

**STUDI SISTEM DISPERSI PADAT ASAM MEFENAMAT
DENGAN KOMBINASI KITOSAN DAN NA-ALGINAT
SECARA *BEAD MILLING* DENGAN VARIASI JUMLAH
KITOSAN**

SKRIPSI

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



OLEH:

SAHRUL KURNIAWAN

08061282025052

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2024**

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : Studi Sistem Dispersi Padat Asam Mefenamat dengan
Kombinasi Kitosan dan Na-Alginat secara *Bead Milling* dengan Variasi Jumlah Kitosan

Nama Mahasiswa : Sahrul Kurniawan

NIM : 08061282025052

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, 3 Januari 2024

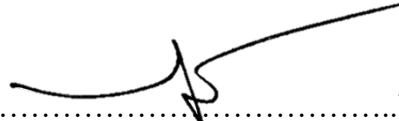
Pembimbing :

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

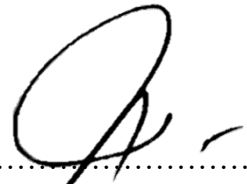
(.....)

Pembahas :

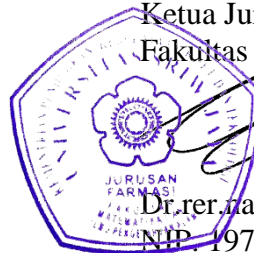
1. Dr. Shaum Shiyon, M.Sc., Apt.
NIP. 198605282012121005


(.....)

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

(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI




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

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Makalah Hasil : Studi Sistem Dispersi Padat Asam Mefenamat dengan
Kombinasi Kitosan dan Na-Alginat secara *Bead Milling* dengan Variasi Jumlah Kitosan

Nama Mahasiswa : Sahrul Kurniawan

NIM : 08061282025052

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 panita sidang skripsi.

Inderalaya, 10 Januari 2024

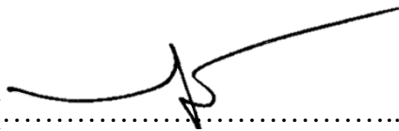
Ketua :

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


(.....)

Anggota :

1. Dr. Shaum Shiyon, M.Sc., Apt.
NIP. 198605282012121005

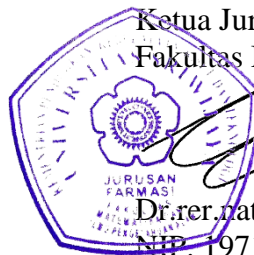

(.....)


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


(.....)

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI




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

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Sahrul Kurniawan
NIM : 08061282025052
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.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 16 Januari 2024

Penulis,



Sahrul Kurniawan

NIM. 08061282025052

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

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

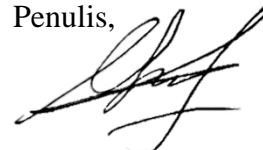
Nama Mahasiswa : Sahrul Kurniawan
NIM : 08061282025052
Fakultas / Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam / Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya hak bebas royalti noneksklusif (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul “Studi Sistem Dispersi Padat Asam Mefenamat dengan Kombinasi Kitosan dan Na-Alginat Secara *Bead Milling* dengan Variasi Jumlah Kitosan” 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, 16 Januari 2024

Penulis,



Sahrul Kurniawan

NIM. 08061282025052

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

-Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah Subhanahu wa Ta'ala, Nabi Muhammad ﷺ, bapak, ibu, kakak, serta keluarga besar, pembimbing tersayang, dosen, almamater, sahabat serta teman seperjuangan di Farmasi Unsri 2020 dan orang disekeliling saya yang selalu berusaha memberikan semua yang terbaik untuk saya dan selalu menemani dalam kondisi apapun-

إِنَّ اللَّهَ لَا يُغَيِّرُ مَا بِقَوْمٍ حَتَّىٰ يُغَيِّرُوا مَا بِأَنْفُسِهِمْ

“Sesungguhnya Allah tidak akan mengubah nasib suatu kaum sehingga mereka mengubah keadaan yang ada pada diri mereka sendiri.”

(Q.S Ar-Ra'd: 11)

فَمَنْ يَعْمَلْ مِثْقَالَ ذَرَّةٍ خَيْرًا يَرَهُ

"Barangsiapa yang mengerjakan kebaikan sekecil apapun, niscaya dia akan melihat (balasan)nya."

(Q.S Al-Zalzalah: 7)

وَلَا تَهِنُوا وَلَا تَحْزَنُوا وَأَنْتُمْ الْأَعْلَوْنَ إِنْ كُنْتُمْ مُؤْمِنِينَ

“Jangan kamu merasa lemah dan jangan bersedih, sebab kamu paling tinggi derajatnya jika kamu beriman.”

(Q.S Ali Imran: 139)

Motto:

“Serakahlah dalam mencari ilmu”

“Don't try to the best, be better than the best”

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 Kombinasi Kitosan dan Na-Alginat Secara *Bead Milling* dengan Variasi Jumlah Kitosan”. Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.) pada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

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

1. Allah Subhanahu wa Ta'ala. berkat ridho, izin, dan kehendak-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dan mendapatkan ilmu yang berharga, serta Baginda Nabi Muhammad Shalallahu 'Alayhi Wasallam yang memberikan suri tauladan untuk umatnya.
2. Kedua orang tua penulis, Bapak Nurfa'i dan Ibu Zuhriyah yang sangat penulis cintai dan selalu tanpa henti memberikan do'a, nasihat, motivasi, cinta, kasih sayang, semangat, serta perhatian moril dan materil yang luar biasa kepada penulis yang tiada henti, sehingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dan skripsi ini dengan lancar.
3. Kepada kakakku (Sari Febriansyah, Desi Wulandari, Anto) yang selalu mendo'akan, memberikan semangat dan menghibur penulis. Terimakasih atas dukungan dan harapan sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap masa perkuliahan dan skripsi dengan baik dan lancar.
4. Bapak Prof. Dr. Taufiq Marwa, S.E., M.Si., selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Prof. Hermansyah, M.Si., Ph.D., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Bapak Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si. Apt., selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan

prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini berjalan dengan lancar

5. Bapak Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si., Apt., selaku Dosen Pembimbing Akademik serta Dosen Pembimbing TA yang telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, mendo'akan dan memberikan semangat serta motivasi kepada penulis dalam menyelesaikan kegiatan perkuliahan serta menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi hingga selesai.
6. Bapak Dr. Shaum Shiyani, M.Sc. Apt. dan Bapak Dr. Nirwan Syarif, M.Si., selaku Dosen Pembahas yang telah meluangkan waktu dan memberikan saran kepada penulis.
7. 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. Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin.; dan Ibu apt. Sternatami Liberitera, M.Farm., yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan dalam studi selama perkuliahan.
8. Seluruh staf (Kak Ria dan Kak Erwin) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Erwin, Kak Fit, Kak Isti, Kak Rose dan Kak Fitri) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan sehingga penulis bisa menyelesaikan studi tanpa hambatan.
9. Partner di akhir masa skripsi penulis Elvan Haryadi, Agung Mulyana, dan Irvan Agustianus, terima kasih telah hadir dan selalu kebersamai disaat tersulit di masa skripsi ini, yang selalu kebersamai disaat ada rintangan, yang selalu memberikan motivasi untuk selalu mengejar progress di masa-masa akhir ini, yang selalu membantu penulis selama masa penelitian.
10. *Support system-ku* Suzan, yang selalu ada untuk mendukung dan memberi semangat, mendengar seluruh keluh kesahku, dan mendoakanku.

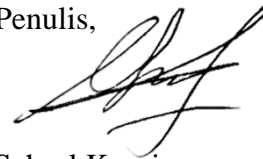
11. Sahabatku “Grup Jejepangan” Elvan Haryadi dan Bartholomeus Hasudungan Pasaribu yang selalu berbagi ilmu, informasi, dan segala keluh kesah selama perkuliahan di farmasi.
12. Lanang Farmasi 2020 Elvan Haryadi, Bartholomeus Hasudungan Pasaribu, Agung Mulyana, Irvan Agustianus, Gilang Kurniawan, Arbaim Septiawan, M. Sultan Sarbasyah, Yoga Ruliansyah, Wahyu Adi Syaputra, M. Rifqi Zikrullah, Ahmed Fathi Suliman Elfaki, dan Seddiq Hmed Mastor Shames, yang menjadi saksi lika-liku perkuliahanku di farmasi, terima kasih telah menjadi sahabat yang selalu ada untuk menghibur dan menemani penulis disaat suka maupun duka, terimakasih selalu menemani penulis dan mau berbagi keluh kesah baik selama masa perkuliahan maupun selama masa pengerjaan tugas akhir.
13. Kakak asuhku Aisyah Arum Melati yang telah membantu penulis di masa perkuliahan, memberikan saran dan masukkannya, serta memberikan semangat kepada penulis.
14. Adik asuhku Ananda Putri Abelia, Aura Fiorensa Fedora, dan Danish Fayyaza Ammara yang telah membantu penulis dalam masa penelitian, yang telah memberikan doa dan dukungannya kepada penulis.
15. Kakak Amel Wibowo Rencong yang telah membantu penulis dalam penyelesaian penelitian, memberikan informasi dan dukungan serta semangat kepada penulis.
16. Teman-teman “PAOK Squad”, Muhammad Hanif Abiyunanto, Khalid Muhammad Shapphire, dan Muhamaad Agung Pratama yang selalu mendoakan dan memberikan dukungan serta senantiasa menghibur penulis dikala stress.
17. Teman-temanku sejak SMA Rifki Ardiansyah, Arief Irsan Ramadhan, Wenang Shafa Pramenisa, Afiifa Aaliyah Maharani, dan Richard Pratama yang selalu memberikan dukungan, mendoakan, dan berbagi cerita,
18. Teman terbaik di desa Usman Habli, Agus Setiawan, Khanillanda, Jerry, Alhafish Husand Lingga, Renaldy Fadly, Rado Pranata, Deni Afrizal, Ramadoni, Marianyo, dan Kelvin Adinata yang selalu memberikan dukuan

dan doa serta semangat kepada penulis.

19. Keluarga besarku yang selalu mendoakan serta memberi dukungan dan semangat kepada penulis.
20. Teman-teman seperjuangan Farmasi angkatan 2020 terima kasih atas kebersamaan dan pengalaman yang telah dilewati selama kurang lebih 4 tahun ini.
21. Kakak-kakak Farmasi 2017, 2018, dan 2019 yang telah memberikan arahan serta dukungannya selama perkuliahan dan penelitian. Adik-adik 2021, 2022 dan 2023 yang telah membantu dan mendoakan penulis.
22. Seluruh pihak yang belum bisa disebutkan satu per satu yang juga telah banyak membantu serta memberikan semangat kepada penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai
23. Diriku sendiri, yang telah mampu bertahan sampai saat ini, yang telah berjuang melawan rasa malas dan berkerja keras untuk menyelesaikan skripsi ini, terima kasih untuk diriku sendiri yang tidak pernah menyerah dan berhenti berjuang.

Semoga Allah Subhanahu wa Ta'ala. memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan kepada penulis dan semoga doa baik yang telah diberikan dapat menjadi penolong untuk diri kalian sendiri.

Inderalaya, 16 Januari 2024
Penulis,



Sahrul Kurniawan
NIM. 08061282025052

**STUDY OF MEFENAMIC ACID SOLID DISPERSION SYSTEM WITH
CHITOSAN AND NA-ALGINATE COMBINATION BY BEAD MILLING
WITH VARIATION OF CHITOSAN AMOUNT**

SAHRUL KURNIAWAN

08061282025052

ABSTRACT

Mefenamic acid is a drug included in the biopharmaceutical classification system (BCS) class II so it is difficult to dissolve water which is overcome by making it into a solid dispersion. The combination of chitosan and sodium alginate is used as a carrier substance in solid dispersion. This study aims to determine the effect of chitosan and sodium alginate as a carrier on the dissolution rate of mefenamic acid solid dispersion. The bead milling method was chosen because it is easy to work with, affordable, and environmentally friendly. Three mefenamic acid solid dispersion formulations were made with varying amounts of chitosan. Evaluation and characterization of mefenamic acid solid dispersion samples were conducted through XRD, FTIR, SEM, solubility test, and dissolution test. The test results showed a decrease in the crystalline degree of mefenamic acid, no formation of new functional groups, changes in the morphology of the solid dispersion, solubility of the solid dispersion in the SIF solution, and an increase in the dissolution rate of mefenamic acid in the solid dispersion. Based on the test results, it can be concluded that the preparation of mefenamic acid solid dispersion by bead milling method can increase the solubility and dissolution rate of mefenamic acid.

Keywords: Mefenamic Acid, Chitosan, Sodium Alginate, Solid Dispersion, Bead Milling, Dissolution Rate, Solubility, XRD, FTIR, SEM

**STUDI SISTEM DISPERSI PADAT ASAM MEFENAMAT DENGAN
KOMBINASI KITOSAN DAN NA-ALGINAT SECARA BEAD MILLING
DENGAN VARIASI JUMLAH KITOSAN**

**SAHRUL KURNIAWAN
08061282025052**

ABSTRAK

Asam mefenamat merupakan obat yang termasuk dalam *biopharmaceutical classification system* (BCS) kelas II sehingga sukar larut air yang diatasi dengan membuatnya menjadi dispersi padat. Kombinasi kitosan dan natrium alginat digunakan sebagai zat pembawa pada dispersi padat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh kitosan dan natrium alginat sebagai zat pembawa terhadap laju disolusi dispersi padat asam mefenamat. Metode *bead milling* dipilih karena pengerjaannya yang mudah, biayanya yang terjangkau, dan ramah lingkungan. Formula dispersi padat asam mefenamat dibuat sebanyak tiga formula dengan variasi jumlah kitosan. Evaluasi dan karakterisasi sampel dispersi padat asam mefenamat dilakukan melalui uji XRD, FTIR, SEM, uji kelarutan, dan uji disolusi. Hasil pengujian menunjukkan penurunan derajat kristal asam mefenamat, tidak adanya pembentukan gugus fungsi baru, perubahan morfologi dispersi padat, kelarutan dispersi padat pada larutan SIF, dan peningkatan laju disolusi asam mefenamat dalam dispersi padat. Berdasarkan hasil pengujian, dapat disimpulkan pembuatan dispersi padat asam mefenamat dengan metode *bead milling* dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi asam mefenamat.

Keywords: Asam Mefenamat, Kitosan, Natrium Alginat, Dispersi Padat, *Bead Milling*, Laju Disolusi, Kelarutan, XRD, FTIR, SEM

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH.....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR	vii
<i>ABSTRACT</i>	xi
ABSTRAK.....	xii
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviii
DAFTAR SINGKATAN	xix
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang Masalah.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Asam Mefenamat	5
2.2 Kelarutan Zat	7
2.3 Disolusi	9
2.4 Sistem Dispersi Padat	10
2.5 Kristal Bahan Obat.....	13
2.5.1 Kristal dan Amorf	13
2.5.2 Polimorfisme	15
2.6 Metode Pembuatan Dispersi Padat	16
2.6.1 Metode <i>Hot Melt (Fusion Methode)</i>	16
2.6.2 Metode <i>Hot Melt Extrusion (HME)</i>	17
2.6.3 Metode <i>Solvent Evaporation</i>	17
2.6.4 Metode Kompleks Inklusi.....	18

2.6.5	Metode <i>Spray Drying</i>	18
2.6.6	Metode <i>Bead Milling</i>	19
2.7	Komponen Penyusun Dispersi Padat	20
2.7.1	Asam Mefenamat	20
2.7.2	Kitosan	20
2.7.3	Natrium Alginat	22
2.8	Karakterisasi Dispersi Padat	24
2.8.1	XRD (<i>X-Ray Diffraction</i>).....	24
2.8.2	FTIR (<i>Fourier Transform Infrared</i>).....	25
2.8.3	SEM (<i>Scanning Electron Microscopy</i>)	25
BAB III METODOLOGI PENELITIAN		27
3.1.	Waktu dan Tempat Penelitian	27
3.2.	Alat dan Bahan.....	27
3.2.1	Alat.....	27
3.2.1	Bahan	27
3.3.	Preparasi Bahan	28
3.3.1.	Preparasi <i>Physical Mixture</i>	28
3.3.2.	Preparasi Dapar Fosfat pH 7,4	28
3.3.3.	Analisis Asam Mefenamat.....	29
3.4.	Formula	29
3.5.	Pembuatan Dispersi Padat.....	30
3.6.	Evaluasi dan Karakterisasi Dispersi Padat.....	31
3.6.1	Uji Kelarutan.....	31
3.6.2	Uji Disolusi	31
3.6.3	<i>X – Ray Diffraction (XRD)</i>	31
3.6.4	<i>Fourier Transform Infrared (FTIR)</i>	33
3.6.5	<i>Scanning Electron Microscope (SEM)</i>	33
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		34
4.1.	Preparasi Formula Dispersi Padat Asam Mefenamat.....	34
4.2.	Analisis Asam Mefenamat.....	35
4.3.	Evaluasi dan Karakterisasi	37
4.3.1.	Uji Kelarutan.....	37
4.3.2.	Hasil Analisis dengan <i>X-Ray Diffraction (XRD)</i>	38
4.3.3.	Hasil Analisis dengan <i>Fourier Transform Infrared (FTIR)</i>	42
4.3.4.	Hasil Analisis dengan <i>Scanning Electron Microscope (SEM)</i>	46
4.4.	Uji Disolusi	48

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	53
5.1. Kesimpulan	53
5.2. Saran	53
DAFTAR PUSTAKA	54
LAMPIRAN.....	60
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	80

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Kriteria kelarutan	7
Tabel 2. Formula dispersi padat asam mefenamat	30
Tabel 3. Hasil uji kelarutan	38
Tabel 4. Perbandingan intensitas difraktogram XRD	40
Tabel 5. Hasil perbandingan FTIR.....	45

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur kimia asam mefenamat.....	5
Gambar 2. Perbedaan struktur (a) kristal dan (b) amorf	14
Gambar 3. Asam mefenamat.....	20
Gambar 4. Struktur kimia kitosan	20
Gambar 5. Struktur kimia natrium alginat	22
Gambar 6. Dispersi padat asam mefenamat yang dibuat dengan teknik <i>Bead Milling</i>	34
Gambar 7. Spektrum UV-Vis asam mefenamat standar	36
Gambar 8. Kurva baku kalibrasi asam mefenamat	37
Gambar 9. Difraktogram asam mefenamat murni.....	39
Gambar 10. Difraktogram <i>physical mixture</i> dan dispersi padat.....	41
Gambar 11. Hasil FTIR asam mefenamat, Na-alginat, dan kitosan.....	43
Gambar 12. Hasil FTIR <i>physical mixture</i> dan dispersi padat	44
Gambar 13. Hasil analisis SEM (a) asam mefenamat murni, (b) <i>physical mixture</i> , (c) dispersi padat	47
Gambar 14. Grafik perbandingan rata-rata persen pelepasan	49

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum	60
Lampiran 2. Skema Kerja Formulasi Dispersi Padat Asam Mefenamat	61
Lampiran 3. <i>Certificate of Analysis</i> Asam Mefenamat	62
Lampiran 4. <i>Certificate of Analysis</i> Kitosan	63
Lampiran 5. <i>Certificate of Analysis</i> Na-Alginat	64
Lampiran 6. Bahan yang digunakan	65
Lampiran 7. Hasil Formulasi <i>Physical Mixture</i> dan Dispersi Padat	66
Lampiran 8. Hasil Uji Kelarutan	67
Lampiran 9. Kurva Kalibrasi Asam Mefenamat	69
Lampiran 10. Perhitungan Derajat Kristalinitas XRD	70
Lampiran 11. Perhitungan Ukuran Kristal XRD	71
Lampiran 12. Pengujian Disolusi	72
Lampiran 13. Hasil Perhitungan Uji Disolusi	73
Lampiran 14. Hasil Analisis SPSS 27®	75

DAFTAR SINGKATAN

ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
BCS	: <i>Biopharmaceutical Classification System</i>
DE	: <i>Disolution Efficiency</i>
FTIR	: <i>Fourier Transform Infrared</i>
IR	: <i>Infrared</i>
mg	: <i>Miligram</i>
mL	: <i>Mililiter</i>
pH	: <i>Potential of Hydrogen</i>
ppm	: <i>Part Per Milion</i>
SEM	: <i>Scanning Electron Microscope</i>
SGF	: <i>Simulated Gastrintestinal Fluid</i>
SIF	: <i>Simulated Intestinal Fluid</i>
XRD	: <i>X-Ray Diffraction</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Asam mefenamat yang termasuk turunan asam antranilat merupakan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) yang sering digunakan untuk mengatasi nyeri ringan hingga sedang. Secara biofarmasi, asam mefenamat dikategorikan sebagai obat kelas II dalam *biopharmaceutical classification system* (BCS). Walaupun memiliki kelarutan rendah dalam air, obat ini memiliki permeabilitas yang tinggi. Tingkat ketersediaan hayati absolutnya mencapai sekitar 90-100% (Modi & Patel, 2015). Untuk obat yang termasuk dalam kelas II BCS, proses pelarutan memiliki peranan yang sangat penting dalam memastikan penyerapan obat yang optimal atau dapat diterima. Asam mefenamat sangat umum digunakan di Indonesia dan tersedia dalam bentuk sediaan padat yang diberikan secara oral (Nurhikmah *et al.*, 2016).

Obat yang memiliki kelarutan rendah dalam tubuh dapat terbuang dengan sia-sia, mengurangi efektivitasnya (Nurhikmah *et al.*, 2016). Berbagai metode telah dilaporkan untuk meningkatkan kelarutan obat, seperti pembuatan dispersi padat, pengurangan ukuran partikel, nanosuspension, proses *supercritical fluid* (SCF), teknik kriogenik (Savjani *et al.*, 2012). Teknik menarik dan sederhana yang baru-baru ini dikembangkan adalah dispersi padat. Melalui teknik ini, kelarutan senyawa obat yang sulit larut dalam bentuk padat dapat ditingkatkan dengan mengombinasikan dua atau lebih komponen yang membentuk ikatan hidrogen. Hasilnya, kelarutan senyawa obat dapat meningkat secara signifikan (Sareen *et al.*, 2012).

Teknik *bead milling* pada dispersi padat dengan berbagai polimer dalam modifikasi senyawa obat yang sulit larut dalam air diharapkan mampu meningkatkan kemampuan larut serta penyerapan zat tersebut dalam tubuh. Hal ini disebabkan oleh perubahan sifat padatan senyawa obat yang terjadi selama proses penggilingan. Proses ini mengubah struktur padatan kristal senyawa obat menjadi bentuk amorf yang terikat dalam struktur polimer (Friedrich *et al.*, 2005). Menurut penelitian yang telah dilakukan oleh Yang *et al* (2012) proses *bead milling* dipfluzin dengan polimer polivinilpirolidon (PVP) dapat meningkatkan kelarutannya pada medium dapar fosfat pH 4,5. Jika dibandingkan dengan metode lain yang bertujuan meningkatkan kelarutan zat, teknik *bead milling* dianggap sebagai opsi yang mudah dilakukan dan ramah lingkungan. Hal ini karena teknik ini tidak memerlukan penggunaan bahan kimia seperti pelarut organik (Garg *et al.*, 2009).

Kitosan merupakan polisakarida polikationik linear yang memiliki sifat-sifat menarik seperti biokompatibilitas, biodegradabilitas enzimatik, dan kemampuan mukoadhesif yang baik (Aycan & Alemdar, 2018). Keunggulan-keunggulan ini membuat kitosan banyak diaplikasikan dalam bidang biomedis salah satunya untuk peningkatan bioavailabilitas obat. Namun, kendala yang dihadapi adalah kelarutan kitosan yang rendah pada pH di atas 6,5, sehingga membatasi penggunaannya dalam penghantaran obat yang dikontrol (Hanna & Saad, 2019). Hal ini dapat diatasi dengan modifikasi kimia kitosan yaitu dilakukan melalui pembentukan ikatan silang kovalen dan ionik, di mana salah satu polimer dari kelompok polisakarida yang sering digunakan untuk memodifikasi kitosan adalah natrium alginat (Angadi *et al.*, 2012).

Natrium alginat merupakan polisakarida linear hidrofilik dengan muatan negatif dari gugus karboksil yang dapat membentuk ikatan silang dengan kation divalen seperti Ca^{2+} , Zn^{2+} , dan sebagainya. Pembentukan ikatan silang ini dapat memengaruhi kelarutan alginat dalam air. Sifat kemampuan ikatan silang membuat alginat sering digunakan dalam kombinasi dengan polimer lain, termasuk kitosan (Angadi *et al.*, 2012). Keunggulan lainnya dari alginat adalah sifat non-toksik, biokompatibilitas, biodegradabilitas, mukoadhesif, ketersediaan yang luas, dan biaya yang rendah, semuanya mendukung pengaplikasiannya dalam berbagai bidang (Blandon *et al.*, 2016). Kombinasi kompleks kitosan-alginat selain dapat meningkatkan kelarutan juga dapat meningkatkan stabilitas obat dalam cairan biologis (Angadi *et al.*, 2012).

Berdasarkan uraian di atas, maka perlu dilakukan penelitian mengenai studi sistem dispersi padat asam mefenamat dengan kombinasi kitosan dan Na-alginat secara *bead milling* dengan variasi jumlah kitosan terhadap laju disolusi. Evaluasi yang dilakukan terhadap sampel dispersi padat asam mefenamat antara lain uji kelarutan dan uji laju disolusi serta analisis karakterisasi *X-Ray Diffraction (XRD)* untuk mengetahui derajat kristalinitas, analisis struktur *Fourier Transform Infrared (FTIR)* untuk mengetahui pembentukan gugus fungsi baru atau tidak dan analisis *Scanning Electron Microscope (SEM)* untuk mengetahui perubahan morfologi dispersi padat dari kristal ke amorf.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh kitosan dan natrium alginat sebagai zat pembawa dispersi padat asam mefenamat terhadap laju disolusi?
2. Bagaimana karakterisasi dari dispersi padat asam mefenamat yang dipreparasi secara *bead milling*?
3. Berapa jumlah kitosan dari dispersi padat asam mefenamat yang terbaik terhadap laju disolusi?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh kitosan dan natrium alginat sebagai zat pembawa dispersi padat asam mefenamat terhadap laju disolusi.
2. Mengetahui karakterisasi dari dispersi padat asam mefenamat yang dipreparasi secara *Bead Milling*.
3. Mengetahui jumlah kitosan dari dispersi padat asam mefenamat yang terbaik terhadap laju disolusi.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan akan memberikan wawasan terkait sistem dispersi padat asam mefenamat yang dipreparasi dengan kombinasi kitosan dan natrium alginat menggunakan teknik *bead milling*, terutama dalam konteks kelarutan dan laju disolusi. Data yang dihasilkan diharapkan dapat menjadi kontribusi berharga bagi penelitian selanjutnya, khususnya dalam pengembangan karakteristik dispersi padat asam mefenamat.

DAFTAR PUSTAKA

- Abourehab, M. A. S., Pramanik, S., Abdelgawad, M. A., Abualsoud, B. M., Kadi, A., Ansari, M. J., & Deepak, A. 2022, Recent Advances of Chitosan Formulations in Biomedical Applications, *International Journal of Molecular Sciences*, **23(18)**: 1–45.
- Adeli, E. 2016, Preparation and evaluation of azithromycin binary solid dispersions using various polyethylene glycols for the improvement of the drug solubility and dissolution rate, *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **52(1)**: 1–13.
- Angadi, S. C., Manjeshwar, L. S., Aminabhavi, T. M. 2012, Novel composite blend microbeads of sodium alginate coated with chitosan for controlled release of amoxicillin, *Int J Biol Macromol*, **51(1-2)**: 45–55.
- Aycan, D., Alemdar, N. 2018, Development of pH-responsive chitosan-based hydrogel modified with bone ash for controlled release of amoxicillin, *Carbohydr Polym*, **184**: 401–407.
- Bakhtiari, S. E., Zhu, Z., Magdysyuk, O. V, Brocchini, S., & Williams, G. R. 2023, Amorphous solid dispersions of lidocaine and lidocaine HCl produced by ball milling with well-defined RAFT-synthesised methacrylic acid polymers, *International Journal of Pharmaceutics*, **644**.
- Bhadra, S., Kumar, M., Jain, S., & Agrawal, S. 2004, Spherical Crystallization of Mefenamic Acid, *Pharmaceutical Technology*, **28**: 66–76.
- Blandón, L. M., Islan, G. A., Castro, G. R., Nosedá, M. D., Thomaz-Soccol, V., Soccol, C. R. 2016, Kefiran-alginate gel microspheres for oral delivery of ciprofloxacin, *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, **145**: 706–715.
- Cao, C., Nian, B., Li, Y., Wu, S., & Liu, Y. 2019, Multiple Hydrogen-Bonding Interactions Enhance the Solubility of Starch in Natural Deep Eutectic Solvents: Molecule and Macroscopic Scale Insights, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 1–36.
- Chaturvedi, K., Ganguly, K., More, U. A., Reddy, K. R., Dugge, T., Naik, B., Aminabhavi, T. M., & Noolvi, M. N. 2019, *Natural Polysaccharides in Drug Delivery and Biomedical Applications*. Elsevier Inc, Amsterdam, Netherlands.

- Chiou, W. L., & Riegelman, S. 1971, Pharmaceutical applications of solid dispersion systems, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **60(9)**: 1281–1302.
- Cimolai, N. 2013, The potential and promise of mefenamic acid. *Expert Rev. Clin. Pharmacol*, **6(3)**: 289–305.
- Colin, R. G., Christopher, T. W., & Örn, A. 2004, Drugs As Materials: Valuing Physical Form In Drug Discovery, *Nature Reviews*, **3**: 926–934.
- Corrigan, O. I. 1986, Retardation of polymeric carrier dissolution by dispersed drugs: Factors influencing the dissolution of solid dispersions containing polyethylene glycols, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **12(11–13)**: 1777–1793.
- 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.
- Friedrich, H., Nada, A., & Bodmeier, R. 2005, Solid State And Dissolution Rate Characterization Of Co-Ground Mixtures Of Nifedipine And Hydrophilic Carriers, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **31(8)**: 719–728.
- Garg, A., Singh, S., Rao, V. U., Bindu, K., & Balasubramaniam, J. 2009, Solid State Interaction Of Raloxifene Hcl With Different Hydrophilic Carriers During Co-Grinding And Its Effect On Dissolution Rate, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **35(4)**: 455–470.
- Hanna, D. H., Saad, G. R. 2019, Encapsulation of ciprofloxacin within modified xanthan gum chitosan based hydrogel for drug delivery, *Bioorg Chem*, **84**: 115–122.
- Helmiyati, & Aprilliza, M. 2017. Characterization and Properties of Sodium Alginate From Brown Algae Used as an Ecofriendly Superabsorbent. *Materials Science and Engineering*, **188**: 1–5.
- Hou, L., & Wu, P. 2019, Exploring the hydrogen-bond structures in sodium alginate through two-dimensional correlation infrared spectroscopy, *Carbohydrate Polymers*, **205**: 420–426.
- Jambhekar, S. S., & Breen, P. J. 2013, Drug dissolution: Significance of physicochemical properties and physiological conditions, *Drug Discovery*

Today, **18(23–24)**: 1173–1184.

- Kaczmarek, M. B., Struszczyk-Swita, K., Li, X., Szczęsna-Antczak, M., & Daroch, M. 2019, Enzymatic modifications of chitin, chitosan, and chitooligosaccharides, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **7**.
- Kavesh, S., & Schultz, J. M. 1970, Lamellar and interlamellar structure in melt-crystallized polyethylene. I. Degree of crystallinity, atomic positions, particle size, and lattice disorder of the first and second kinds, *Journal of Polymer Science Part A-2: Polymer Physics*, **8(2)**: 243–276.
- Kotak, U., Prajapati, V., Solanki, H., Jani, G., & Jha, P. 2015, Co-crystallization Technique - Its rationale and recent progress, *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **4(4)**: 1484–1508.
- Kusumaningsih, T., Masykur, A., & Arief, U. 2004, Synthesis of chitosan from chitin of escargot (*Achatina fulica*), *Biofarmasi Journal of Natural Product Biochemistry*, **2(2)**: 64–68.
- Lachman, L., Lieberman, H., & Kanig, J. 1986, *The Theory And Practise of Industrial Pharmacy*. Lea & Febiger, US.
- Laudanno, O. M., Cesolari, J. A., Esnarriaga, J., San Miguel, P., & Bedini, O. A. 2000, In Vivo Selectivity Of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs And Gastrointestinal Ulcers In Rats, *Dig. Dis. Sc.*, **45(7)**: 1359–1365.
- Lee, E. H. 2014, A practical guide to pharmaceutical polymorph screening & selection, *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **9(4)**: 163–175.
- Leuner, C., & Dressman, J. 2000, Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **50**, 47–60.
- Lin, H. L., Hsu, P. C., & Lin, S. Y. 2013, Theophylline-citric acid co-crystals easily induced by DSC-FTIR microspectroscopy or different storage conditions, *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **8(1)**: 19–27.
- Loh, Z. H., Samanta, A. K., & Sia Heng, P. W. 2014, Overview of milling techniques for improving the solubility of poorly water-soluble drugs, *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **10(4)**: 255–274.
- Marchi, L., Dinelli, F., Maccagnani, P., Costa, V., Chenet, T., Belletti, G., Natali, M., Cocchi, M., Bertoldo, M., & Seri, M. 2022, Sodium Alginate as a Natural

- Substrate for Efficient and Sustainable Organic Solar Cells, *ASC Sustainable Chemistry & Engineering*, **10(47)**: 15608–15617.
- Martindale. 2009, *The Complete Drug Reference 36th Edition*, Pharmaceutical Press, UK.
- Modi, S. V, & Patel, N. J. 2015, Development And Evaluation Of Self Emulsifying Drug Delivery Of A Poorly Water Soluble NSAID, *World J Pharm Pharm Sci*, **4**: 462–479.
- Mourya, V. K., & Inamdar, N. N. 2008, Chitosan-modifications and applications: Opportunities galore, *Reactive and Functional Polymers*, **68(6)**: 1013–1051.
- Nahar, K., Hossain, M. K., & Khan, T. A. 2017, Alginate and its versatile application in drug delivery, *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, **9(5)**: 606–617.
- 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.
- Ogawa, Y., Naito, P. K., & Nishiyama, Y. 2019, Hydrogen-bonding network in anhydrous chitosan from neutron crystallography and periodic density functional theory calculations. *Carbohydrate Polymers*, **207**: 211–217.
- Pabisch, S., Wagermaier, W., Zander, T., Li, C., & Fratzl, P. 2013, *Methods in Enzymology* (1st ed., Vol. 532), Elsevier Inc. Amsterdam, Natherlands.
- Paques, J. P., Van Der Linden, E., Van Rijn, C. J. M., & Sagis, L. M. C. 2014, Preparation methods of alginate nanoparticles, *Advances in Colloid and Interface Science*, **209**: 163–171.
- Pratiwi, R. A., & Nandiyanto, A. B. D. 2022, How to Read and Interpret UV-VIS Spectrophotometric Results in Determining the Structure of Chemical Compounds, *Indonesian Journal of Educational Research and Technology*, **2(1)**: 1–20.
- Qin, Y. 2008, Alginate fibres: An overview of the production processes and applications in wound management, *Polymer International*, **57(2)**: 171–180.
- Robert, C. J., Armas, H. N., & Janseen, S. 2008, Characterization of ternary solid dispersion of itraconazole PEG 6000, *J Pharm Sci*, **97**: 2110-2210.

- Saifee, M., Inamdar, N., Dhamecha, D. L., & Rathi, A. A. 2009, Drug Polymorphism: A Review, *International Journal of Health Research*, **2(4)**: 291–306.
- Sareen, S., Joseph, L., & Mathew, G. 2012, Improvement in solubility of poor water-soluble drugs by solid dispersion, *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, **2(1)**: 12.
- Savjani, K. T., Gajjar, A. K., & Savjani, J. K. 2012, Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques, *ISRN Pharmaceutics*, 1–10.
- Setyawan, D., Wardhana, N. K., & Sari, R. 2015, Solubility, dissolution test and antimalarial activity of artesunate nicotinamide co-crystal prepared by solvent evaporation and slurry methods, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, **8(2)**: 164–166.
- Shariatnia, Z., & Jalali, A. 2018, Chitosan-based hydrogels: Preparation, properties and applications, *Int. J. Biol. Macromol*, **115**: 194–220.
- Skaugrud, Ø., Hagen, A., Borgersen, B., & Dornish, M. 1999, Biomedical and Pharmaceutical Applications of Alginate and Chitosan, *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews*, **16(1)**: 23–40.
- Smallman, R., & Bishop, R.. 1999, *Modern Physical Metallurgy and Materials Engineering 6th Ed.* Butterworth-Heinemann, UK.
- Spadari, C. de C., Lopes, L. B., & Ishida, K. 2017, Potential use of alginate-based carriers as antifungal delivery system, *Frontiers in Microbiology*, **8**: 1–11.
- 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.
- Topacli, A., & Ide, S. 1999, Molecular structures of metal complexes with mefenamic acid, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **21(5)**: 975–982.
- Uddin, R., Saffoon, N., & Sutradhar, K. B. 2011, Dissolution and Dissolution Test Apparatus: A Review. *International Journal of Current Biomedical and Pharmaceutical Research*, **1(4)**: 201–207.
- USP. 2003, *United States Pharmacopeia*. US Pharmacopeial Convention Inc, US.

- Utami, D., 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.
- Varma, R., & Vasudevan, S. 2020, Extraction, characterization, and antimicrobial activity of chitosan from horse mussel modiolus modiolus, *ACS Omega*, **5(32)**: 20224–20230.
- Venkatram, S., McCollum, J., Stingelin, N., & Brettmann, B. 2023, A close look at polymer degree of crystallinity versus polymer crystalline quality, *Polymer International*, **72(10)**: 855–860.
- Vranic, E. 2004, Amorphous Pharmaceutical Solids, *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, **4(3)**: 35–39.
- Wu, T. K., Lin, S. Y., Lin, H. L., & Huang, Y. T. 2011, Simultaneous DSC-FTIR microspectroscopy used to screen and detect the co-crystal formation in real time, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **21(10)**: 3148–3151.
- Yang, C., Xu, X., Wang, J., & An, Z. 2012, Use of the co-grinding method to enhance the dissolution behavior of a poorly water-soluble drug: Generation of solvent-free drug-polymer solid dispersions, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **60(7)**: 837–845.
- Yellela, S. R. K. 2010, Pharmaceutical technologies for enhancing oral bioavailability of poorly soluble drugs, *Journal of Bioequivalence & Bioavailability*, **2(2)**: 28–36.
- Zargar, V., Asghari, M., & Dashti, A. 2015, A Review on Chitin and Chitosan Polymers: Structure, Chemistry, Solubility, Derivatives, and Applications. *ChemBioEng Reviews*, **2(3)**: 204–226.