013). Chitosan-Based Biomaterials for Tissue Engineering. *European Polymer Journal*, **49**(4), 780–792.
- Damian, F., Harati, M., Schwartzenhauer, J., Van Cauwenberghe, O., & Wettig, S. D. (2021). Challenges of Dissolution Methods Development for Soft Gelatin Capsules. *Pharmaceutics*, **13**(2), 1–30.
- Delgado, R. (2022). Misuse of Beer-Lambert Law and Other Calibration Curves. *Royal Society Open Science*, **9**(2), 211103.
- Depkes RI. (1995). *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dewi, T. J. D., Siswodihardjo, S., & Ekowati, J. (2017). Design, Synthesis, and Analgesic Activity of 3-Chlorobenzoyl-N-(2-amino-4-chlorophenyl) Anthranilic Acid. *International Journal of Pharmaceutical Chemistry*, **7**(12), 162–166.
- 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., 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.

- 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. (2013). 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.
- 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 Azithromycin 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. Ilshner, E. J. Kramer, S. Mahajan, & P. B. T.-E. of M. S. and T. Veyssi re (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., Isom ki, 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.

- Sambasiva 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 of Pharmaceutical Sciences*, **19**(6), 706–713.
- Sandri, G., Bonferoni, M. C., Ferrari, F., Rossi, S., & Caramella, C. M. (2014). *The Role of Particle Size in Drug Release and Absorption BT - Particulate Products: Tailoring Properties for Optimal Performance* (H. G. Merkus & G. M. H. Meesters (eds.); pp. 323–341). Springer International Publishing.
- Sankari, T., & Al-Hariri, S. (2019). Preparation and Characterization of Cefuroxime Axetil Solid Dispersions Using Poloxamer 188. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **54**.
- Sareen, S., Mathew, G., & Joseph, L. (2012). Improvement in Solubility of Poor Water-Soluble Drugs by Solid Dispersion. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, **2**(1), 12–17.
- 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). Solid Dispersion: 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.
- Singh, A. P., Singh, N., & Singh, A. P. (2020). Solubility: an Overview. *International Journal of Pharmaceutical Chemistry and Analysis*, **7**(4), 166-171.
- Singh, R., Shitiz, K., & Singh, A. (2017). Chitin and Chitosan: Biopolymers for Wound Management. *International Wound Journal*, **14**(6), 1276–1289.

- Sipos, B., Benei, M., Katona, G., & Csóka, I. (2023). Optimization and Characterization of Sodium Alginate Beads Providing Extended Release for Antidiabetic Drugs. *Molecules*, **28**(19).
- Sosnik, A. (2014). Alginate Particles as Platform for Drug Delivery by The Oral Route: State-Of-The-Art. *International Scholarly Research Notices*, **1**(1).
- Sriamornsak, P., Limmatvapirat, S., Piriyaprasarth, S., Mansukmanee, P., & Huang, Z. (2015). A New Self-Emulsifying Formulation of Mefenamic Acid with Enhanced Drug Dissolution. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **10**(2), 121–127.
- Srivastava, R., Mishra, M. K., Patel, A. K., Singh, A., & Kushwaha, K. (2019). An Insight of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Mefenamic Acid: a Review. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, **7**(2), 52–59.
- Stuart, A. V., Clement, Y., Sealy, P., Löbenberg, R., Montane-Jaime, L., Maharaj, R. G., & Maxwell, A. (2015). Comparing the Dissolution Profiles of Seven Metformin Formulations in Simulated Intestinal Fluid. *Dissolution Technologies*, **22**(1), 17–21.
- Sun, D., Gao, W., Hu, H., & Zhou, S. (2022). Why 90% of Clinical Drug Development Fails and How To Improve It?. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **12**(7), 3049–3062.
- Tekade, A. R., & Yadav, J. N. (2020). A Review on Solid Dispersion and Carriers Used Therein for Solubility Enhancement of Poorly Water Soluble Drugs. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, **10**(3), 359–369.
- 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.
- Useini, L., Mojić, M., Laube, M., Lönnecke, P., Dahme, J., Sárosi, M. B., Mijatović, S., Maksimović-Ivanić, D., Pietzsch, J., & Hey-Hawkins, E. (2022). Carboranyl Analogues of Mefenamic Acid and Their Biological Evaluation. *ACS Omega*, **7**(28), 24282–24291.
- Utami, D. W. I., Nugrahani, I., & Ibrahim, S. (2017). Mefenamic Acid-Nicotinamide Co-Crystal Synthesized by Using Melt Crystallization Method and Its Solubility Study. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, **10**(5), 135–139.
- Valentovic, M. (2007). *Mefenamic Acid* (S. J. Enna & D. B. B. T. T. C. P. 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.