

**FORMULASI DISPERSI PADAT IBUPROFEN DENGAN
NATRIUM ALGINAT DAN VARIASI KITOSAN MENGGUNAKAN
TEKNIK *CO-GRINDING***

SKRIPSI

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



OLEH:

AGUNG MULYANA

08061382025114

JURUSAN FARMASI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2024

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : Formulasi Dispersi Padat Ibuprofen dengan Natrium Alginat dan Variasi Kitosan Menggunakan Teknik Co-Grinding
Nama Mahasiswa : Agung Mulyana
NIM : 08061382025114
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 19 Desember 2023 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 2 Januari 2024

Pembimbing :

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

()

Pembahas :

1. Dr. Neza Rahayu Palapa, M.Si.
NIP. 199505292022032017
2. Dr. Nirwan Syarif, M.Si.
NIP. 197010011999031003

()
()

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI



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

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : Formulasi Dispersi Padat Ibuprofen dengan Natrium Alginat dan Variasi Kitosan Menggunakan Teknik Co-Grinding

Nama Mahasiswa : Agung Mulyana

NIM : 08061382025114

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 20 Maret 2024 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan masukan panita sidang skripsi.

Inderalaya, 20 Maret 2024

Ketua :

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



Anggota :

1. Dr. Neza Rahayu Palapa, M.Si.
NIP. 199505292022032017
2. Dr. Nirwan Syarif, M.Si.
NIP. 197010011999031003



Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI



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

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Agung Mulyana

NIM : 08061382025114

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, 22 Maret 2024

Penulis,



Agung Mulyana

NIM. 08061382025114

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

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

Nama Mahasiswa : Agung Mulyana
NIM : 08061382025114
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 “Formulasi Dispersi Padat Ibuprofen dengan Natrium Alginat dan Variasi Kitosan Menggunakan Teknik *Co-Grinding*” 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, 22 Maret 2024
Penulis,



Agung Mulyana
NIM. 08061382025114

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Segala puji bagi Allah SWT, atas rahmat dan karunia-Nya

Sholawat serta salam selalu dicurahkan

kepada Rasulullah Muhammad SAW

Teriring doa dan rasa syukur

Saya persembahkan skripsi ini untuk

Keluarga yang selalu memberikan doa dan dukungan dan

Sahabat yang selalu beriringan menjadi bagian kisah kehidupan

“Sesungguhnya pada penciptaan langit dan bumi, pergantian malam dan siang, kapal yang berlayar di laut dengan (mutan) yang bermanfaat bagi manusia apa yang diturunkan Allah dari langit berupa air, lalu dihidupkan-Nya bumi setelah mati (kering), dan Dia tebarkan di dalamnya bermacam-macam binatang, dan perkisaran angin dan awan yang dikendalikan antara langit dan bumi, (semua itu) sungguh, merupakan tanda-tanda (kebesaran Allah) bagi orang-orang yang mengerti.” (Q.S. Al Baqarah : 164)

MOTTO

RidhoNya Allah Ridhonya Orang Tua

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada Allah SWT karena berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Formula Dispersi Padat Ibuprofen dengan Natrium Alginat dan Variasi Kitosan Menggunakan Teknik *Co-Grinding*” Penulisan skripsi ini dibuat untuk memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) di Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Penelitian dan penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis sampaikan rasa terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT, Berkat izin dan kehendak-Nya penulis dapat menyelesaikan studi. Serta Baginda Nabi Muhammad Shalallaahu ‘Alayhi Wasallam yang meberikan suri tauladan untuk ummatnya.
2. Orang tua penulis, Alm. Akman, S.H., M.H., yang telah memberikan seluruh yang beliau miliki untuk kesuksesan anaknya. Mala Pipa Hernani, ibu yang sangat kuat dan tegar dalam memberikan arti sebuah kehidupan. Serta kakak tercinta Dwi Ayu Lestari, S.Ikom dan Adik Putri Angelina yang selalu memberikan support dan motivasi kepada penulis, sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas akhirnya tepat pada waktunya.
3. Seluruh anggota keluarga H. Yasin.
4. Bapak Prof. Dr. Taufiq Marwa, SE. M.Si., selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Prof. Hermansyah, S.Si., M.Si., Ph.D., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Ibu Prof. Dr. Miksusanti, M.Si., selaku Ketua Program Studi Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini berjalan dengan lancar.
5. Bapak Dr. rer. nat. apt. Mardiyanto, M.Si., selaku dosen pembimbing atas seluruh bantuan, bimbingan, doa, dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi hingga selesai.
6. Ibu Dr. Neza Rahayu Palapa, M.Si., dan Bapak Dr. Nirwan Syarif, M.Si., selaku dosen pembahas atas saran yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi.

7. Seluruh dosen, staf, dan analis laboratorium Program Studi Farmasi dan Laboratorium Dasar Bersama, Universitas Sriwijaya, atas ilmu, bantuan, dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis.
8. Sahabat seperjuangan anak dospem pak Anto, Irvan Agustianus Alamsyah S.Farm., Elvan Haryadi, S.Farm dan Sahrul Kurniawan, S.Farm., dan seluruh mahasiswa Farmasi Universitas Sriwijaya Angkatan 2020 atas kebersamaan, dukungan dan semua bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian, dan penyusunan skripsi hingga selesai.
9. Sahabat sekaligus keluarga terbaik, Gerina Patricia, Khusnul Kholipah, Veza Abelita Junifa, Ira Yuliani, Septia Kumala, Alvi Ilham Amdani yang telah memberikan support dan kebahagiaan selama ini, semoga Allah selalu memberikan kebahagiaan atas kebaikan kalian.
10. Kakak-kakak yang telah banyak membantu penulis penyusunan skripsi hingga selesai.
11. Orang-orang terbaik yang telah menemani penulis dalam penyusunan skripsi. Serta seluruh pihak yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai.

Semoga Allah SWT memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan. Penulis sangat berharap kritik dan saran yang membangun dari pembaca untuk perbaikan selanjutnya. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak.

Inderalaya, 22 Maret 2024
Penulis,



Agung Mulyana
NIM. 08061382025114

FORMULATION OF SOLID DISPERSION IBUPROFEN WITH SODIUM ALGINATE AND CHITOSAN VARIATIONS USING CO-GRINDING TECHNIQUE

AGUNG MULYANA

08061382025114

ABSTRACT

Ibuprofen is included in the Biopharmaceutical Classification System (BCS) Class II, namely drugs with irregular, slow and incomplete absorption properties. The combination of chitosan polymer with sodium alginate will increase the solubility of ibuprofen without causing systemic toxicity. Making a solid dispersion of ibuprofen using the co-grinding technique is carried out with the aim of reducing the particle size of the drug so that it dissolves more easily. Ibuprofen solid dispersion formula is made in three formulations using varying amounts of sodium alginate and chitosan. Ibuprofen solid dispersion samples were evaluated and characterized through XRD, FTIR, SEM, solubility tests and dissolution tests. The test results showed that the strength of the crystallinity was reduced through XRD characterization, there was no chemical interaction between Ibuprofen and the chitosan sodium alginate combination through FTIR characterization, and the morphology of the solid dispersion had changed to an amorphous form. the solubility of the solid dispersion in the SIF solution increased, and the dissolution rate of the ibuprofen formulation increased. From the test results, it can be seen that the use of the co-grinding method in making solid dispersions of ibuprofen can increase the solubility and dissolution rate of ibuprofen.

Keywords: Ibuprofen, Sodium Alginate, Chitosan, Co-Grinding, Solid Dispersion, Solubility, Dissolution Rate, XRD, FTIR, SEM

**FORMULASI DISPERSI PADAT IBUPROFEN DENGAN
NATRIUM ALGINAT DAN VARIASI KITOSAN MENGGUNAKAN
TEKNIK *CO-GRINDING***

AGUNG MULYANA

08061382025114

ABSTRAK

Ibuprofen termasuk kedalam sistem Klasifikasi Biofarmasi (BCS) Kelas II yaitu obat dengan sifat penyerapan tidak teratur, lambat dan tidak sempurna. Kombinasi polimer kitosan dengan natrium alginat akan meningkatkan kelarutan ibuprofen tanpa menimbulkan toksisitas sistemik. Pembuatan dispersi padat ibuprofen dengan menggunakan Teknik *co-grinding* dilakukan dengan tujuan untuk memperkecil ukuran partikel obat agar lebih mudah terlarut. Formula dispersi padat ibuprofen dibuat dalam tiga formulasi dengan menggunakan natrium alginat dan kitosan dalam jumlah yang bervariasi. Sampel dispersi padat ibuprofen dievaluasi dan dikarakterisasi melalui uji XRD, FTIR, SEM, uji kelarutan dan uji disolusi. Hasil pengujian menunjukkan bahwa kekuatan sifat kristalinitasnya berkurang melalui karakterisasi dengan XRD, tidak adanya interaksi kimia antara Ibuprofen dan kombinasi kitosan natrium alginat melalui karakterisasi dengan FTIR, serta morfologi dispersi padat yang telah berubah menjadi bentuk amorf. kelarutan dispersi padat dalam larutan SIF meningkat, dan laju disolusi formulasi ibuprofen meningkat. Dari hasil pengujian terlihat bahwa penggunaan metode *co-grinding* pada pembuatan dispersi padat ibuprofen dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi ibuprofen.

Kata Kunci: Ibuprofen, Natrium Alginat, Kitosan, *Co-Grinding*, Dispersi Padat, Kelarutan, Laju Disolusi, XRD, FTIR, SEM

DAFTAR ISI

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
ABSTRACT.....	ix
ABSTRAK.....	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Kristal Bahan Obat	5
2.2 Polimorfisme	6
2.3 Sistem Dispersi Padat	7
2.3.1 Metode Pembuatan Dispersi Padat	9
2.3.1.1 Metode Melting/Fusion	9
2.3.1.2 Metode Solvent Evaporation	9
2.3.1.3 Metode Co – Grinding.....	10
2.3.1.4 Metode Campuran	10
2.4 Komponen Penyusun Dispersi Padat.....	11
2.4.1 Ibuprofen.....	11
2.4.1.1 Sifat Fisikokimia	12
2.4.1.2 Farmakokinetik	13
2.4.1.3 Farmakodinamik	14
2.4.1.4 Penggunaan dan Dosis	14
2.4.1.5 Indikasi dan Kontraindikasi.....	14
2.4.1.6 Mekanisme kerja.....	16
2.4.1.7 Toksisitas dan Efek Samping	17
2.4.1.8 BCS Ibuprofen.....	18
2.4.2 Natrium Alginat	19
2.4.3 Kitosan	19
2.5 Formulasi dengan <i>Bead Milling</i>	21
2.6 Karakterisasi	22
2.6.1 <i>X-Ray Diffraction (XRD)</i>	22
2.6.2 <i>Fourier Transform Infrared (FTIR)</i>	24

2.6.3	<i>Scanning Electron Microscope (SEM)</i>	25
2.7	Pengujian Disolusi.....	26
2.7.1	Faktor Pengaruh Laju Disolusi.....	27
2.7.1.1	Suhu	27
2.7.1.2	Pengadukan.....	28
2.7.1.3	Medium Pelarut	28
2.7.1.4	Formula Sediaan	28
BAB III	METODOLOGI PENELITIAN	29
3.1	Waktu dan Tempat Penelitian	29
3.2	Alat dan Bahan	29
3.2.1	Alat	29
3.2.2	Bahan	29
3.3	Preparasi Bahan	30
3.3.1	Preparasi Campuran Fisik	30
3.3.2	Preparasi Dapar Fosfat pH 7,2	30
3.3.3	Analisis Ibuprofen.....	30
3.3.3.1	Penentuan panjang gelombang serapan maksimum Ibuprofen dengan Dapar Fosfat pH 7.2	31
3.3.3.2	Pembuatan kurva baku Ibuprofen dengan Dapar Fosfat 7.2	31
3.4	Formula.....	31
3.5	Pembuatan Dispersi Padat	32
3.6	Karakterisasi Dispersi Padat Ibuprofen	33
3.6.1	<i>X – Ray Diffraction (XRD)</i>	33
3.6.2	<i>Fourier Transform Infrared (FTIR)</i>	33
3.6.3	Morfologi Dispersi Padat Ibuprofen.....	33
3.7	Evaluasi Dispersi Padat Ibuprofen	34
3.7.1	Uji Kelarutan	34
3.7.2	Uji Disolusi	34
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	35
4.1.	Preparasi Formula Dispersi Padat Ibuprofen	35
4.2	Analisis Ibuprofen	36
4.3	Karakterisasi Dispersi Padat Ibuprofen	39
4.3.1	<i>X – Ray Diffraction (XRD)</i>	39
4.3.2	<i>Fourier Transform Infrared (FTIR)</i>	42
4.3.3	Morfologi Dispersi Padat Ibuprofen.....	45
4.4	Evaluasi Dispersi Padat Ibuprofen	48
4.4.1	Uji Kelarutan	48
4.4.2	Uji Disolusi	51
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN	56
5.1	Kesimpulan.....	56
5.2	Saran	56
	DAFTAR PUSTAKA	57
	LAMPIRAN	65
	DAFTAR RIWAYAT HIDUP	89

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Formula Dispersi Padat Ibuprofen	32
Tabel 2. Nilai Absorbansi Ibuprofen.....	38
Tabel 3. Bilangan gelombang dan gugus fungsi pada Spektra FTIR	43
Tabel 4. Hasil Uji Kelarutan	51

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Perbedaan struktur kristal (a) dan Amorf (b)	5
Gambar 2. Struktur Ibuprofen	11
Gambar 3. Struktur senyawa natrium alginat	19
Gambar 4. Struktur kimia kitosan	20
Gambar 5. Panjang Gelombang Maksimum Ibuprofen	37
Gambar 6. Kurva Kalibrasi Ibuprofen	38
Gambar 7. Hasil Analisis XRD	41
Gambar 8. Perbandingan Hasil FTIR.....	44
Gambar 9. Morfologi dispersi padat ibuprofen (A), <i>physical mixture</i> (B), dan dispersi padat (C)	47
Gambar 10. Hasil uji kelarutan dispersi padat ibuprofen dalam larutan SIF.....	50
Gambar 11. Grafik rata – rata persen pelepasan disolusi.....	52

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Skema Kerja Umum	65
Lampiran 2. Skema Kerja Formulasi Dispersi Padat Ibuprofen	66
Lampiran 3. Bahan yang Digunakan	67
Lampiran 4. Hasil Uji Kelarutan.....	69
Lampiran 5. Hasil Difatogram XRD.....	71
Lampiran 6. Hasil Spektra FTIR.....	73
Lampiran 7. Uji Disolusi.....	75
Lampiran 8. Kurva Kalibrasi Ibuprofen.....	76
Lampiran 9. Perhitungan Hasil Uji Disolusi.....	78
Lampiran 10. Hasil Olah Data SPSS	80
Lampiran 11. <i>Certificate of Analysis</i> Ibuprofen.....	85
Lampiran 12. <i>Certificate of Analysis</i> Natrium Alginat	87
Lampiran 13. <i>Certificate of Analysis</i> Kitosan.....	88

DAFTAR SINGKATAN

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

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Nyeri dan demam adalah sebuah penyakit yang bisa menyerang semua orang. Obat yang digunakan dan diresepkan adalah obat pereda nyeri non-narkotika yang dapat meredakan nyeri ringan dan demam tersebut. Ibuprofen termasuk dalam obat katagori anti inflamasi non steroid (OAINS) yang memiliki ecara kerja sebagai anti inflamasi, analgesik dan antipiretik dimana biasa diresepkan untuk mengatasi nyeri dan demam (Mediansyah dan Soraya, 2017).

Ibuprofen termasuk kedalam sistem Klasifikasi Biofarmasi (BCS) Kelas II yaitu obat dengan permeabilitas tinggi tetapi memiliki kelarutan rendah. Untuk obat-obatan dengan sifat tersebut, penyerapannya seringkali tidak teratur, lambat dan tidak sempurna, sehingga kelarutannya perlu ditingkatkan agar obat dapat cepat lepas dari formulasi (larut dalam cairan saluran cerna, kemudian cepat diserap) dan memberikan dampak cepat. (Ferdiansya *et al.*, 2017).

Solusi yang bisa dilakukan untuk meningkatkan kelarutan obat yaitu dengan metode dispersi padat. Dalam dispersi padat bahan aktif harus terdispersi dalam pembawa atau matriks inert. Keuntungan dari sistem dispersi padat adalah dapat meningkatkan kelarutan obat yang sulit larut dalam air, meningkatkan stabilitas obat, dan meningkatkan kelarutan polimer obat di bagian amorf. Metode pembuatan dispersi padat dengan metode disolusi, obat dan pembawa harus cukup larut dalam pelarut organik yang sesuai seperti etanol, kloroform atau campuran etanol dan diklorometana. (Yenti *el al.*, 2021).

Metode dispersi padat yang digunakan merupakan metode dispersi padat generasi kedua. Dispersi padat ini dilakukan dengan menggunakan pembawa amorf dan bukan pembawa kristal. Obat akan terdispersi dalam pembawa dalam bentuk molekuler. Polimer pembawa yang digunakan adalah polimer alami yaitu kitosan dan natrium alginat (Bindhani *and* Mohapatra, 2018).

Dispersi padat merujuk pada bahan padat yang mengandung minimal dua komponen yang tidak sama, umumnya terdiri dari matriks hidrofilik dan zat obat hidrofobik (Singh *et al.*, 2013). Matriks yang dipilih biasanya terbuat dari polimer alami seperti polisakarida dan protein karena memiliki tingkat biodegradabilitas dan biokompatibilitas yang tinggi. Sebagai contoh, kitosan, sebuah polisakarida, telah terbukti sebagai pembawa yang efektif untuk menaikkan kelarutan dan peningkatan *bioavailability* sejumlah besar obat yang mempunyai kelarutan rendah dalam air. Karena sifat kelarutan kitosan dalam air yang dapat meningkatkan tingkat keterbasahan, kitosan dapat difungsikan sebagai pemercepat pelepasan obat untuk formulasi obat yang sulit larut dalam air (Tile *and* Pawar, 2015).

Polimer alami lain yang cocok untuk digabungkan dalam formulasi dengan kitosan adalah natrium alginat. Natrium alginat telah sering digunakan sebagai materi pembentuk hidrogel dan seringkali disebut sebagai bagian dari peningkatan formula mikropartikel dan sistem penyaluran obat (Borba *et al.*, 2016). Alginat dan kitosan merupakan jenis polimer alami yang memiliki sifat tidak menimbulkan efek biologis bagi tubuh, dan tidak menimbulkan efek toksik bila diberikan (Takka *and* Gürel, 2010).

Dispersi padat dengan menggunakan teknologi *co-grinding* dipilih karena kemampuannya mengubah struktur kristal obat menjadi amorf atau mengurangi bentuk

kristal obat. Metode ini juga memiliki kelebihan yaitu mudah digunakan, berbiaya rendah (Borba *et al.*, 2016). Metode dispersi padat menghasilkan padatan amorf yang meningkatkan kelarutan obat. Kemudahan larutnya padatan amorf terjadi karena molekulnya memiliki energi dan mobilitas yang lebih tinggi daripada kristal. Namun, tingkat energi dan mobilitas yang tinggi ini juga menyebabkan padatan amorf menjadi tidak stabil secara fisik. Saat disimpan, bahan amorf cenderung berubah kembali menjadi bentuk kristal yang lebih stabil secara metastabil. (Chairunnisa dan Wardhana, 2016).

Menurut penelitian yang telah dilakukan oleh Hailaliyanti *et al.*, (2017) tentang peningkatan kelauran dan laju disolusi ketoprofen dengan Teknik *co-grinding*. Rosaini *et al.*, (2020) mengenai sistem dispersi padat nimodipine menggunakan metode *co-grinding*. Serta penelitian yang dilakukan oleh Fadhila *et al.*, (2022) tentang disperse padat celocoxib menggunakan metode *co-grinding* menjelaskan bahwa pada tiap penelitian yang telah dilakukan menunjukkan terjadi peningkatan laju pelepasan obat yang di preparasi dengan menggunakan metode *co-grinding*, maka dari itu peneliti tertarik untuk melakukan penelitian menggunakan obat dengan tingkat kelarutan yang rendah, ditingkatkan kelarutannya menggunakan Teknik *co-grinding*.

Penelitian dilaksanakan untuk mengetahui pengaruh dispersi padat ibuprofen menggunakan natrium alginat dan variasi kitosan sebagai polimer terhadap peningkatan kelarutan obat dan laju disolusi. Setiap sampel terpilih dievaluasi melalui uji kelarutan dan uji disolusi. Karakterisasi disperse padat dianalisis melalui penerapan uji difraksi sinar-X (XRD), spektroskopi inframerah (FTIR), dan pengujian mikroskopi elektron berpindai (SEM).

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh penggunaan Na-alginat dan kitosan terhadap studi sistem dispersi padat ibuprofen menggunakan teknik *co – grinding* berdasarkan variasi konsentrasi kitosan?
2. Berapa jumlah optimal kitosan untuk mampu menghasilkan formula dispersi padat ibuprofen yang stabil?
3. Bagaimana bentuk partikel dispersi padat ibuprofen yang diformulasi dengan teknik *co – grinding*?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh penggunaan Na-alginat dan kitosan terhadap pembentukan dispersi padat ibuprofen menggunakan teknik *co – grinding* berdasarkan variasi jumlah kitosan.
2. Mengetahui jumlah optimal kitosan yang mampu menghasilkan dispersi padat ibuprofen yang stabil.
3. Mengetahui bentuk partikel dispersi padat ibuprofen yang diformulasi dengan teknik *co – grinding*.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah menciptakan formulasi ibuprofen yang dapat meningkatkan sifat fisikokimia serta tingkat disolusi obat tersebut. Pendekatan ini melibatkan pemanfaatan polimer kitosan dan natrium alginat dalam bentuk sistem dispersi padat. Hasilnya diharapkan dapat diimplementasikan oleh industri farmasi untuk menghasilkan formulasi ibuprofen yang lebih unggul, dengan potensi pengembangan sebagai produk yang dapat diperdagangkan di pasaran.

DAFTAR PUSTAKA

- Adeli, E. 2017, The Use of Spray Freeze Drying for Dissolution and Oral Bioavailability Improvement of Azithromycin, *Powder Technology*, **319(16)**: 323–331.
- Al – Rimawi, Fuad, Kharoaf, Maher. 2010, Analysis of Azithromycin and its Related Compounds by RP-HPLC with UV Detection. *Journal of Chromatographic Science*, **48(10)**: 86-90.
- Amirinejad, M. Javid Davodi. M Reza Abbaspour. Abbas Akhgari. Farzin Hadizadeh and Ali Badiie. 2020, Preparation, Characterization and Improved Release Profile of Ibuprofen-phospholipid Association. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **60**: 1-9
- Anderson, P.O., Knoben, J.E., & Troutman, W.G. 2002. *Handbook of Clinical Drug Data* (10th edition). USA: McGRAW-HILL Medical Publishing Division.
- Balestracci A, Ezquer M, Elmo ME. 2015, Cedera ginjal akut terkait ibuprofen pada anak dehidrasi dengan gastroenteritis akut. **30(10)**: 1873-8.
- Bindhani, Sabitri and Mohapatra, Snehamayee. 2018, Recent approaches of solid dispersion: A new concept toward oral bioavailability. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, **11(2)**: 72-78.
- Bodolla, S. and S. Thodeti. 2018, A Review on Characterization Techniques of Nanomaterials, *International Journal of Engineering, Science, and Mathematics*, **7(1)**: 169–175.
- 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**: 350–359.
- Bunaciu, A.A., E.G. Udriștioiu, and H.Y. Aboul-Enein. 2015, X-Ray Diffraction: Instrumentation and Applications, *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, **45(4)**: 289–299.
- Bushra, R, Nousheen, A. 2018, An Overview of Clinical Pharmacology of Ibuprofen. *OMJ*. **25(3)**: 155-161.
- Cahyani, S. E., Bambang, Y. N., Yandi. 2020, Studi stabilitas sediaan Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) asam mefenamat dengan asam oleat sebagai fase minyak, *Jurnal ilmiah Farmasi* **16(2)**: 130-143.

- Chairunnisa, P.S. and Y.W. Wardhana. 2015, Karakterisasi Kristal Bahan Padat Aktif Farmasi: Review Characterization of Solid State API Crystals, *Farmaka*, **14(1)**: 17–32.
- Choudhary, O. P., Priyanka. 2017, Scanning Electron Microscope: Advantages and Disadvantages in Imaging Components. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, **6(5)**: 1877–1882.
- Deepika, B., Tasleem, J., Raju K.N., Sarojini S., and Sri K.S. 2018, Dissolution: A Predictive Tool for Conventional and Novel Dosage Forms, *Journal of Pharma Research*, **7(6)**: 113–119.
- Departemen Kesehatan Indonesia. 1995, *Farmakope Indonesia*. Ed ke 4. Departemen Kesehatan RI: Jakarta.
- Diyanti, R. 2018, Studi Perbandingan Metode Uji Disolusi Sediaan Fast Dissolving Film Amlodipin Besilat menggunakan Apparatus Tipe V dan Metode Franz Diffusion Cell, Skripsi, Universitas Sriwijaya, Indonesia.
- Ekinci M, Ciftci B, Celik EC, Köse EA, Karakaya MA, Ozdenkaya Y. 2020, Sebuah Studi Acak, Terkontrol Plasebo, Double-Blind yang Mengevaluasi Kemanjuran Ibuprofen Intravena dan Acetaminophen untuk Pengobatan Nyeri Pasca Operasi Setelah Bedah Kolesistektomi Laparoskopik. *J Bedah Gastrointest*. **24(4)**:780-785.
- Elfiyani, Rahmah. Anisa Amalia. Alvin Integra. 2020, Pengaruh Konsentrasi-Cyclodextrin Sebagai Ligan pada Kompleks Inklusi untuk Meningkatkan Solubilitas Ibuprofen, *Jurnal Farmasi Sains dan Komunitas* **17(1)**:8-19.
- Ershad M, Ameer MA, Vearrier D. 2023, Penerbitan StatPearls; Treasure Island (FL): Toksisitas Ibuprofen.
- Fadhila, Muthia., Makmur, Indra., Ade V, Sintis., Novita Sari, Yrni., Wahyuni, Sintia. 2022, Karakterisasi Sifat Fiskokimia Dispersi Padat Celecoxib-PEG 4000 dengan Perbandingan Tiga Formula menggunakan Teknik Co-grinding, **13(1)**: 20-27.
- Ferdiansyah, Diko F., Mardiyanto. 2023, Formulasi Dispersi Padat Azitromisin dengan Kitosan dan Natrium Alginat Menggunakan Teknik Co – Grinding. Universitas Sriwijaya, Indonesia.
- Ferdiansyah, Rival., Yola Desnera Putri., Syarif Hamdani., & Angga Julianto. 2017, Peningkatan Kelarutan dan Disolusi Ibuprofen melalui Pembentukan Mikropartikel Metode Emulsification – Ionic – Gelation Menggunakan Polivinil Alkohol (PVA) sebagai Polimer dan Tripolifosfat (TPP) sebagai Agen Crosslink, *IJPST*, **4(3)**: 118-133.

- Fitriani, L., Ramadhani, S., Zaini, Erizal. 2017, Preparation and Characterization of Solid Dispersion Famotidine-Manitol By Co-Grinding Method. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, **10(3)**: 249-253.
- Ganiswarna, S. G., Setiabudy, R., Suyatna, F. D., Ascobat, P., Nafrialdi. 2007, *Farmakologi dan Terapi*, Edisi 4, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Grumezescu, Mihai., Alexandru. 2017, *Multifunctional Systems for Combined Delivery: Biosensing and Diagnostics*, Elsevier Inc, Amsterdam, Netherlands.
- Gyliene, O., Razmute, I., Tarozaitė, R. & Nivinskiene, O. 2003, Chemical composition and sorption properties of chitosan produced from fly larva shells, *Journal Chemical*, **14**: 121 - 127.
- Harry, G. 2009, *Pharmaceutical polymorphism in solids*, 2nd edition, edited by Center for Pharmaceutical Physics Milford, New Jersey: USA Informa Healthcare USA, Inc. 52, Vanderbilt Avenue, New York.
- Hasnain, M. S., Nayak, A, K. 2012, Solubility and Dissolution Enhancement of Ibuprofen by Solid Dispersion Technique Using PEG 6000 - PVP K30 Combination Carrier. *Chemistry Bulgarian Journal Science Education*, **21(1)**: 118-132.
- Hilaliyati, Najmi, Ben, S.E., Zaini, Erizal. 2017, Peningkatan Laju Disolusi Ketoprofen dengan Teknik Co-Grinding Menggunakan Polimer Hidroksipropil Metilselulosa E6. *Jurnal Sains Farmasi dan Klinis*, **3(2)**: 193- 201.
- Hil'ovská L, Jendželovský R, Fedoročko P. 2015, Potensi obat antiinflamasi nonsteroid dalam kemoterapi. *Mol Klinik Oncol*. **3(1)**: 3-12.
- Homayouni, A., M.R. Ehsani, A. Azizi, M.S. Yarmand, and S.H. Razavi. 2007. Effect of Lecithin and Calcium Chloride Solution on the Microencapsulation Process Yield of Calcium Alginate Beads. *Iranian Polymer Journal*, **16(9)**: 597-606.
- Issa, Nizar. 2011, *Towards More Efficient Screening of Pharmaceutical Cocrystals*. University College London: London, h.46-47.
- Jaafarpour M, Hatefi M, Khani A, Khajavikhan J. 2015, Efek komparatif kayu manis dan Ibuprofen untuk pengobatan dismenore primer: uji klinis acak tersamar ganda. *J Clin Diagn Res*. **9(4)**: 4-7.
- Janathan. 2007, *Karakteristik Fisikokimia Tepung Bekatul Serta Optimasi Formula dan Pendugaan Umur Simpan Minuman Campuran Susu Skim dan Tepung Bekatul*. IPB Press. Bogor.

- Kalia, A. and M. Poddar. 2011, Solid Dispersions: An Approach Towards Enhancing Dissolution Rate, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **3(4)**: 9–19.
- Karavas, E., Ktistis, G., Xenakis, A., & Georgarakis, E. 2006, Effect of hydrogen bonding interactions on the release mechanism of felodipine from nanodispersions with polyvinylpyrrolidone. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **63(2)**: 103–114.
- Kementerian Kesehatan RI. 2020, Farmakope Indonesia Edisi VI, Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Khan, T.A., Peh, K.K. & Chang, H.S. 2002, Reporting degree of deacetylation values of chitosan: the influence of analytical methods, *J Pharm Sci*, **5(3)**: 205 - 212.
- Khan, S.A., Sher B.K., Latif U.K. 2018, Fourier Transform Infrared Spectroscopy: Fundamentals and Application in Functional Groups and Nanomaterials Characterization, *Handbook of Materials Characterization*, Springer International Publishing AG.
- Kim, K. 2014, *Chitin and chitosan derivatives*, CRC Press, New York, USA.
- Leuner, C., dan Dressman, J. 2000, Improving Drug Solubility for Oral Delivery Using Solid Dispersion. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **40(7)**: 47-60.
- Mafruhah, O.R., D.P. Sari, T.N.S. Sulaiman. 2013, Uji Disolusi Terbanding Tablet Metformin Hidroklorida Generik Berlogo dan Bermerek, *Majalah Farmasetik*, **9(1)**: 254–258.
- Mediansyah, Aulian., Soraya Rahmanisa. 2017, Hubungan Ibuprofen terhadap Ulkus Gaster, *Majority, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung*, **6(1)**: 6-10.
- Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Maguire T, Roy YM, Tyrrell L. 2015, Non-prescription (OTC) oral analgesics for acute pain - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*.
- Narayan K, Cooper S, Morphet J, Innes K. 2017, Efektivitas pemberian parasetamol versus ibuprofen pada anak demam: Tinjauan literatur sistematis. *J Paediatr Kesehatan Anak*. **53(8)**: 800-807.
- Ningtyas, K.W, Zulfikar, Bambang P. 2015, Identifikasi Ibuprofen, Ketoprofen dan Diklofenak Menggunakan Test Strip Berbasis Reagen Spesifik yang Diimobilisasikan pada Membran Nata De Coco, *Jurnal Ilmu Dasar*, **16(2)**:49-54.

- Nugroho, B., Shinta D, Yandi Syukri. 2010, Karakterisasi Dispersi Padat Ibuprofen-SSG (Sodium Strach Glycolat) dengan Teknik Kneading, *Jurnal Ilmiah Farmasi*, **7(1)**: 1-12.
- Omar, M., P. Makary, and M. Wlodarski. 2015, A Review of Polymorphism and the Amorphous State in the Formulation Strategy of Medicines and Marketed Drugs, *Pharmaceutical and Biosciences Journal*, **3(6)**: 60– 66.
- Omidi, Meisam. 2017, *Biomaterials for Oral and Dental Tissue Engineering*, Woodhead Publishing, Swaston, Great Britania.
- Pinilih, P. 2014, Optimasi kombinasi matriks natrium alginat dan hydroxypropyl methylcellulose untuk tablet lepas lambat kaptopril dengan system mucoadhesive, *Jurnal Pangan Indonesia*, **21**: 1 - 14.
- Pointcross, Inc. 2009, *Crystal Properties and Polymorphism*. Available online at: <http://www1.pointcross.com/source/ddg/steps/preclinical/preformulation/Crystal/index.html> [agustus 10, 2018].
- Rafaniello C, Ferrajolo C. 2016, Risiko komplikasi gastrointestinal terkait NSAID, aspirin dosis rendah dan kombinasinya: Hasil sistem pelaporan farmakovigilans. *Pharmacol Res.* **104**:108-14.
- Rainsford, K.D., *Ibuprofen: Pharmacology, Therapeutics and Side Effects*. 2012, Springer: London.
- Remington. 2016, *Solubility and Dissolution, Physical Pharmacy*, Pharmaceutical Press.
- Rosaini, H., Auzal Hali, Desty Fatonah. 2020, Karakterisasi Sifat Fisikokimia Dispersi Padat Ofloxacin-PEG 4000 Dengan Perbandingan Tiga Formula Menggunakan Metode Co-Grinding. *Jurnal Farmasi Higea*, **12(2)**: 162-170.
- Salazar, J., R.H. Müller, J.P. Moschwirzer. 2014, Combinative Particle Size Reduction Technologies for the Production of Drug Nanocrystals, *Journal of Pharmaceutics*, **214**: 1–14.
- Sekovanic, L. 2011, Precipitation of Amorphous SiO₂ Particles and Their Properties. *Brazilian Journal of Chemical Engineering*, **28(1)**: 89-94.
- Sakaguchi, R.L. & Powers, J.M. 2012, *Craig's restorative dental materials*, 13th edition, Mosby Elsevier, New Jersey, USA.
- Schwier N, Tran N. 2016, Obat Antiinflamasi Non-Steroidal dan Terapi Aspirin untuk Pengobatan Perikarditis Idiopatik Akut dan Berulang. *Farmasi (Basel)*. **9(2)**.

- Setyawan, D. and E. Zaini. 2018, *Polimorf Bahan Aktif Farmasi*, Airlangga University Press, Surabaya, Indonesia.
- Singh, J., Walia, M., & Harikumar, S. L. 2013, Solubility Enhancement by Solid Dispersion Method: A Review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, **3(5)**: 148–155.
- Singh, R., Shitiz K., Singh A. 2017, Chitin and chitosan: biopolymers for wound management. *International wound journal*, **14(6)**: 1276-1289.
- Singh, S., R.S. Baghel, and L. Yadav. 2011, A Review on Solid Dispersions, *International Journal of Pharmacy and Life Sciences*, **2(9)**: 1078– 1095.
- Sigma-Aldrich. 2016, *Chitosan catalog product*, diakses tanggal 13 agustus 2018, <<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/448877?lang=en®ion=ID>>.
- Smallman, R.E. and R.J. Bishop. 1999, *Modern Physical Metallurgy and Materials Engineering 6th Ed*, UK: Butterworth-Heinemann.
- Sultana, S. and A.H.M. Saifuddin. 2016, Review Article: Solid Dispersion Currently Practiced in Pharmaceutical Field, *International Journal of Advancements In Research & Technology*, **5(3)**: 170–175.
- Subaryono. 2010, Modifikasi alginate dan pemanfaatan produknya, *Squalen*, **5(1)**:1-7.
- Syafei, Dedri., Wimpy, P., Yulius Dala. 2018, Studi In-Vitro Tersalut Alginat-Kitosan, *Indonesian E-Journal of Applied Chemistry*, **7(2)**: 69-74
- Takeuchi, Y. 2008. Padatan Kristalin dan Amorf. Tersedia di: http://www.chemis-try.org/materi_kimia/kimia_dasar/padatan1/padatankristalin-dan-amorf/ [13 agustus 2018].
- Takka, S., & Gürel, A. 2010, Evaluation of chitosan/alginate beads using experimental design: Formulation and in vitro characterization. *AAPS PharmSciTech*, **11(1)**: 460–466.
- Terada N, Shimizu Y, Kamba T, Inoue T., *et al.* 2010, Identifikasi EP4 sebagai target potensial untuk pengobatan kanker prostat yang resisten terhadap pembedahan menggunakan model xenograft baru. *Kanker Res.* **70(4)**: 1606-15.
- Thibaut C, Hazard A, Huon C, Desfrere L. 2011, Pengaruh ibuprofen pada pengikatan bilirubin-albumin selama pengobatan paten ductus arteriosus pada bayi prematur. *J Matern Fetal Neonatal Med.* **24(3)**: 7-9.

- Thwala, L.N. 2010, 'Preparation and characterization of chitosan-alginate nanoparticle as a drug delivery system for lipophilic compounds', *Disertasi*, Departement of Pharmacy, Faculty of Science, University of Johannesburg, Johannesburg, South Africa.
- Tile, M. K., & Pawar, A. Y. 2015, Solubility and Dissolution Rate Enhancement Olmesartanmedoxomil by Chitosan Base Co-crystal Approach. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, **5(2)**: 400–411.
- Trianggani, D. F. and Sulistiyaningsih. 2018, Artikel Tinjauan: Dispersi Padat, *Farmaka*, **16(1)**: 93–102.
- Trianggani, D. Dahlia, P, Adeltrudis A. 2017, Formulasi dan Evaluasi Dispersi Padat Ibuprofen dengan Dektrosa sebagai Pembawa dalam Sediaan Suppositoria, *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, **2(2)**:51-56.
- Tsume, Y. Langguth, P. Garcia-Arieta A. 2012, Amidon GL in silico prediction of drug dissolution and absorption with variation in intestinal pH for BCS class II weak acid drugs: ibuprofen and ketoprofen. *Biopharm. Drug Dispos.* **33**: 366–377.
- Wahyuni, Rina., Salman Umar, Putri, Z. 2016, Studi Sistem Dispersi Padat Ibuprofen – manitol dengan Metode Pelarutan. *Jurnal Farmasi Higea*, **8(1)**: 75-87.
- Walsh P, Rothenberg SJ, Bang H. 2018, Keamanan ibuprofen pada bayi di bawah enam bulan: Sebuah studi kohort retrospektif. **13(6)**.
- Wawro ME, Sobierajska K, *et al.* 2019, Obat Antiinflamasi Nonsteroid Mencegah Pembentukan Fibroblas Terkait Kanker yang Bergantung pada Vincristine. *Int J Mol Sci*, **20(8)**.
- Wigayati, M., E., Purawiardi, Ibrahim, Raden. 2015, Analisis Pengaruh Mechanical Milling Menggunakan Planetary Ball Milling Terhadap Struktur Kristal dan Struktur Mikro Senyawa LiBOB. *Jurnal Sains Materi Indonesia*, **16(3)**: 126 - 132.
- Yanuar, Arry., Nursanti, N., Anwar, E. 2010, Eksplorasi dan Karakterisasi Berbagai Kristal Ibuprofen. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, **7(2)**:43-51.
- Yenti, Revi., Elma Dewita Siregar., Elfi Sahlan Ben. 2021, Pembuatan Sistem Dispersi Padat Asam Mefenamat Menggunakan Pva sebagai Pembawa

dengan Metode Penguapan Pelarut, Fakultas Farmasi, Universitas Perintis Indonesia, Padang, **4(2)**: 37-43.

Younis, A., Mahmoud. 2017, Solid Dispersion Teknologi, A Contemporary Overview on A Well-Established Technique. Universal Journal of Pharmaceutical Research, **2(3)**: 15-19.

Zaini, E., Sumirtapura, Y. C., Soewandhi, S. N., Halim, A., Uekusa, H., & Fujii, K. 2010, Cocrystalline phase transformation of binary mixture of trimethoprim and sulfamethoxazole by slurry technique. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, **3(4)**: 26–29.