

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

**SKRIPSI**

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



**Oleh :**

**LUCYANA NATASYA**

**08061282126027**

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

**2025**

## HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

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

Nama Mahasiswa : Lucyana Natasya



NIM : 08061282126027

Jurusan : Farmasi



Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal **10 Februari 2025** serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui dengan saran yang diberikan.

Indralaya, 20 Februari 2025

### Pembimbing:

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

### Pembahas:

1. Dr. Nirwan Syarif, M.Si.  
NIP. 197010011999031003  
  
(.....)
2. Vitri Agustiarini, M.Farm., Apt.  
NIP. 199308162019032025  
  
(.....)

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Farmasi  
Fakultas MIPA UNSRI



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

## HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

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

Nama Mahasiswa : Lucyana Natasya

NIM : 08061282126027

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal **10 Maret 2025** serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan masukan panitia sidang skripsi.

Indralaya, 10 Maret 2025

Ketua:

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


  
(.....)

Anggota:

1. Apt. Najma Annuria Fithri, M.Sc., Ph.D.  
NIP. 198803252015042002

  
(.....)

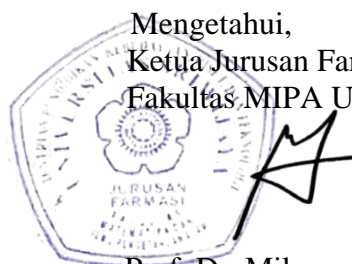
2. Dr. Nirwan Syarif, M.Si.  
NIP. 197010011999031003

  
(.....)

3. Vitri Agustiarini, M.Farm., Apt.  
NIP. 199308162019032025

  
(.....)

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 : Lucyana Natasya  
NIM : 08061282126027  
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain.

Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini berasal dari penulis 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.

Indralaya, 10 Maret 2025  
Penulis,



Lucyana Natasya  
NIM. 08061282126027

## HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

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

Nama : Lucyana Natasya  
NIM : 08061282126027  
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi  
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif (*non-exclusively royalty-free right*)” atas karya ilmiah saya yang berjudul:

“Formulasi dan Optimasi Dispersi Padat Ofloksasin dengan Variasi Jumlah Natrium Alginat dan Kitosan Menggunakan Metode Desain Faktorial”

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya

Indralaya, 10 Maret 2025  
Penulis,



Lucyana Natasya  
NIM. 08061282126027

## 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`la*, Nabi Muhammad *Shallallahu `Alaihi wa sallam*, Ayah, Bunda, Adek, keluarga besar, pembimbing tersayang, dosen, almamater, sahabat serta teman seperjuangan di Farmasi Unsri 2021, dan orang disekeliling saya yang selalu memberikan doa serta dukungan.

وَعَسَىٰ أَنْ تَكْرَهُوا شَيْئًا وَهُوَ خَيْرٌ لَّكُمْ وَعَسَىٰ أَنْ تُحِبُّوا شَيْئًا وَهُوَ شَرٌّ لَّكُمْ وَاللَّهُ يَعْلَمُ  
وَأَنْتُمْ لَا تَعْلَمُونَ

“Dan bisa jadi kamu menyukai sesuatu, padahal ia amat buruk bagimu. Allah mengetahui, sedang kamu tidak mengetahui.”  
(QS. Al-Baqarah: 216)

“Balas dendam terbaik adalah menjadikan dirimu lebih baik dari sebelumnya”

(Ali bin Abi Thalib)

Motto:

“Teruslah berjalan- tidak untuk orang lain, tidak untuk membuktikan kepada siapapun bahwa kamu bisa, tetapi untuk dirimu sendiri”

“Ambil risikonya atau kita tidak akan kemana-mana”

## KATA PENGANTAR

Dengan penuh rasa syukur, penulis mengucapkan Alhamdulillah sebagai ungkapan puji dan syukur ke hadirat Allah SWT. Berkat rahmat dan petunjuk-Nya, skripsi berjudul **“Formulasi dan Optimasi Dispersi Padat Ofloksasin dengan Variasi Jumlah Natrium Alginat dan Kitosan Menggunakan Metode Desain Faktorial”** ini dapat diselesaikan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.) di Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Shalawat serta salam senantiasa tercurah kepada Nabi Muhammad SAW. Penulis berharap dapat terus belajar dan mengembangkan ilmu yang telah diperoleh. Proses penyusunan skripsi ini merupakan perjalanan panjang yang penuh tantangan dan hambatan, baik secara teknis maupun mental. Namun, dengan izin dan pertolongan-Nya, skripsi ini akhirnya dapat diselesaikan. Keberhasilan ini tentu tidak terlepas dari dukungan, bimbingan, serta masukan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT, karena dengan rahmat, kasih sayang, dan petunjuk-Nya, penulis dapat menyelesaikan skripsi ini serta memperoleh pengalaman dan ilmu yang bermanfaat. Shalawat serta salam senantiasa tercurah kepada Nabi Muhammad SAW, yang menjadi teladan bagi seluruh umat dalam menuntut ilmu dan berjuang di jalan kebaikan.
2. Kedua orang tua, Ayah (Adi Iswanto, S.E.) dan Bunda (Nurbudiyanti) dan Adek (Chelsea Alivia). Terima kasih atas doa, pengorbanan, dukungan, cinta, dan motivasi yang telah diberikan kepada penulis, sehingga penulis bisa menyelesaikan skripsi dan perkuliahan ini dengan baik. Semoga kalian senantiasa diberikan umur yang panjang dan bisa menemani Ayuk berproses dalam menjadi pribadi yang lebih baik dan lebih sukses lagi. Terima kasih juga untuk adik bulu (Kevin dan Mochi) yang turut menemani dan menghibur penulis selama menyusun skripsi ini, sehat selalu adik kecil ku.

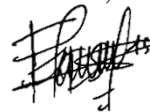
3. Diriku, terima kasih Tasya untuk tidak pernah menyerah dan selalu memberikan yang terbaik bahkan disaat dirimu tidak baik-baik saja. Terima kasih untuk selalu mengusahakan hidup yang kita impikan sejak kecil, terima kasih atas seluruh mimpi-mimpi kecil kita yang berhasil kamu wujudkan. Seluruh tangisan dan sesak kita di hari itu bahkan tidak berhasil meredupkan cahayamu sampai hari ini, kamu anak yang kuat Tasya dan penulis sangat bangga atas hal itu. Teruslah mengejar mimpi kita, penulis senantiasa menunggu pencapaian-pencapaian kita lainnya.
4. 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 Ibu Dr. Miksusanti, M.Si. selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini berjalan dengan baik.
5. Bapak Dr. rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. selaku dosen pembimbing pertama dan Ibu Apt. Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Ph.D. selaku pembimbing kedua yang telah meluangkan waktu, memberikan ilmu, arahan, saran dan motivasi serta semangat kepada penulis selama proses penelitian sampai penyusunan skripsi ini selesai dengan baik.
6. Ibu Apt. Rennie Puspa Novita, S.Farm., M.Farm.Klin. selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan arahan, masukan dan saran kepada penulis.
7. Bapak Dr. Nirwan Syarif, M.Si dan Ibu Apt. Vitri Agustiarini, M.Farm. selaku dosen penguji atas kritik, saran dan masukan untuk kesempurnaan skripsi ini.
8. Semua Ibu dan Bapak dosen Jurusan Farmasi Universitas Sriwijaya yang tidak dapat disebutkan satu persatu, terima kasih atas ilmu, wawasan, serta bimbingan yang diberikan selama perkuliahan maupun di luar perkuliahan. Setiap ilmu dan pengalaman yang dibagikan menjadi bekal berharga bagi penulis dalam perjalanan akademik dan profesional ke depan.



9. Para staf di Jurusan Farmasi Universitas Sriwijaya (Kak Ria dan Kak Erwin) serta analis laboratorium (Kak Fitri dan Kak Tawan), terima kasih atas segala bantuannya.
10. Sobat “Cumlaude” (Abel, Tiha, dan Danil) yang senantiasa memberikan bantuan, dukungan, dan motivasi kepada penulis dari awal perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini selesai. Penulis tidak akan pernah melupakan semua kebaikan kalian. Terima kasih untuk setiap potong ayam richeese yang kita makan bersama, setiap tiket bioskop yang kita beli, setiap tempat karaoke dan cafe yang kita datangi, dan setiap waktu yang kita luangkan bersama disaat salah satu dari kita tidak baik-baik saja. Semoga kita semua berhasil dalam hidup dan selalu dilancarkan di setiap perjalanan prosesnya.
11. Sobat “Pelan-pelan bu” (Tiha, Kurnia, Aini, Yayak) yang telah berjuang bersama selama proses perkuliahan. Kebersamaan, canda tawa, serta dukungan kalian menjadi penyemangat di setiap langkah perjalanan akademik ini. Terima kasih atas bantuan, motivasi, dan kebersamaan yang tak tergantikan, baik dalam suka maupun duka. Semoga persahabatan ini tetap terjaga dan kesuksesan selalu menyertai kita di masa depan.
12. Thomas Billy C.F yang telah menjadi rekan setia penulis dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini, terima kasih atas kerja sama, diskusi penuh kebingungan, debat kecil kita, serta kesabaran dalam menghadapi setiap lika-liku dan revisi yang seakan tiada akhir, semua terasa lebih ringan berkat dukungan dan kolaborasi yang luar biasa. Semoga kerja keras ini menjadi langkah awal menuju pencapaian kita yang lebih besar di masa depan.
13. Sobat “Anak pak anto” (Fakhri, Davin, Sheva) selaku teman seperjuangan dalam melewati segala lika-liku bimbingan. Terima kasih atas bantuan dan dukungan kepada penulis selama proses ini.
14. Sahabat Abhipraya 21 yang tidak bisa disebutkan satu persatu. Terima kasih atas canda tawa, kebersamaan, bantuan, dan dukungan yang diberikan kepada penulis selama perkuliahan ini. Semoga ilmu dan pengalaman yang telah kita lalui bersama menjadi bekal berharga untuk melangkah ke tahap berikutnya. Keep in touch ya!

15. Kakak tingkat Farmasi angkatan 2018, 2019, dan 2020 (khususnya Kak Elvan, Kak Agung, Kak Sahrul, Kak Dean, Kak Gilang) terima kasih atas bimbingan, masukan, dan pengalaman berharga yang telah dibagikan kepada penulis. Adik-adik angkatan 2022, 2023, dan 2024, terima kasih atas semangat yang tanpa sadar ikut menguatkan langkah ini.
16. Sobat “Ambiez cabang WA” (Papad, Salsa, Enjel, Tasya, Wawa), terima kasih telah menjadi bagian dari perjalanan hidup penulis, sejak masa SMA hingga kini. Dukungan, semangat, dan kebersamaan kalian selalu menjadi penguat di setiap langkah yang dihadapi. Semoga persahabatan ini terus terjaga selamanya dan semoga kita semua berhasil mencapai impian masing-masing.
17. Seseorang yang pernah menjadi bagian dalam perjalanan hidup penulis, terima kasih atas luka yang diberikan saat proses penyusunan skripsi ini. Penulis tidak akan pernah melupakan hari dimana anda membuat penulis merasa buruk atas ambisinya. Luka ini berhasil memotivasi penulis dan membuka lembaran baru yang dipenuhi pencapaian dan kebanggaan yang tak lagi membutuhkan validasi dari siapa pun, apalagi dari seseorang yang hanya mampu menjadi bagian dari masa lalu. Semoga hidup anda dipenuhi dengan kesibukan yang sama berharganya seperti bagaimana penulis mengisi harinya, bukan dengan penyesalan.
18. Seluruh pihak terkait 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 kepada penulis dan semoga doa baik yang telah diberikan dapat menjadi penolong untuk diri kalian sendiri.

Inderalaya,  
Penulis,



Lucyana Natasya  
NIM.08061282126027

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

**Lucyana Natasya  
08061282126027**

**ABSTRAK**

Ofloksasin merupakan antibiotik golongan florokuinolon yang tergolong ke dalam *Biopharmaceutic Classification System* (BCS) kelas II yang memiliki kelarutan rendah dalam air dengan permeabilitas tinggi. Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan kelarutannya menggunakan kombinasi natrium alginat dan kitosan sebagai polimer pembawa dalam sistem dispersi padat. Pengembangan formula optimum dispersi padat ofloksasin dilakukan dengan mengamati variasi dari jumlah kitosan dan natrium alginat. Proses optimasi dilakukan dengan bantuan piranti lunak Design-Expert<sup>®</sup>, menggunakan metode desain faktorial 2<sup>2</sup>. Dispersi padat dipreparasi melalui metode *co-grinding*, dan formula optimum ditentukan berdasarkan nilai *desirability* tertinggi dengan hasil karakterisasi terbaik yang mencakup laju disolusi, laju alir, nilai sudut diam, indeks kompresibilitas, dan rasio Hausner. Rancangan formula terdiri dari 4 formula yaitu F1, F2, F3, dan F4 dengan setiap formula mengandung 50 mg ofloksasin dan variasi jumlah natrium alginat (80-100 mg), serta variasi jumlah kitosan (70-100 mg). Hasil optimasi sistem menunjukkan F2 sebagai formula optimum dengan jumlah kitosan dan natrium alginat masing-masing sebesar 70 mg dan 100 mg. Hasil karakterisasi formula optimum menunjukkan penurunan derajat kristalinitas yaitu 14,235% pada analisis XRD, tidak ditemukan adanya interaksi antara polimer pembawa dengan ofloksasin pada uji FTIR, serta perubahan morfologi dari fase kristalin menjadi fase amorf yang teridentifikasi melalui uji SEM. Kelarutan formula optimum meningkat dalam larutan SGF. Berdasarkan hasil yang diperoleh, formula optimum dispersi padat ofloksasin dinyatakan telah memiliki hasil karakterisasi yang baik dan mampu meningkatkan kelarutan serta bioavailabilitas ofloksasin.

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

**Formulation and Optimization of Ofloxacin Solid Dispersion  
with Variations in Sodium Alginate and Chitosan Amounts  
Using Factorial Design Method**

**Lucyana Natasya**

**08061282126027**

**ABSTRACT**

Ofloxacin is a fluoroquinolone antibiotic that is classified under Biopharmaceutics Classification System (BCS) Class II, characterized by low water solubility and high permeability. This investigation aimed to enhance its solubility by utilizing a combination of sodium alginate and chitosan as carrier polymers in a solid dispersion system. The development of the optimal formulation for ofloxacin solid dispersion was carried out by observing variations in the amounts of chitosan and sodium alginate. The optimization process was conducted using Design-Expert<sup>®</sup> software with a 2<sup>2</sup> factorial design method. The solid dispersions were prepared using the co-grinding technique, and the optimum formula was identified based on the highest desirability value and the best characterization results, including dissolution rate, flow rate, angle of repose, compressibility index, and Rasio Hausner. The formulation design consists of four formulas, namely F1, F2, F3, and F4, each containing 50 mg of ofloxacin with varying amounts of sodium alginate (80–100 mg) and chitosan (70–100 mg). The optimization results indicate that F2 is the optimum formula, containing 70 mg of chitosan and 100 mg of sodium alginate. Characterization of the optimum formula demonstrated a 14.235% reduction in crystallinity through XRD analysis, there is no interaction was found between the carrier polymer and ofloxacin in the FTIR test, and a morphological transformation from crystalline phase into an amorphous phase observed through SEM analysis. The solubility of the optimum formula increased significantly in SGF solution. Based on the findings, the optimal formulation of ofloxacin solid dispersion has demonstrated good characterization outcomes and the ability to enhance the solubility and bioavailability of ofloxacin.

**Keywords: chitosan, co-grinding, factorial design, ofloxacin, sodium alginate**

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	i
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH.....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR .....	vii
ABSTRAK .....	xi
ABSTRACT.....	xii
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR GAMBAR .....	xvi
DAFTAR TABEL.....	xviii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xix
DAFTAR SINGKATAN .....	xx
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian .....	5
1.4 Manfaat Penelitian .....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.1 Pengertian Ofloksasin .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.1.1 Sifat Fisikokimia Ofloksasin..	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.1.2 Aktivitas Antimikroba.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.1.3 Farmakokinetik .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.1.5 Penggunaan dan Dosis .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.1.6 Indikasi dan Kontraindikasi ...	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.1.7 Toksisitas dan Efek Samping	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.1.8 <i>Biopharmaceutical Classification System</i> (BCS) Ofloksasin	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.2 Dispersi Padat.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.2.1 Klasifikasi Sistem Dispersi Padat	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>defined.</b>	
2.3 Metode Preparasi Dispersi Padat .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.3.1 <i>Kneading Method</i> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.3.2 <i>Solvent Method</i> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.3.3 <i>Co-precipitation Method</i> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.3.4 <i>Melting Method</i> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.3.5 <i>Spray-Drying Method</i> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.3.6 <i>Gel Entrapment Technique</i> ...	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.3.7 Metode Ekstruksi Leleh ( <i>Melt Extruction Method</i> ) .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>Bookmark not defined.</b>	

2.3.8	<i>Co-grinding</i> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.3.9	<i>Electrospinning Method</i> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.3.10	Metode Penetasan ( <i>Dropping Method Solution</i> ).....	<b>Error!</b>
	<b>Bookmark not defined.</b>	
2.3.11	Teknik Liofilisasi ( <i>Lyophilization Technique</i> ).....	<b>Error!</b>
	<b>Bookmark not defined.</b>	
2.3.12	Metode Aglomerasi Leleh ( <i>Melt Agglomeration Process</i> )	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.3.13	Teknologi Fluida Superkritis	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.4	Komponen Penyusun Dispersi Padat	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.4.1	Natrium Alginat .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.4.2	Kitosan .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.5	Karakterisasi Dispersi Padat .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.5.1	<i>X-Ray Diffraction</i> (XRD).....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.5.2	<i>Fourier Transform Infrared</i> (FTIR)	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
	<b>defined.</b>	
2.5.3	<i>Scanning Electron Microscopy</i> (SEM)	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
	<b>defined.</b>	
2.5.4	Uji Disolusi .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.6	Kelarutan.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.7	Uji Kecepatan Alir Serbuk.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.8	Desain Faktorial .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
BAB III	METODE PENELITIAN.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.1	Waktu dan Tempat Penelitian .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.2	Alat dan Bahan.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.2.1	Alat.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.2.2	Bahan.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.3	Rancangan Formula .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.4	Preparasi Bahan.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.4.1	Pembuatan Medium Disolusi 0,1 N HCl	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
	<b>not defined.</b>	
3.4.2	Analisis Ofloksasin .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.5	Pembuatan Dispersi Padat.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.6	Uji Disolusi .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.7	Uji Laju Alir Serbuk.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.8	Perhitungan Sudut Diam .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.9	Perhitungan Indeks Kompresibilitas dan Rasio Hausner .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
	<b>Bookmark not defined.</b>	
3.10	Penentuan Formula Optimum .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.11	Karakterisasi Formula Optimum Dispersi Padat ..	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
	<b>not defined.</b>	
3.11.1	<i>X-Ray Diffraction</i> (XRD).....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.11.2	Spektrofotometri Inframerah (FTIR)	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
	<b>defined.</b>	
3.11.3	<i>Scanning Electron Microscope</i> (SEM)	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
	<b>defined.</b>	

3.11.4	Penentuan Persen Transmitan	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.12	Analisis Data	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.1	Preparasi Dan Optimasi Dispersi Padat Ofloxacin	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.1.1	Hasil Uji Disolusi	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.1.2	Hasil Karakterisasi Laju Alir	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.1.3	Hasil Karakterisasi Sudut Diam	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.1.4	Hasil Karakterisasi Indeks Kompresibilitas	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.1.5	Hasil Karakterisasi Rasio Hausner	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.2	Penentuan Formula Optimum	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.3	Karakterisasi Formula Optimum	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.3.1	Hasil Uji Disolusi	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.3.2	Hasil Uji Laju Alir	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.3.3	Hasil Uji Sudut Diam	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.3.4	Hasil Uji Indeks Kompresibilitas	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.3.5	Hasil Uji <i>Rasio Hausner</i>	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.3.6	Hasil Uji XRD	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.3.7	Hasil Uji FTIR	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.3.8	Hasil Uji SEM	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.3.9	Hasil Penentuan Persen Transmitan	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
BAB V	PENUTUP	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
5.1	Kesimpulan	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
5.2	Saran	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
	DAFTAR PUSTAKA	7
	LAMPIRAN	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
	DAFTAR RIWAYAT HIDUP	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

## DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 1. Struktur kimia ofloksasin .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Gambar 2. Mekanisme kerja ofloksasin.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Gambar 3. Klasifikasi dispersi padat .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Gambar 4. Preparasi dispersi padat <i>kneading method</i> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Gambar 5. Preparasi dispersi padat <i>solvent method</i> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Gambar 6. Preparasi dispersi padat <i>co-precipitation method</i> ...	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Gambar 7. Preparasi dispersi padat <i>melting method</i> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Gambar 8. Preparasi dispersi padat <i>spray-drying method</i> .	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Gambar 9. Preparasi dispersi padat <i>gel entrapment technique</i> .	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Gambar 10. Preparasi dispersi padat metode ekstrusi leleh .	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Gambar 11. Preparasi dispersi padat metode <i>co-grinding</i> ...	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Gambar 12. Preparasi dispersi padat metode <i>electrospinning</i> ...	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Gambar 13. Preparasi dispersi padat metode penetasan .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Gambar 14. Preparasi dispersi padat teknik liofilisasi .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Gambar 15. Preparasi dispersi padat metode aglomerasi leleh...	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Gambar 16. Preparasi dispersi padat teknologi fluida superkritis.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Gambar 17. Struktur kimia natrium alginat .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Gambar 18. Struktur kimia kitosan .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Gambar 19. Teknik pengambilan sampel FTIR .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Gambar 20. Alat <i>flow tester</i> manual .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Gambar 21. Alat <i>tap density tester</i> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Gambar 22. Proses terjadinya <i>overheating</i> pada <i>planetary ball</i> .	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Gambar 23. Panjang gelombang serapan maksimum ofloksasin	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Gambar 24. Kurva kalibrasi ofloksasin.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>



Gambar 25. Grafik perbandingan hasil uji disolusi keempat formula ..... **Error! Bookmark not defined.**

Gambar 26. Mekanisme terjadinya *swelling* pada matriks dispersi padat ..... **Error! Bookmark not defined.**

Gambar 27. Kurva *predicted vs actual* respon persen pelepasan **Error! Bookmark not defined.**

Gambar 28. Kurva *normal plot* (a) dan grafik Pareto *chart* persen pelepasan (b) ..... **Error! Bookmark not defined.**

Gambar 29. Proses cairan menembus matriks dispersi padat ..... **Error! Bookmark not defined.**

Gambar 30. Interaksi ionik natrium alginat-kitosan ..... **Error! Bookmark not defined.**

Gambar 31. Kurva interaksi (a) dan grafik 3D *surface* persen pelepasan (b) **Error! Bookmark not defined.**

Gambar 32. Mekanisme terjadinya modifikasi bentuk partikel ofloksasin.... **Error! Bookmark not defined.**

Gambar 33. Kohesi antar partikel dispersi padat ... **Error! Bookmark not defined.**

Gambar 34. Kurva *predicted vs actual* respon laju alir ..... **Error! Bookmark not defined.**

Gambar 35. Kurva *normal plot* (a) dan grafik Pareto *chart* laju alir (b)..... **Error! Bookmark not defined.**

Gambar 36. Kurva interaksi (a) dan grafik 3D *surface* laju alir (b)..... **Error! Bookmark not defined.**

Gambar 37. Kurva *predicted vs actual response* sudut diam..... **Error! Bookmark not defined.**

Gambar 38. Kurva *normal plot* (a) dan grafik Pareto *chart* sudut diam (b) .. **Error! Bookmark not defined.**

Gambar 39. Kurva interaksi (a) dan grafik 3D *surface* sudut diam (b) ..... **Error! Bookmark not defined.**

Gambar 40. Grafik perubahan volume setelah pemampatan **Error! Bookmark not defined.**

Gambar 41. *Interlocking* partikel kitosan..... **Error! Bookmark not defined.**

Gambar 42. Kurva *predicted vs actual* indeks kompresibilitas .. **Error! Bookmark not defined.**

Gambar 43. Kurva normal plot %CI (a) dan grafik Pareto *chart* %CI (b)..... **Error! Bookmark not defined.**

Gambar 44. Kurva interaksi %CI (a) dan grafik 3D *surface* %CI (b) ..... **Error! Bookmark not defined.**

Gambar 45. Kurva *predicted vs actual* rasio Hausner ..... **Error! Bookmark not defined.**

Gambar 46. Kurva *normal plot* HR (a) dan grafik Pareto *chart* HR (b)..... **Error! Bookmark not defined.**

Gambar 47. Kurva interaksi HR (a) dan grafik 3D <i>surface</i> HR (b).....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Gambar 48. Kurva kalibrasi ofloksasin.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Gambar 49. Perbandingan hasil uji disolusi.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Gambar 50. Mekanisme pelepasan Korsmeyer-Peppas difusi Fickian.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Gambar 51. Mekanisme pelepasan Korsmeyer-Peppas <i>anomalous transport</i> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Gambar 52. Mekanisme pelepasan Higuchi.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Gambar 53. Perubahan kristal ofloksasin melalui proses <i>co-grinding</i> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Gambar 54. Grafik perbandingan volume setelah pemampatan .	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Gambar 55. Perbandingan difraktogram .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Gambar 56. Penurunan derajat kristalinitas pada ketiga formula	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Gambar 57. Perbandingan hasil FTIR.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Gambar 58. Hasil analisis SEM .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

## DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 1. Klasifikasi dispersi padat .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabel 2. Tipe-tipe apparatus pada uji disolusi .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabel 3. Kriteria kelarutan .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabel 4. Kriteria sudut diam.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabel 5. Kriteria kompresibilitas.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabel 6. Formula dispersi padat ofloksasin/natrium alginat/kitosan .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabel 7. Hasil pengukuran standar kurva baku ofloksasin	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabel 8. Analisis persen pelepasan obat dengan optimasi desain faktorial .	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabel 9. Analisis model menggunakan ANOVA pada hasil persen pelepasan .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabel 10. Hasil karakterisasi laju alir dispersi padat ofloksasin	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabel 11. Analisis respon laju alir dengan optimasi desain faktorial .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabel 12. Analisis model menggunakan ANOVA pada respon laju alir .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabel 13. Hasil karakterisasi sudut diam dispersi padat ofloksasin.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabel 14. Analisis respon sudut diam dengan optimasi desain faktorial .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabel 15. Analisis model menggunakan ANOVA pada respon sudut diam..	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabel 16. Hasil karakterisasi indeks kompresibilitas dispersi padat ofloksasin .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabel 17. Analisis respon indeks kompresibilitas..	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabel 18. Analisis model menggunakan ANOVA indeks kompresibilitas....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabel 19. Hasil karakterisasi rasio Hausner dispersi padat ofloksasin .....	106
Tabel 20. Analisis respon rasio Hausner dengan optimasi desain faktorial...	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabel 21. Analisis model menggunakan ANOVA pada respon rasio Hausner .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabel 22. Peringkat pengaruh variasi jumlah kitosan dan alginat pada respon .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabel 23. Absorbansi kurva baku ofloksasin .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabel 24. Hasil pengukuran laju alir .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabel 25. Hasil pengukuran sudut diam.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabel 26. Hasil pengukuran indeks kompresibilitas	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabel 27. Hasil pengukuran rasio Hausner .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

Tabel 28. Hasil pengukuran %transmitan pada larutan SIF **Error! Bookmark not defined.**

Tabel 29. Hasil pengukuran %transmitan pada larutan akuades **Error! Bookmark not defined.**

Tabel 30. Hasil pengukuran %transmitan pada larutan SGF **Error! Bookmark not defined.**

## DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

Lampiran 1. Skema Kerja Umum ..... **Error! Bookmark not defined.**

Lampiran 2. Skema Kerja Pembuatan Formula Dispersi Padat Ofloksasin. **Error! Bookmark not defined.**

Lampiran 3. *Certificate of Analysis* (CoA) Ofloksasin..... **Error! Bookmark not defined.**

Lampiran 4. *Certificate of Analysis* (CoA) Chitosan..... **Error! Bookmark not defined.**

Lampiran 5. *Certificate of Analysis* (CoA) Natrium Alginat.... **Error! Bookmark not defined.**

Lampiran 6. Pembuatan Dispersi Padat ..... **Error! Bookmark not defined.**

Lampiran 7. Hasil Formulasi Dispersi Padat Ofloksasin... **Error! Bookmark not defined.**

Lampiran 8. Uji Disolusi..... **Error! Bookmark not defined.**

Lampiran 9. Perhitungan Hasil Uji Disolusi ..... **Error! Bookmark not defined.**

Lampiran 10. Hasil Perhitungan Uji Disolusi Karakterisasi Formula Optimum  
..... **Error! Bookmark not defined.**

Lampiran 11. Penentuan Mekanisme Pelepasan Formula ... **Error! Bookmark not defined.**

Lampiran 12. Pengujian Sifat Alir ..... **Error! Bookmark not defined.**

Lampiran 13. Perhitungan Hasil Uji Laju Alir..... **Error! Bookmark not defined.**

Lampiran 14. Hasil Uji Sudut Diam ..... **Error! Bookmark not defined.**

Lampiran 15. Perhitungan Hasil Uji Indeks Kompresibilitas ..... **Error! Bookmark not defined.**

Lampiran 16. Perhitungan Hasil Uji Rasio Hausner ..... **Error! Bookmark not defined.**

Lampiran 17. Penentuan Formula Optimum.....**Error! Bookmark not defined.**  
 Lampiran 18. Hasil Analisis SPSS® Uji Disolusi...**Error! Bookmark not defined.**  
 Lampiran 19. Hasil Analisis SPSS® Laju Alir .....**Error! Bookmark not defined.**  
 Lampiran 20. Hasil Analisis SPSS® Sudut Diam...**Error! Bookmark not defined.**  
 Lampiran 21. Hasil Analisis SPSS® Indeks Kompresibilitas .....**Error! Bookmark not defined.**  
 Lampiran 22. Hasil Analisis SPSS® Rasio Hausner ..... **Error! Bookmark not defined.**  
 Lampiran 23. Hasil Analisis SPSS® Persen Transmittan ..... **Error! Bookmark not defined.**  
 Lampiran 24. Hasil Uji XRD .....**Error! Bookmark not defined.**  
 Lampiran 25. Contoh Perhitungan Nilai *Desirability* ..... **Error! Bookmark not defined.**

## DAFTAR SINGKATAN

ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
API	: <i>Active Pharmaceutical Ingredients</i>
ASD <sub>s</sub>	: <i>Amorphous Solid Dispersions</i>
a.u.	: <i>Arbitrary Units</i>
AUC	: <i>Area Under Curve</i>
b/b	: Berat per Berat
BBD	: <i>Box-Behnken Design</i>
BCS	: <i>Biopharmaceutics Classification System</i>
BPR	: <i>Ball to Powder Ratio</i>
CCD	: <i>Central Composite Design</i>
CI	: <i>Crystallinity Index</i>
CoA	: <i>Certificate of Analysis</i>
CRSD	: <i>Control Released Solid Dispersion</i>
CV	: <i>Coefficient of Variation</i>

DE	: <i>Dissolution Efficiency</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DSC	: <i>Differential Scanning Calorimetry</i>
FTIR	: <i>Fourier Transform Infrared</i>
GABA	: <i>Gamma-Aminobutyric Acid</i>
HR	: <i>Hausner Ratio</i>
HPMC	: <i>Hydroxypropyl Methylcellulose</i>
IR	: <i>Infrared</i>
IUPAC	: <i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
Log P	: <i>Partition Coefficient</i>
nm	: <i>Nanometer</i>
NMDA	: <i>N-Methyl-D-Aspartate</i>
PEG	: <i>Polyethylene Glycol</i>
pH	: <i>Potential of Hydrogen</i>
pKa	: <i>Acid Dissociation Constant</i>
ppm	: <i>Parts per Million</i>
<i>p-value</i>	: <i>Probability Value</i>
PXRD	: <i>Powder X-Ray Diffraction</i>
R	: <i>Regresi</i>
RSM	: <i>Response Surface Methodology</i>
QT <sub>c</sub>	: <i>Corrected QT Interval</i>
rpm	: <i>Rotasi Per Menit</i>
SD	: <i>Standard Deviation</i>
SEM	: <i>Scanning Electron Microscope</i>
SGF	: <i>Simulated Gastrointestinal Fluid</i>
SIF	: <i>Simulated Intestinal Fluid</i>
Sig	: <i>Signifikansi</i>
SPSS®	: <i>Statistical Product and Service Solution</i>
T <sub>g</sub>	: <i>Glass Transition Temperature</i>
UV-Vis	: <i>Ultraviolet-Visible</i>
XRD	: <i>X-Ray Diffraction</i>

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Beberapa studi menunjukkan bahwa sebanyak 75% dari kandidat obat yang akan dikembangkan memiliki kelarutan yang rendah dan tergolong ke dalam sistem klasifikasi biofarmasetika (BCS) kelas II dan IV. Ofloksasin merupakan antibiotik golongan florokuinolon generasi kedua yang terklasifikasi ke dalam BCS kelas II, yaitu obat dengan kelarutan yang rendah di dalam air dan permeabilitas yang tinggi. Bioavailabilitas obat dengan kelarutannya yang rendah di dalam air dapat membatasi kinerja obat, sehingga dibutuhkan dosis yang jauh lebih tinggi agar ofloksasin dapat bekerja secara maksimal. Solusi memberikan antibiotik dengan dosis yang lebih tinggi dapat meningkatkan risiko resistensi (Gadade *et al.* 2018). Oleh karena itu, dilakukan suatu upaya untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi ofloksasin agar kinerja obat menjadi lebih maksimal yaitu menggunakan metode dispersi padat (Suresh *et al.* 2020).

Dispersi padat merupakan sistem dispersi padat dalam padat yang terdiri dari zat aktif hidrofobik yang telah terdispersi di dalam matriks pembawa seperti polimer hidrofilik, bentuk akhir dari dispersi padat berupa serbuk yang dapat dikembangkan lebih lanjut menjadi sediaan kapsul atau tablet. Teknik dispersi padat telah banyak digunakan untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat hidrofobik, karena matriks hidrofilik yang digunakan mampu mendispersikan obat dalam bentuk amorf atau ukuran partikel yang lebih kecil, sehingga meningkatkan

luas permukaan kontak dengan cairan (Alkautsar *et al.* 2022). Oleh karena itu, pemilihan pembawa menjadi faktor krusial yang menentukan keberhasilan peningkatan kelarutan dan pelepasan obat.

Polietilenglikol 4000 dan polietilenglikol 6000 sering digunakan sebagai pembawa dalam pembuatan dispersi padat ofloksasin. Kedua polimer ini mampu meningkatkan kelarutan obat melalui pembentukan eutektik atau mekanisme pembasahan, tetapi keduanya memiliki kecenderungan mengalami rekristalisasi dalam media pelepasan yang dapat menurunkan stabilitas dan efektivitas peningkatan kelarutan dalam jangka panjang (Poovi *et al.* 2013). Keterbatasan dari kedua polimer ini dapat diatasi dengan penggunaan kombinasi polimer natrium alginat dan kitosan. Penelitian yang dilakukan oleh Mardiyanto *et al.* (2023) menunjukkan bahwa penggunaan kombinasi kitosan dan natrium alginat sebagai pembawa berhasil meningkatkan kelarutan dan laju disolusi dari antibiotik azitromisin (BCS kelas II). Hal ini disebabkan karena kedua polimer tersebut dapat membentuk kompleks polielektrolit melalui interaksi ionik, sehingga dapat menstabilkan obat dalam bentuk amorf dengan menghambat agregasi molekul obat yang berpotensi kembali ke bentuk kristalin dan menciptakan matriks hidrofilik yang meningkatkan pembasahan obat, serta mengurangi gaya antar molekul obat hidrofobik (Malviya and Srivastava, 2011).

Berbagai penelitian juga menunjukkan bahwa penggunaan kedua polimer ini efektif dalam meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat-obat BCS kelas II, seperti piroksikam, telmisartan, dan carvedilol (Kini *et al.* 2011; Borba *et al.* 2016; Shete *et al.* 2012). Berdasarkan uraian di atas, peneliti tertarik untuk



mengkombinasikan kedua polimer tersebut sebagai pembawa dispersi padat ofloksasin dan mengamati efek peningkatan kelarutan dan laju disolusi dari ofloksasin. Metode pembuatan dispersi padat yang digunakan dalam penelitian ini adalah teknik *co-grinding*. Teknik *co-grinding* dipilih karena terbukti mampu meningkatkan kelarutan dan laju disolusi ofloksasin melalui energi mekanik yang diberikan selama proses preparasi, energi tersebut mampu mengurangi ukuran partikel dan mengubah fase kristal ofloksasin menjadi fase amorf, sehingga meningkatkan luas permukaan obat (Rosaini *et al.* 2020). Selain itu, preparasi menggunakan teknik *co-grinding* tidak membutuhkan pelarut organik yang berpotensi meninggalkan residu berbahaya pada serbuk dispersi padat (Mohammadi and Kumar, 2019), sehingga lebih aman, sederhana, lebih efektif dari segi biaya, dan lebih efisien (Iqbal, 2018).

Jumlah natrium alginat dan kitosan dalam sistem dispersi padat perlu dioptimasi karena berpengaruh langsung terhadap sifat fisikokimia obat dan pembentukan matriks yang mempengaruhi pelepasan obat. Jumlah natrium alginat dan kitosan yang tidak sesuai dapat menyebabkan pembentukan matriks yang tidak sempurna (terlalu padat atau terlalu rapuh), sehingga berpotensi memperlambat pelepasan obat dan menurunkan efektivitas sistem dispersi padat. Oleh karena itu, diperlukan optimasi untuk menentukan keseimbangan antara jumlah natrium alginat dan kitosan yang mampu menghasilkan sistem dispersi padat ofloksasin dengan kelarutan dan laju disolusi terbaik.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Mardiyanto *et al.* (2023), penggunaan jumlah kitosan pada rentang 70-100 mg dan jumlah natrium alginat pada

rentang 80-100 mg sebagai *carrier* pada sistem dispersi padat mampu meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat yang terklasifikasi dalam BCS kelas II. Hasil penelitian tersebut mendasari peneliti untuk mengembangkan formula optimum dispersi padat ofloksasin menggunakan metode desain faktorial dengan dua faktor yaitu kitosan dengan jumlah 70 mg dan 100 mg, sedangkan natrium alginat dengan jumlah 80 mg dan 100 mg, sehingga didapatkan empat formula yang dipreparasi menggunakan teknik *co-grinding*.

Pemilihan metode desain faktorial didasarkan pada kemampuannya dalam mengevaluasi efek utama dan interaksi antara faktor dengan jumlah percobaan yang lebih efisien dibandingkan metode konvensional seperti *one-variable-at-a-time* (OVAT). Desain faktorial lebih sesuai dalam tahap eksplorasi awal karena dapat memberikan informasi yang cukup dengan jumlah eksperimen yang minimal, tanpa memerlukan model statistik yang lebih kompleks dibandingkan metode optimasi lain seperti *response surface methodology* (RSM) atau *Taguchi method*. Selain itu, desain faktorial memungkinkan analisis parameter yang lebih sistematis dalam menentukan kontribusi masing-masing faktor terhadap respon yang diukur, sehingga mempercepat proses optimasi dan meningkatkan akurasi dalam pemilihan formula terbaik (Singh and Chauhan, 2022).

Penentuan formula optimum dilihat dari nilai *desirability* tertinggi berdasarkan hasil respon lima parameter yaitu uji disolusi, uji laju alir, uji sudut diam, uji indeks kompresibilitas dan uji rasio Hausner. Formula optimum yang didapat akan dikarakterisasi menggunakan difraksi sinar-X (XRD), FTIR, uji *scanning electron microscope* (SEM), dan uji turbiditas. Hal ini bertujuan untuk

memastikan bahwa sistem dispersi padat yang dihasilkan mampu meningkatkan kelarutan dan laju disolusi ofloksasin secara optimal.

## 1.2 Rumusan Masalah

Permasalahan yang dapat dirumuskan dari penelitian ini meliputi:

1. Berapa jumlah optimum dari natrium alginat dan kitosan yang dibutuhkan untuk menghasilkan dispersi padat ofloksasin?
2. Bagaimana pengaruh variasi jumlah natrium alginat dan kitosan sebagai *carriers* terhadap karakteristik, laju disolusi, laju alir, sudut diam, indeks kompresibilitas, dan rasio Hausner dari dispersi padat ofloksasin?
3. Bagaimana hasil karakterisasi XRD, FTIR, SEM, dan turbiditas dari formula optimum dispersi padat ofloksasin yang dipreparasi menggunakan teknik *co-grinding*?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian dilakukan dengan tujuan sebagai berikut:

1. Menentukan jumlah optimum dari natrium alginat dan kitosan yang diperlukan dalam pembentukan dispersi padat ofloksasin.
2. Menganalisis pengaruh variasi jumlah natrium alginat dan kitosan sebagai *carriers* terhadap karakteristik fisikokimia dispersi padat ofloksasin, termasuk laju disolusi, laju alir, sudut diam, indeks kompresibilitas, dan rasio Hausner dari dispersi padat ofloksasin.
3. Mengevaluasi hasil karakterisasi XRD, FTIR, SEM, dan turbiditas dari formula optimum dispersi padat ofloksasin yang dipreparasi menggunakan teknik *co-grinding*.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian ini dapat memberikan kontribusi dalam pengembangan formulasi sediaan ofloksasin di industri farmasi dan menjadi referensi dalam pengembangan teknik preparasi dispersi padat untuk obat lain yang memiliki kelarutan rendah, terutama bagi industri yang ingin meningkatkan bioavailabilitas produk farmasi tanpa harus bergantung pada excipien sintetis yang lebih mahal. Pendekatan ini juga berpotensi dalam menekan biaya produksi obat dengan penggunaan bahan yang relatif mudah diperoleh, serta meningkatkan efektivitas terapi sehingga dapat mengurangi kebutuhan dosis tinggi yang dapat meningkatkan risiko resistensi antibiotik dan peningkatan biaya pengobatan bagi pasien. Secara keseluruhan, penelitian ini dapat mendukung upaya peningkatan kualitas sediaan farmasi, baik dalam skala industri maupun aplikasi klinis, sehingga berdampak positif pada optimalisasi terapi antibiotik dan peningkatan pelayanan kesehatan masyarakat secara lebih luas.

## DAFTAR PUSTAKA

- Alkautsar, M., Sari, A., Deanissa, R. & Zahira, L. (2022). Peningkatan laju disolusi bahan aktif farmasi dalam sistem dispersi padat. *Camellia: Clinical Pharmaceutical Analytical and Pharmacy Community Journal*, **1(1)**: 1-7. <https://doi.org/10.30651/cam.v1i1.13355>.
- Amidon, G.E., Meyer, P.J. & Mudie, D.M. (2017). *Particle, powder, and compact characterization*. second edition. Academic Press. New York. United State of America. <https://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-802447-8.00010-8>.
- Apriani, E.F., Miksusanti, M. & Fransiska, N. (2022). Formulation and optimization peel-off gel mask with polyvinyl alcohol and gelatin based using factorial design from banana peel flour (*Musa Paradisiaca L*) as antioxidant. *IJP*, **33(22)**: 261-268. <https://dx.doi.org/10.22146/ijp.3408>.
- Apsari, K., Chaerunisa, A.Y., Farmasi, F. & Padjadjaran, U. (2020). Upaya Peningkatan Kelarutan Obat. *Farmaka*, **18**: 56–68. <https://doi.org/10.24198/farmaka.v18i2.27837>.
- Aranaz, I., Alcantara, A., Civera, M., Arias, C., Elorza, B., Caballero, A., *et al.* (2021). Chitosan: an overview of its properties and applications. *Polymers*. **13(9)**: 3256. <https://dx.doi.org/10.3390/polym13193256>.
- Atif, R., Salah, E.T., Ahmed, L., Yahya, I., Omara, A. & Eltayeb, M. (2019). Study the Using of Nanoparticles as Drug Delivery System Based on Mathematical Models for Controlled Release. *IJLTEMAS*, **7(5)**: 52–56.
- Beakawi H.M. & Baghabra O.S. (2018). *A review on the angle of repose of granular materials*. Powder Technology. Second Edition. Edinburgh. United Kingdom. <https://dx.doi.org/10.1016/j.powtec.2018.02.003>.
- Bhattacharya, A., Sharan, R. & Praharaj, S. K. (2017). High dose ofloxacin-induced bimodal hallucinations in a 4 years old child. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, **15(4)**: 416-417. <https://dx.doi.org/10.9758/cpn.2017.15.4.416>.
- Bindhani, S. & Mohapatra, S. (2018). Recent approaches of solid dispersion: a new concept toward oral bioavailability. *AJPCR*, **11(2)**: 72-78. <https://dx.doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i2.23161>.
- Bolton, S. & Bon, C. (2009). *Pharmaceutical statistics: practical and clinical applications*, fifth edition. CRC Press. Boca Raton Florida, USA. <https://dx.doi.org/10.3109/9781420074239>.
- Borba, P., Pinotti, M., Campos, C., Pezzini, B. & Stulzer, H. (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. <https://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.10.070>.
- Bunaciu, A.A., Udristioiu, E. & Aboul H.Y. (2015). *X-Ray Diffraction: instrumentation and applications critical reviews in analytical chemistry x-ray diffraction: instrumentation and application*. Third edition. Taylor and

- Francis. London, United Kingdom.  
<https://dx.doi.org/10.1080/10408347.2014.949616>.
- Cheung, R., Ng, T., Wong, J. & Chan, W. (2015). *Chitosan: an update on potential biomedical and pharmaceutical applications*. Marine Drugs. Hongkong, China. <https://dx.doi.org/10.3390/md13085156>.
- Chigutsa, E., Meredith, S., Wiesner, L., Padayatchi, N., Harding, J., Moodley, P., *et al.* (2012). Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of ofloxacin in south african patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **56(7)**: 3857-3863. <https://dx.doi.org/10.1128/AAC.00048-12>.
- Costa, P. & Lobo, J.M. (2001). Modeling and comparison of dissolution profiles. *EJPS*, **13(2)**: 123-133. [https://dx.doi.org/10.1016/S0928-0987\(01\)00095-1](https://dx.doi.org/10.1016/S0928-0987(01)00095-1).
- Crendhuty, F.D. & Sriwidodo, S. (2021). Sistem penghantaran obat berbasis biopolimer kitosan pada formulasi film forming system. *Majalah Farmasetika*, **6(1)**: 38–55. <https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v6i1.27457>.
- Daemi, H. & Barikani, M. (2012). Synthesis and characterization of calcium alginate nanoparticles, sodium homopolymannuronate salt and its calcium nanoparticles. *Scientia Iranica*, **19(6)**: 2023-2028. <https://dx.doi.org/10.1016/j.scient.2012.10.005>.
- De Mohac, L., Raimi, A.B, Caruana, R., Gaetano, G. & Licciardi, M. (2020). Multicomponent solid dispersion a new generation of solid dispersion produced by spray-drying. *J Drug Deliv Sci Tec*, **57**: 101750. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101750>.
- Deshmane, S. (2019). Characterization of solid dispersion: a review. *J Eng Technol*, **4(6)**: 127-128. <https://dx.doi.org/10.33564/ijeast.2019.v04i06.021>.
- Dome, K., Podgorbunskikh, E., Bychkov, A. & Lomovsky, O. (2020). Changes in the crystallinity degree of starch having different types of crystal structure after mechanical pretreatment. *Polymers*, **12(3)**: 1–12. <https://dx.doi.org/10.3390/polym12030641>.
- Elvina, M., Butarbutar, M., Wathoni, N. & Wardhana, Y. (2020). Characterization methods of amorphous form stability in solid dispersion: a review. *IJP*, **2(2)**: 55–68. <https://dx.doi.org/10.24198/idjp.v2i2.27123>.
- Emery, E. (2008). Flow properties of selected pharmaceutical powders. *September*, **95**: 18-36. <https://dx.doi.org/CorpusID:136575169>.
- Farmasetika, M. & Review, A. (2021). Design-expert software sebagai alat optimasi formulasi sediaan farmasi. *Majalah Farmasetika*, **6(1)**: 99–120. <https://dx.doi.org/10.24198/mfarmasetika.v6i1.27842>.
- Farzan, M., Quebatte, G., Strittmatter, K., Hilty, F., Huwyler, J., *et al.* (2020). Spontaneous in situ formation of liposomes from inert porous microparticles for oral drug delivery. *Pharmaceutics*, **12(8)**: 1–17. <https://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics12080777>.

- Fatimah, S., Ragadhita, R., Husaeni, D. & Nandiyanto, A. (2022). How to calculate crystallite size from x-ray diffraction (XRD) using scherrer method. *AJSE*, **2(1)**: 65–76. <https://dx.doi.org/10.17509/ajse.v2i1.37647>.
- Fitriani, L., Ramadhani, S. & Zaini, E. (2017). Preparation and characterization of solid dispersion famotidine – mannitol by co-grinding method. *AJPCR*, **10(3)**: 249–253.
- Frent, O., Vicas, L., Duteanu, N., Morgovan, C., Jurca, T., Pallag, A., *et al.* (2022). Sodium alginate—natural microencapsulation material of polymeric microparticles. *IJMS*, **23(20)**: 12108. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms232012108>.
- Gadade, D., Lohade, T., Lahoti, S., Rawat, S. & Maheshwari, R. (2018). Solubility enhancement of ofloxacin by mixed solvency approach. *Indian Drugs*, **55(6)**: 34-40. <https://dx.doi.org/10.53879/id.55.06.10738>.
- Gaikwad, S., Kothule, A., Morade, Y., Patil, S., Laddha, U., Kshirsagar, S., *et al.* (2023). An overview of the implementation of SEDEM and SSCD in various formulation developments. *IJP*, **635**: 122699. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.122699>.
- Guan, J., Liu, Q., Zhang, X., Zhang, Y., Chokshi, R., Wu, H., *et al.* (2018). Alginate as a potential diphase solid dispersion carrier with enhanced drug dissolution and improved storage stability. *EJPS*, **114(5)**: 346–355. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2017.12.028>.
- Gunatilake, S.K., Samaratunga, S. & Adekola, F. (2016). Effects of binder on the physico-chemical properties and the quality of paracetamol tablets coden (USA): pchhax effects of binder on the physico-chemical properties and the quality of paracetamol tablets. *Der Pharma Chemica*, **8(4)**: 237-242.
- Gupta, R., Dheeraj, K., Negi, R., Kala, S. & Juyal, D. (2019). A modern formulation approach in drug delivery system. *JAPR*, **2(2348)**: 9–25. <https://doi.org/10.4103/0250-474X.57282>.
- Han, F., Zhang, W., Wang, Y., Xi, Z., Chen, L., Li, S., *et al.* (2019). Applying supercritical fluid technology to prepare ibuprofen solid dispersions with improved oral bioavailability. *Pharmaceutics*, **11(2)**: 10-23. <https://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics11020067>.
- Hanum, I., Farrah, F., Rahayu, A. & Hapsauqi, I. (2021). The comparison effects of NaOH and KOH as solvents for silica extraction from two different coal fly ashes. *IJCR*, **9(2)**: 129–136. <https://dx.doi.org/10.30598/ijcr>.
- Heng, P.W. (2018). Controlled release drug delivery systems. *Pharmaceutical Development and Technology*, **23(9)**: 833. <https://dx.doi.org/10.1080/10837450.2018.1534376>.
- Hermanto, D., Mudasir, Siswanta, D. & Kuswandi, B. (2019). Synthesis of alginate-chitosan polyelectrolyte complex (PEC) membrane and its physical-mechanical properties. *JKSA*, **22(1)**: 11–16. <https://doi.org/10.14710/jksa.22.1.11-16>.

- Hilaliyati, N., Ben, E.S. & Zaini, E. (2017). Peningkatan laju disolusi ketoprofen dengan teknik co-grinding menggunakan polimer hydroxypropyl methylcellulose E6. *JSFK*, **3(2)**: 193–201. <http://dx.doi.org/10.29208/jsfk.2017.3.2.120>.
- Hou, H. & Sun, C.C. (2008). Quantifying effects of particulate properties on powder flow properties using a ring shear tester. *JPS*, **97(9)**: 4030-4039. <https://dx.doi.org/10.1002/jps.21288>.
- Iqbal, Z. (2018). Evaluation of the effect of co-grinding on dissolution rate of poor water soluble drug (clarithromycin). *MOJ Drug Design Development & Therapy*, **2(4)**: 232-237. <https://dx.doi.org/10.15406/mojddt.2018.02.00052>.
- Jambhekar, S.S. & Breen, P.J. (2013). Drug dissolution: significance of physicochemical properties and physiological conditions. *Drug Discovery Today*, **18(23-24)**: 1173-1184. <https://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2013.08.013>.
- Javadzadeh, Y., Dizaj, S., Vazifehasl, Z. & Mokhtarpour, M. (2015), Recrystallization of drugs — effect on dissolution rate. *Materials Processing*, **13(3)**: 205-217. <https://dx.doi.org/10.5772/60006>.
- Jones, S.C., Sorbello, A. & Boucher, R.M. (2011). Fluoroquinolone-associated myasthenia gravis exacerbation: evaluation of postmarketing reports from the US FDA adverse event reporting system and a literature review. *Drug Safety*, **34(10)**: 839-847. <https://dx.doi.org/10.2165/11593110-000000000-00000>.
- Kaerger, J.S., Edge, S. & Price, R. (2004). Influence of particle size and shape on flowability and compactibility of binary mixtures of paracetamol and microcrystalline cellulose. *EJPS*, **22(2-3)**: 173-179. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2004.03.005>.
- Kalalo, T., Miatmoko, A., Tanojo, H., Erawati, T., Hariyadi, D. & Rosita, N. (2022). Effect of sodium alginate concentration on characteristics stability and drug release of inhalation quercetin microspheres. *JFIKI*, **9(2)**: 107–114. <https://dx.doi.org/10.20473/jfiki.v9i22022.107-114>.
- Kapp, R.W. (2006). Clarke's analysis of drugs and poisons 3rd edition. *IJT*, **25(1)**: 81–82. <https://dx.doi.org/10.1080/10915810500527093>.
- Kemenkes RI. (2020). *Farmakope Indonesia*. Edisi VI. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. Indonesia.
- Kini, A.G., Dixit, M. & Kulkarni, P.K. (2011). Enhancement of solubility and dissolution rate of poorly water soluble drug by spray drying using different grade of chitosan. *IJPPS*, **3(2)**: 231–235.
- Klang, V., Valenta, C. & Matsko, N.B. (2013). Electron microscopy of pharmaceutical systems. *Micron*, **7(44)**: 125-208. <https://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-800091-5.00003-3>.
- Koulich, E., Roland, P.S. & Pawlowski, K.S. (2010). Comparison of systemic and otic administration of ofloxacin. *Laryngoscope*, **120(10)**: 2083-2088. <https://dx.doi.org/10.1002/lary.21088>.



- Lai, P., Daear, W., Lobenberg, R. & Prenner, E. (2014). Overview of the preparation of organic polymeric nanoparticles for drug delivery based on gelatine chitosan poly (d,l-lactide-co-glycolic acid) and polyalkylcyanoacrylate. *Colloids and Surfaces Biointerfaces*, **118**: 154-163. <https://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfb.2014.03.017>.
- Liew, C., Chan, L., Ching, A. & Heng, P. (2006). Evaluation of sodium alginate as drug release modifier in matrix tablets. *IJP*, **309(1-2)**: 25-37. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.10.040>.
- Lim, C., Hwang, D.S. & Lee, D.W. (2021). Intermolecular interactions of chitosan: degree of acetylation and molecular weight. *Carbohydrate Polymers*, **259(2)**: 117782. <https://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.117782>.
- Luo, C., Wu, W., Lin, X., Li, Y. & Yang, K. (2019). A novel tanshinone IIa/chitosan solid dispersion: preparation, characterization and cytotoxicity evaluation. *JDST*, **49**: 260–267. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jddst.2018.11.024>.
- Luo, C., Wu, W., Lou, S., Zhao, S. & Yang, K. (2020). Improving the in vivo bioavailability and in vitro anti-inflammatory activity of tanshinone IIa by alginate solid dispersion. *JDST*, **60**: 101966. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101966>.
- Malkawi, R., Malkawi, W., Mahmoud, Y. & Tawalbeh, J. (2022). Current trends on solid dispersions: past, present, and future. *Adv Phar Sc*, **2022(1)**: 67-89. <https://dx.doi.org/10.1155/2022/5916013>.
- Malviya, R. & Srivastava, P. (2011). Preparation characterization and application of chitosan – alginate based polyelectrolyte complex as fast disintegrating drug delivery carrier. *Polymery w Medycynie*, **41(3)**: 45–54. <https://doi.org/10.1213/j.issn.2096-2355.2022.04.001>.
- Mardiyanto, Untari, B., Mara, A. & Ferdiansyah, D. (2023). Formation of hydroxylamide solid dispersion involving azithromycin and chitosan-alginate biopolymer to increase the dissolution rate of azithromycin. *Science and Technology Indonesia*, **8(4)**: 647–653. <https://dx.doi.org/10.26554/sti.2023.8.4.647-653>.
- Mardiyanto, Untari, B., Mara, A. & Prasetyo, N. (2023). Formulation and evaluation of azithromycin dihydrate solid dispersion with ester of polyethylene glycol-6000 and stearic acid using a co-grinding technique. *Science and Technology Indonesia*, **8(2)**: 312-320. <https://dx.doi.org/10.26554/sti.2023.8.2.312-320>.
- Mistry, A., Nagda, C., Nagda, D., Dixit, R. & Dixit, B. (2014). Formulation and in vitro evaluation of ofloxacin tablets using natural gums as binders. *Scientia Pharmaceutica*, **8(2)**: 441-448. <https://dx.doi.org/10.3797/scipharm.1401-14>.
- Mohammadi, H. & Kumar, V.H. (2019). Formulation and evaluation of solid dispersion incorporated fast disintegrating tablets of tenoxicam using design of experiment. *IJPSDR*, **11(1)**: 35-44. <https://dx.doi.org/10.25004/ijpsdr.2019.110106>.

- Mohammed, A. & Abdullah, A. (2019). Scanning electron microscopy (SEM): a review scanning electron microscopy (SEM): a review. *HERVEX*, **23(4)**: 77-85. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-92955-24>.
- Muzikova, J., Snejdova, E., Martiska, J., Doubkova, B. & Veris, A. (2021). A study of compressibility, compactability and mucoadhesivity of tableting materials for matrix systems based on chitosan. *Polymers*, **13(21)**: 301-310. <https://dx.doi.org/10.3390/polym13213636>.
- Nandiyanto, A.B., Oktiani, R. & Ragadhita, R. (2019). How to read and interpret FTIR spectroscopy of organic material. *IJST*, **4(1)**: 97–118. <https://dx.doi.org/10.17509/ijost.v4i1.15806>.
- Nasr, A., Gardouh, A., Ghonaim, H., Abdelghany, E. & Ghorab, M. (2016). Effect of oils, surfactants and cosurfactants on phase behavior and physicochemical properties of self-nanoemulsifying drug delivery system (snedds) for irbesartan and olmesartan. *Intj App Pharm*, **8(1)**: 13-24.
- Nerdy, N., Putra, E., Zebua, N., Surbakti, C. & Safira, J. (2021). Development of fourier transform infrared spectrophotometric method for identification and determination of marketed metamizole tablet preparation. *Jurnal Natural*, **21(1)**: 60-65. <https://dx.doi.org/10.24815/jn.v21i1.18318>.
- Nor, I.B. & Nuwarda, R.F. (2018). Variasi metode uji disolusi terbanding (UDT). *Journal Farmaka*, **15(1)**: 1–10. <https://doi.org/10.24198/jf.v15i2.12575>.
- Nugroho, A.P., Masruroh & Sakti, S.P. (2020). The design and optimization process of ball mill to reduce particle size of calcium carbonate materials. *AIP Conference Proceedings*, **2296(17)**: 180-189. <https://doi.org/10.1063/5.0030531>.
- Pitman, S., Hoang, U., Wi, C., Alsheikh, M., Hiner, D. & Percival, K. (2019). Revisiting oral fluoroquinolone and multivalent cation drug-drug interactions: are they still relevant?. *Antibiotics*, **8(3)**: 108. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8030108>.
- Poovi, G., Umamaheswari, M., Sharmila, S., Kumar, S. & Rajalakshmi, A.N. (2013). Development of domperidone solid dispersion powders using sodium alginate as carrier. *EJAS*, **5(2)**, 36–42. <https://doi.org/10.5829/idosi.ejas.2013.5.2.1113>.
- Queiroz, M.F., Melo, K.R., Sabry, D.A., Sasaki, G.L. & Rocha, H.A. (2015). Does the use of chitosan contribute to oxalate kidney stone formation?. *Marine Drugs*, **13(1)**: 141–158. <https://doi.org/10.3390/md13010141>.
- Rosaini, H., Halim, A. & Fatonah, D. (2020). Karakterisasi sifat fisikokimia dispersi padat ofloxacin-peg 4000 dengan perbandingan tiga formula menggunakan metode co-grinding. *Farmaka*, **12(2)**: 31-37. <http://dx.doi.org/10.52689/higea.v12i2.307>.
- Sahoo, S., Chakraborti, C.K., Mishra, S.C., Nanda, U.N. & Naik, S. (2011). FTIR and XRD investigations of some fluoroquinolones. *Int J Pharm Pharm Sci*, **3(3)**: 165–170. <https://dx.doi.org/intjppsci9752365>.

- Salve, P.M., Sonawane, S., Patil, M.B. & Surawase, R. (2021). Dissolution and dissolution test apparatus: A review. *AJRPS*, **11(3)**, 229-236. <https://doi.org/10.52711/2231-5659.2021.00037>.
- Saritha, N. (2017). Preparation and evaluation of solid dispersions ofloxacin. *WJPR*, **101(11)**: 97-107. <https://doi.org/10.20959/wjpr201716-10284>.
- Sazali, N.B., Chan, L.W. & Wong, T.W. (2023). Nano-enabled agglomerates and compact: design aspects of challenges. *AJPS*, **18(2)**: 100794. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2023.100794>.
- Senolinggi, G.P., Aritonang, H.F. & Katja, D.G. (2023). Sintesis nanokomposit kitosan/ag/fe3o4 sebagai fotokatalis untuk mendegradasi zat warna methylene blue. *Chemistry Progress*, **16(2)**: 163–171. <http://dx.doi.org/10.35799/cp.16.2.2023.49432>.
- Septiani, E., Pratama, G. & Putri, R.M. (2017). Ekstraksi Na-alginat dari rumput laut *Padina sp.* menggunakan konsentrasi kalium hidroksida yang berbeda, *Biosfera*, **34(3)**: 110. <http://dx.doi.org/10.20884/1.mib.2017.34.3.500>.
- Shah, D.S., Moravkar, K.K., Jha, D.K, Lonkar, V., Amin, P.D. & Chalikwar, S.S. (2023). A concise summary of powder processing methodologies for flow enhancement. *Heliyon*, **9(6)**: 16498. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e16498>.
- Shah, U.V., Karde, V., Ghoroi, C. & Heng, J.Y (2017). Influence of particle properties on powder bulk behaviour and processability. *IJP*, **518(1–2)**: 138–154. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.12.045>.
- Shankarguru, P., Ramya, D.D. & Vedha, H.B. (2017). Effect of water content in kneading method of solid dispersion technique for solubility enhancement. *IJAP*, **9(5)**: 14-21. <http://dx.doi.org/10.22159/ijap.2017v9i5.17765>.
- Sharma, K.S., Sahoo, J., Agrawal, S. & Kumari, A. (2019). Solid dispersions: a technology for improving bioavailability. *JAPR*, **8(4)**: 127-133. <https://doi.org/10.15406/japlr.2019.08.00326>.
- Shete, A.S., Yadav, A.V. & Murthy, S.M. (2012). Chitosan and chitosan chlorhydrate based various approaches for enhancement of dissolution rate of carvedilol. *JPS*, **20(1)**: 93. <http://dx.doi.org/10.1186/2008-2231-20-93>.
- Shi, H., Mohanty, R., Chakravarty, S., Cabisco, R., Morgeneyer, M., Zetzener, H., *et al.* (2018). Effect of particle size and cohesion on powder yielding and flow. *KONA Powder and Particle Journal*, **18(35)**: 226-250. <http://dx.doi.org/10.14356/kona.2018014>.
- Siddique, I. (2024). Exploring functional groups and molecular structures: a comprehensive analysis using FTIR spectroscopy. *SSRN Electronic Journal*, **9(2)**: 70–76. <https://doi.org/10.5281/zenodo.11281698>.
- Singh, A. & Chauhan, C. (2022). Factorial designing – an essential tool in pharmaceutical optimization. *YMER Digital*, **21(7)**: 519–525. <http://dx.doi.org/10.37896/YMER21.07/41>.

- Sopyan, I., Adiningsih, N., Megantara, S. & Marvita, S.S. (2023). Solubility enhancement of carvedilol by solid dispersion technique using sodium alginate, guar gum, xanthan gum, and locust bean gum as polymers. *IJC*, **23(2)**: 349–357. <http://dx.doi.org/10.22146/ijc.77698>.
- Suhaidi, D., Dong, Y.D., Wynne, P., Hapgood, K.P. & Morton, D. (2023). Bulk flow optimisation of amorphous solid dispersion excipient powders through surface modification, *Pharmaceutics*, **15(5)**: 29-35. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15051447>.
- Suresh, A., Gonde, S., Mondal, P.K., Sahoo, J. & Chopra, D. (2020). Improving solubility and intrinsic dissolution rate of ofloxacin api through salt formation via mechanochemical synthesis with diphenic acid. *JMS*, **1221**: 128806. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128806>.
- Taylor, L.S., Morgen, M.M., Shepard, K.B., Zemlyanov, D.Y., Mankani, B.R., Cape, J.L., *et al.* (2020). Water-induced phase separation of spray-dried amorphous solid dispersions. *Molecular Pharmaceutics*, **17(10)**: 4004-4017. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.0c00798>.
- Tekade, A.R. & Yadav, J.N. (2020). A review on solid dispersion and carriers used therein for solubility enhancement of poorly water soluble drugs. *APB*, **10(3)**: 359-369. <https://doi.org/10.34172/apb.2020.044>.
- Thangadurai, S., Shukla, S.K., Srivastava, A.K. & Anjaneyulu, Y. (2003). X-ray powder diffraction patterns for certain fluoroquinolone antibiotic drugs. *Acta Pharmaceutica*, **53(4)**: 295–303. <https://doi.org/10.1213007091358437376>.
- Verma, S., Rawat, A., Kaul, M. & Saini, S. (2011). Solid dispersion: a strategy for solubility enhancement. *IJPT*, **13(7)**: 11-17.
- Vo, C.L., Park, C. & Lee, B.J (2013). Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs. *EJPB*, **85(3)**: 799-813. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.09.007>.
- Wijaya, W.W., Ratnapuri, P.H. & Fitriana, M. (2017). Uji disolusi terbanding tablet ofloxacin berlogo dan generik bermerek terhadap inovator dalam media dapar HCl pH 4,5. *Jurnal Pharmascience*, **4(1)**: 25–33. <https://dx.doi.org/10.20527/jps.v4i1.5752>.
- Wishart, D.S., Knox, C., Guo, A.C., Cheng, D., Shrivastava, S., Tzur, D., *et al.* (2008). Drugbank: a knowledgebase for drugs, drug actions and drug targets. *Nucleic Acids Research*, **36(1)**: 2-5. <https://doi.org/10.1093/nar/gkm958>.
- Wisudyaningih, B. (2015). Studi preformulasi: validasi metode spektrofotometri ofloksasin dalam larutan dapar fosfat (ofloxacin spectrophotometric method validation in phosphat buffer solution: a preformulation study). *JKG*, **9(2)**: 77–81. <https://doi.org/10.1234/jkg.v9i2.77>.
- Zaini, E., Sumirtapura, Y., Soewandhi, S.N., Halim, A., Uekusa, H., Fujii, K., *et al.* (2010). Cocrystalline phase transformation of binary mixture of trimethoprim and sulfamethoxazole by slurry technique. *AJPCR*, **3(4)**: 26-29. <https://doi.org/10.1234/ajpcr.v3i4.26>