

**PENINGKATAN STABILITAS AMORF ASAM MEFENAMAT
MENGUNAKAN κ -KARAGENAN DENGAN METODE
*SOLVENT EVAPORATION***

Oleh
NOVA TANDI PARERUNGAN
191148201087

SKRIPSI

**Untuk memenuhi salah satu syarat ujian
Guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi**



**PROGRAM STUDI S-1 FARMASI
SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN DIRGAHAYU SAMARINDA
2023**

LEMBAR PENGESAHAN

LEMBAR PENGESAHAN

PENINGKATAN STABILITAS AMORF ASAM MEFENAMAT MENGUNAKAN κ -KARAGENAN DENGAN METODE *SOLVENT EVAPORATION*

Dipersiapkan dan disusun oleh:
NOVA TANDI PARERUNGAN
191148201087

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji pada tanggal 3 Agustus 2023

Pembimbing Utama



Maria Elvina Tresia Butar Butar, M.Farm.
NIDN. 1117049501

Mengetahui,
Ketua Program Studi S-1 Farmasi

apt. Liniati Geografi, M.Sc.
NIDN. 1123058401

Pembimbing Pendamping



Sister Sianturi, M.Si.
NIDN. 0316088901

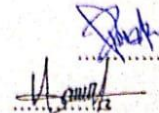
Tim Penguji:

Ketua: apt. Husnul Warnida, M.Si.



Anggota:

1. Nurillahi Febria Leswana, M.Sc.
2. Maria Elvina Tresia Elvina Butar Butar, M.Farm.



PEDOMAN PENGGUNAAN DAN PERBANYAKAN SKRIPSI

Skripsi sarjana yang terdaftar dan tersedia di Perpustakaan Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Dirgahayu Samarinda, dan terbuka untuk umum dengan ketentuan bahwa hak cipta ada pada pengarang dengan mengikuti aturan HaKI yang berlaku di Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Dirgahayu Samarinda. Referensi kepustakaan diperkenankan dicatat, tetapi pengutipan atau peringkasan hanya dapat dilakukan seizin pengarang dan harus disertai dengan kebiasaan ilmiah untuk menyebutkan sumbernya.

Memperbanyak atau menerbitkan sebagian atau seluruh isi skripsi haruslah seizin Ketua Prodi Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Dirgahayu Samarinda.

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa:

1. Karya tulis saya, skripsi ini, adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar sarjana, baik di Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Dirgahayu Samarinda maupun perguruan tinggi lain.
2. Karya tulis ini adalah murni gagasan, rumusan, dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan dari pihak lain, kecuali arahan Tim Pembimbing dan masukan Tim Penelaah/Tim Penguji.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.

Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidak benaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah diperoleh karena karya ini, serta sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Samarinda, 3 Agustus 2023

Yang membuat pernyataan,

(Nova Tandi Parerungan)

KUTIPAN

Orang yang berjalan maju
dengan menangis sambil menabur benih,
pasti pulang dengan sorak sorai
sambil membawa berkas-berkasnya

Psalm 126:6

Karena masa depan sungguh ada
dan harapanmu tidak akan hilang

Proverb 23:18

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMISI

Sebagai civitas akademik Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Dirgahayu Samarinda, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nova Tandi Parerungan

NIM : 191148201087

Program Studi : S-1 Farmasi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui memberikan kepada Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Dirgahayu Samarinda, Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty Free Right*) atas skripsi saya yang berjudul: “Peningkatan Stabilitas Amorf Asam Mefenamat menggunakan κ -Karagenan dengan Metode *Solvent Evaporation*”. Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Dirgahayu Samarinda berhak menyimpan mengalihmedia/format-kan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di: Samarinda

Pada tanggal: 3 Agustus 2023

Yang menyatakan

(Nova Tandi Parerungan)

ABSTRAK

Asam mefenamat merupakan salah satu obat anti inflamasi nonsteroid (NSAID) dan termasuk kedalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II yang memiliki kelarutan rendah. Kelarutan yang rendah dalam air dapat menyebabkan laju disolusi yang rendah dan dapat mempengaruhi bioavailabilitas obat. Salah satu strategi untuk meningkatkan kelarutan asam mefenamat adalah penggunaan sistem dispersi padat. Oleh sebab itu, penelitian ini dilakukan untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi asam mefenamat dengan melakukan modifikasi molekular yang dibuat dengan metode *solvent evaporation* menggunakan κ -karagenan sebagai polimer. Dispersi padat dibuat dengan variasi perbandingan asam mefenamat : κ -karagenan F1 (1:1); F2 (1:3); F3 (1:5); F4 (1:7) dan F5 (1:9) b/b. Difraksi sinar-X asam mefenamat menunjukkan *peak* pada sudut 2θ di $19,6^\circ$, $19,16^\circ$ dan $20,02^\circ$ dan mengalami transformasi ke bentuk amorf dispersi padat asam mefenamat, yang ditunjukkan dengan penurunan *peak* pada difraktogram. Termogram DSC menunjukkan terjadinya penurunan titik transisi gelas dispersi padat asam mefenamat berturut-turut pada suhu $54,72^\circ\text{C}$, $54,91^\circ\text{C}$, $54,93^\circ\text{C}$, $55,22^\circ\text{C}$ dan $55,25^\circ\text{C}$ sedangkan titik lebur dispersi padat asam mefenamat meningkat berturut-turut pada suhu $199,97^\circ\text{C}$, $200,9^\circ\text{C}$, $206,23^\circ\text{C}$, $206,98^\circ\text{C}$ dan $208,49^\circ\text{C}$. Spektroskopi FTIR menunjukkan pergeseran ikatan C=O dan ikatan O-H dalam dispersi padat asam mefenamat. κ -karagenan mampu meningkatkan kelarutan dan laju disolusi dispersi padat asam mefenamat signifikan pada F1 masing-masing sebesar 1,06 kali dan 4,51%.

Kata kunci: Asam mefenamat, kelarutan, laju disolusi, κ -karagenan, dispersi padat, *solvent evaporation*.

ABSTRACT

Mefenamic acid is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) and belongs to Biopharmaceutics Classification System (BCS) class II which has low solubility. Low solubility in water can cause low dissolution rate and can affect drug bioavailability. One strategy to increase the solubility of mefenamic acid is the use of a solid dispersion system. This research was conducted to increase the solubility and dissolution rate of mefenamic acid by carrying out molecular modifications made by solvent evaporation method using κ -carrageenan as a polymer. Solid dispersions were made with various ratios of mefenamic acid: κ -carrageenan F1(1:1); F2 (1:3); F3 (1:5); F4 (1:7) and F5 (1:9) b/b. X-ray diffraction analysis, mefenamic acid showed peaks at an angle of 2θ at 19.6° , 19.16° and 20.02° and underwent a transformation to an amorphous form of solid dispersion of mefenamic acid, which was indicated by a decrease in peaks on the diffractogram. The DSC thermogram shows a decrease in the glass transition point of mefenamic acid solid dispersions at 54.72°C , 54.91°C , 54.93°C , 55.22°C and 55.25°C respectively while the melting point of the dispersion mefenamic acid solids increased at 199.97°C , 200.9°C , 206.23°C , 206.98°C and 208.49°C respectively. FTIR spectroscopic analysis showed a shift in the C=O bond and the O-H bond in the solid dispersion of mefenamic acid. κ -carrageenan was able to increase the solubility and dispersion rate of solid acid mefenamide significantly at F1 by 1.06 times and 4.51%, respectively.

Keywords: *Mefenamic acid, solubility, dissolution rate, κ -carrageenan, solid dispersion, solvent evaporation.*

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala berkat dan rahmatNya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul **“PENINGKATAN STABILITAS AMORF ASAM MEFENAMAT MENGGUNAKAN KAPPA KARAGENAN DENGAN METODE SOLVENT EVAPORATION”**.

Penelitian dan penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk menambah wawasan pembaca mengenai penerapan Teknologi Farmasi yang sangat berkembang hingga saat ini.

Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penulisan skripsi ini, sehingga dalam proses pembuatan skripsi ini banyak pihak yang turut membantu baik secara langsung maupun secara tidak langsung. Pada kesempatan ini, penulis mengucapkan terimakasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada:

1. *My Lord Jesus Christ* yang telah memberikan berkat dan mukjizatNya sepanjang hidup penulis, khususnya dalam proses penyelesaian skripsi ini. Terimakasih atas segala teguran serta peringatan yang terus diberikan sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
2. *My Super Parents*, berkata ajaran dan dukungan mereka, penulis dapat melewati setiap hambatan dan rintangan sejak awal masuk hingga akhir kuliah. *I'll make you proud of me, I Promise!*
3. Yang terhormat Ibu Ns. Vinsensia Tetty, M.Kep selaku Ketua Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Dirgahayu Samarinda dan Ibu apt. Liniati Geografi, M.Sc. selaku Ketua Program Studi S-1 Farmasi yang telah memberikan kesempatan untuk menempuh dan menyelesaikan studi di Prodi Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Dirgahayu Samarinda.
4. Yang terhormat Bapak Andrian Fernandes, M. Hut dan seluruh Staff BRIN yang telah mendukung seluruh proses penelitian.
5. Yang terhormat Ibu Sister Sianturi, M.Si selaku dosen pembimbing akademik sekaligus dosen pembimbing yang selalu memberikan semangat dan nasihat selama masa kuliah di Prodi Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Dirgahayu Samarinda

6. Yang terhormat Ibu Maria Elvina Tresia Butar-Butar, M.Farm selaku dosen pembimbing yang selalu menyemangati, memberikan nasihat (*sharing*) dan pikiran (ilmu), mengorbankan waktu dan tenaga untuk membimbing dan memberikan banyak dorongan yang lebih baik.
7. Yang terhormat Ibu apt. Husnul Warnida, M.Si dan Ibu Nurillahi Febria Leswana, M. Sc selaku dosen penguji skripsi yang banyak memberikan banyak masukan dan saran untuk perbaikan skripsi ini.
8. Seluruh staff dosen yang selalu bisa jadi tempat untuk *sharing* dan memberikan dukungan tanpa memandang Mahasiswa, seluruh staff administrasi serta karyawan Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Dirgahayu Samarinda yang selalu membantu selama kegiatan akademik berjalan.
9. Sahabat Angkatan 2019 yang selalu menjadi tempat untuk berbagi suka dan duka selama berkuliah di Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Dirgahayu Samarinda. *Best wishes for our future and may God always bless our way too*

Dalam penyusunan skripsi ini masih banyak kesalahan dan kekurangan karena pengetahuan yang masih sangat terbatas. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati diharapkan masukan berupa kritik dan saran yang bersifat membangun untuk perbaikan di masa yang akan datang. Penulis berharap semoga skripsi ini akan memberikan manfaat bagi penulis sendiri dan juga bagi pihak lain yang berkepentingan.

Samarinda, 3 Agustus 2023

Penulis

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	i
PEDOMAN PENGGUNAAN DAN PERBANYAKAN SKRIPSI.....	ii
LEMBAR PERNYATAAN	iii
KUTIPAN	iv
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMISI	v
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
KATA PENGANTAR.....	viii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Identifikasi Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan umum	4
1.3.2 Tujuan khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Bagi Peneliti	4
1.4.2 Bagi Institusi	4
1.4.3 Bagi Industri.....	4
1.5 Hipotesis.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Asam Mefenamat	6
2.2 Kelarutan dan Disolusi Obat	8
2.3 Metode Peningkatan Kelarutan	10
2.4 Dispersi Padat	13
2.5 <i>Solvent Evaporation</i>	16

2.6 Polimer	18
2.7 Karagenan	19
2.7.1 Sifat fisika kimia karagenan.....	19
2.7.2 Kelarutan karagenan.....	20
2.7.3 Karakteristik gel karagenan.....	21
2.8 Karakterisasi Dispersi Padat	22
2.8.1 <i>X-Ray Diffractometer</i> (XRD).....	22
2.8.2 <i>Differential Scanning Calorimeter</i> (DSC)	23
2.8.3 <i>Fourier Transform Infrared</i> (FTIR).....	25
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	26
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	26
3.1.1 Waktu penelitian	26
3.1.2 Tempat penelitian.....	26
3.2 Alat dan Bahan.....	26
3.2.1 Alat.....	26
3.2.2 Bahan.....	26
3.3 Metode Penelitian.....	27
3.3.1 Jenis penelitian	27
3.3.2 Rancangan penelitian	27
3.3.3 Variabel	27
3.3.4 Definisi operasional	28
3.4 Pembuatan Dispersi Padat.....	28
3.5 Analisis Fisikokimia Asam Mefenamat- κ -Karagenan (AM-KK)	29
3.5.1 <i>X-Ray Diffractometer</i> (XRD).....	29
3.5.2 <i>Differential Scanning Calorimeter</i> (DSC)	29
3.5.3 <i>Fourier Transform Infrared</i> (FTIR).....	29
3.6 Uji Kelarutan.....	30
3.7 Uji Disolusi	30
3.8 Alur Penelitian	32
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	33
4.1 Hasil	33
4.1.1 Formula Dispersi Padat Asam Mefenamat- κ -Karagenan	33

4.1.2 Karakterisasi Fisikokimia Asam Mefenamat – κ -Karagenan (AM-KK)	33
4.1.3 Uji Kelarutan	39
4.1.4 Uji Laju Disolusi	40
4.2 Pembahasan	42
BAB V PENUTUP	49
5.1 Kesimpulan	49
5.2 Saran	49
DAFTAR PUSTAKA	50
LAMPIRAN	59

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
Tabel 2.1 Karakteristik asam mefenamat.....	6
Tabel 2.2 Upaya peningkatan kelarutan asam mefenamat.....	7
Tabel 2.3 Kriteria kelarutan USP dan BP	8
Tabel 2.4 Teknik meningkatkan kelarutan.....	10
Tabel 2.5 Pendekatan untuk peningkatan kelarutan.....	10
Tabel 2.6 Produk yang disetujui FDA menggunakan dispersi padat amorf	14
Tabel 2.7 Pelarut yang umum digunakan dalam teknik solvent evaporation	17
Tabel 2.8 Penggunaan polimer untuk meningkatkan kelarutan.	18
Tabel 2.9 Kelarutan karagenan	21
Tabel 2.10 Sifat karagenan.....	22
Tabel 3.1 Analisis fisiko kimia asam mefenamat- κ -karagenan	31
Tabel 4.1 Formulasi dispersi padat asam mefenamat – κ -karagenan	33
Tabel 4.2 Data serapan asam mefenamat, κ -karagenan dan dispersi padat asam mefenamat dengan FTIR.....	38

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
Gambar 2.1 Struktur kimia asam mefenamat.....	6
Gambar 2.2 Proses disolusi dispersi padat amorf	9
Gambar 2.3 Klasifikasi dispersi padat	13
Gambar 2.4 Skematik bentuk kristal menjadi dispersi padat amorf	14
Gambar 2.5 Proses metode solvent evaporation	17
Gambar 2.6 Struktur kimia (a) kappa, (b) iota dan (c) lambda-karagenan	20
Gambar 2.7 Prinsip kerja X-Ray Diffractometer (XRD)	23
Gambar 2.8 Termogram Differential Scanning Calorimeter (DSC)	24
Gambar 2.9 Spektrum Fourier Transform Infrared (FTIR)	25
Gambar 3.1 Alur penelitian.....	32
Gambar 4.1 Difraktogram asam mefenamat, κ -karagenan dan dispersi padat F1 (1:1); F2 (1:3); F3 (1:5); F4 (1:7) dan F5 (1:9).....	34
Gambar 4.2 Termogram asam mefenamat dan κ -karagenan	35
Gambar 4.3 Termogram dispersi padat F1 (1:1); F2 (1:3); F3 (1:5); F4 (1:7) dan F5 (1:9).....	36
Gambar 4.4 Spektrum asam mefenamat, κ -karagenan dan dispersi padat (1:1; 1:3; 1:5; 1:7; dan 1:9).....	37
Gambar 4.5 Perbandingan kelarutan asam mefenamat dan dispersi padat asam mefenamat	39
Gambar 4.6 Grafik perbandingan laju disolusi asam mefenamat dan dispersi padat asam mefenamat.....	41
Gambar 4.7 Perbandingan laju disolusi asam mefenamat dan dispersi padat asam mefenamat	41

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
Lampiran 1. Surat Izin Melaksanakan Penelitian.....	59
Lampiran 2. Surat Permohonan Izin Penelitian Di STIKES Samarinda.....	60
Lampiran 3. Surat Permintaan Pengujian Sampel di Institut Teknologi Kalimantan (ITK)	62
Lampiran 4. Surat Permintaan Pengujian Sampel ke Badan Riset dan Inovasi Nasional (BRIN)	63
Lampiran 5. <i>Certificate of Analysis</i> κ -Karagenan.....	68
Lampiran 6. <i>Certificate of Analysis</i> Asam Mefenamat	69
Lampiran 7. <i>Certificate of Analysis</i> Etanol 96% Pro Analisis	70
Lampiran 8. Data Absorbansi Kurva Serapan Uji Kelarutan dan Laju Disolusi ..	71
Lampiran 9. Organoleptis Asam Mefenamat, κ -Karagenan dan Dispersi Padat Asam Mefenamat: κ -Karagenan.....	80

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Paradigma kelarutan merupakan tantangan dalam pengembangan senyawa obat hingga saat ini. Sekitar 85% lebih produk obat yang diberikan secara oral telah dipasarkan di seluruh dunia (Iyer *et al.*, 2021). Obat yang diberikan secara oral, akan melalui sistem pencernaan sebelum mencapai sirkulasi sistemik. Oleh karena itu, kelarutan merupakan faktor penting dalam proses penyerapan obat yang mempengaruhi bioavailabilitas obat. Obat dengan kelarutan air yang rendah dapat memprediksi laju disolusi absorpsi yang terbatas (Malkawi *et al.*, 2022). Oleh sebab itu, pentingnya dilakukan inovasi untuk meningkatkan persentase bioavailabilitas untuk mencapai efek terapeutik (Tekade dan Yadav, 2020; Alshehri *et al.*, 2020). Salah satu obat yang memiliki kelarutan yang rendah adalah asam mefenamat. Asam mefenamat diketahui memiliki sifat polimorfisme. Bentuk polimorfik I lebih stabil pada suhu ruang dan beredar secara komersial, sedangkan bentuk II dan III dalam keadaan metastabil (Shishkina, 2022).

Asam mefenamat (*2-[(2,3-dimethylphenyl) amino] benzoic acid*) merupakan obat anti inflamasi nonsteroid (NSAID) dan analgesik yang digolongkan dalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II karena memiliki kelarutan yang rendah dan permeabilitas yang tinggi (Prasad *et al.*, 2022). Asam mefenamat memiliki kelarutan air yang rendah, yaitu sebesar 0,004 mg/mL pada suhu 37°C dan 0,2 mg/mL pada suhu 25°C. Namun, sangat larut dalam pelarut organik hidrofilik, seperti etanol sebesar 14,8 mg/mL dan polietilen glikol 400 sebesar 11,5 mg/mL pada suhu 25°C (Putranti *et al.*, 2019).

Upaya peningkatan kelarutan suatu obat yang sukar larut dalam air dapat dimodifikasi secara fisik, seperti pengurangan ukuran partikel, modifikasi habit kristal dan dispersi padat (Tekade dan Yadav, 2020). Dispersi padat banyak digunakan karena dapat mereduksi ukuran partikel, meningkat keterbasahan dan porositas, serta menurunkan kristalinitas molekul obat (Nikam *et al.*, 2020; Tekade dan Yadav, 2020; Trianggani, 2018). Metode ini sering digunakan untuk meningkatkan kelarutan karena ikatan molekul amorf yang lemah (Dewi *et al.*,

2021; Trianggani, 2018). Bentuk amorf tersusun dari struktur molekul acak dan memiliki keunggulan, yaitu mudah larut dalam air (Dahan *et al.*, 2016). Namun, bentuk amorf tidak stabil dan cenderung mengalami transformasi molekuler ke bentuk kristalnya yang lebih stabil karena energi bebas Gibbs yang tinggi dan mobilitas molekul besar (Mansour, 2018).

Bentuk amorf yang tidak stabil dikhawatirkan dapat mengalami transformasi ke bentuk kristalnya sehingga digunakan polimer untuk meningkatkan stabilitas amorf. (Dewi *et al.*, 2021; Trianggani, 2018). Pemilihan polimer yang digunakan harus memiliki karakteristik hidrofilik, non-toksik, biokompatibel, biodegradable dan stabil terhadap panas (Tekade dan Yadav, 2020). Polimer bertindak sebagai penstabil dengan menurunkan mobilitas molekul, sehingga menghambat nukleasi dan pertumbuhan kristal, sementara interaksi zat aktif dan polimer dapat menghambat rekristalisasi (Karagianni, 2018).

Penelitian menggunakan polimer yang telah dilakukan oleh Yenti dkk. (2022) diperoleh hasil asam mefenamat yang terdispersi dalam PVA menunjukkan peningkatan laju disolusi sebesar 104% pada perbandingan 1:1 (Yenti dkk., 2022). Penggunaan polimer sintetik ini dikhawatirkan dapat memberikan risiko toksik jika dikonsumsi terus-menerus, sehingga perlu dikembangkan penggunaan biopolimer sebagai agen pendispersi yang menguntungkan karena non-toksik, biokompatibilitas, dan biodegradabilitas. Sebagian besar biopolimer bersifat hidrofilik dan *swelling* setelah menyerap air dan membentuk lapisan gel kental, yang menyebabkan keterbasahan pada lingkungan di sekitar molekul obat sehingga berpotensi meningkatkan kelarutan (Alwossabi *et al.*, 2022). Penelitian yang dilakukan oleh Kwon *et al.* (2019) diperoleh hasil atorvastatin yang terdispersi dalam HPMC menunjukkan peningkatan laju disolusi sebesar 30% dan peningkatan kelarutan sebesar $\pm 1,42$ mg/mL pada perbandingan 1:1 (Kwon *et al.*, 2019). Penelitian yang dilakukan Crucitti *et al.* (2018) diperoleh hasil asam abietat menggunakan polimer kitosan menunjukkan peningkatan kelarutan dan laju disolusi pada perbandingan 1:1 (Crucitti *et al.*, 2018). Penelitian yang dilakukan Guan *et al.* (2018) diperoleh hasil lovastatin menggunakan alginat sebagai pembawa, menunjukkan peningkatan signifikan dalam pelepasan dan stabilitas obat (Guan *et al.*, 2018). Berdasarkan

beberapa penelitian tersebut, biopolimer sangat berpotensi untuk dikembangkan, salah satunya adalah karagenan.

Karagenan mempunyai sifat hidrofilik dan elastis sehingga banyak digunakan sebagai pengatur viskositas, zat penstabil, zat pengental (Prihastuti dan Abdassah, 2019). Penelitian yang dilakukan oleh Vedha *et al.* (2012) diperoleh hasil evafirenz yang terdispersi dalam karagenan menunjukkan peningkatan laju disolusi sebesar 106% pada perbandingan 1:5 (Vedha *et al.*, 2012). Penelitian juga dilakukan oleh Azhary *et al.* (2020) diperoleh hasil atorvastatin yang terdispersi dalam karagenan menunjukkan peningkatan laju disolusi pada perbandingan 1:5 (Azhary *et al.*, 2020).

Berdasarkan latar belakang di atas, penelitian ini akan melakukan modifikasi molekular asam mefenamat untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi dengan menggunakan κ -karagenan sebagai polimer. Metode yang akan digunakan adalah dispersi padat dengan teknik *solvent evaporation*. Teknik *solvent evaporation* banyak digunakan karena memiliki kelebihan, yaitu dekomposisi termal pada senyawa obat dapat dicegah dengan penguapan pelarut organik dapat digunakan pada suhu yang rendah (Yadav dan Tanwar, 2015). Dispersi padat asam mefenamat- κ -karagenan akan dikarakterisasi secara instrumentasi menggunakan *X-Ray Diffractometer (XRD)*, *Differential Scanning Calorimeter (DSC)* dan *Fourier Transform Infrared (FTIR)*, lalu dilakukan uji kelarutan dan uji disolusi.

1.2 Identifikasi Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah di atas, maka identifikasi masalah dari penelitian ini, yaitu sebagai berikut:

- 1.2.1 Apakah κ -karagenan mampu meningkatkan stabilitas amorf asam mefenamat dalam sistem dispersi padat?
- 1.2.2 Berapa perbandingan κ -karagenan : asam mefenamat yang mampu mempertahankan stabilitas bentuk amorf asam mefenamat dalam sistem dispersi padat?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini dibedakan menjadi, tujuan umum dan tujuan khusus:

1.3.1 Tujuan umum

Tujuan umum dari penelitian yang dilakukan adalah untuk mengetahui pengaruh κ -karagenan terhadap peningkatan kelarutan dan laju disolusi asam mefenamat menggunakan metode dispersi padat dengan teknik *solvent evaporation*.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui apakah κ -karagenan dapat meningkatkan stabilitas amorf asam mefenamat dalam sistem dispersi padat.
2. Mengetahui perbandingan κ -karagenan : asam mefenamat yang mampu mempertahankan stabilitas bentuk amorf asam mefenamat dalam sistem dispersi padat.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

Penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan dan pengetahuan mengenai pembuatan dispersi padat asam mefenamat- κ -karagenan menggunakan teknik *solvent evaporation*.

1.4.2 Bagi Institusi

Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai tambahan referensi atau rujukan tentang pengembangan bentuk sediaan khususnya dispersi padat.

1.4.3 Bagi Industri

Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan pertimbangan untuk memperbaiki sifat fisikokimia dan laju disolusi asam mefenamat menggunakan κ -karagenan sebagai pembawa dalam sistem dispersi padat sehingga dapat digunakan oleh industri farmasi untuk menghasilkan sediaan asam mefenamat yang lebih baik.

1.5 Hipotesis

H_0 : Metode dispersi padat tidak mampu meningkatkan stabilitas amorf asam mefenamat.

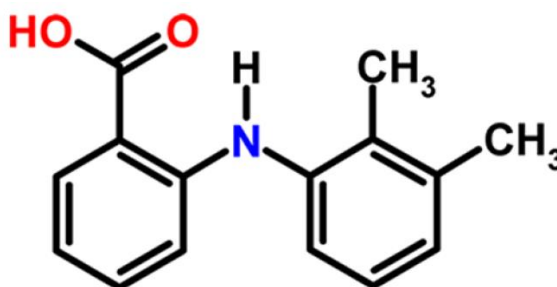
H_1 : Metode dispersi padat mampu meningkatkan stabilitas amorf asam mefenamat.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Asam Mefenamat

Asam mefenamat (*2-[(2,3-dimethylanilino) benzoic acid*) adalah turunan asam *antranilat* dan termasuk kedalam golongan obat anti inflamasi nonsteroid (AINS) yang memiliki rumus molekul $C_{15}H_{15}NO_2$ (Ashira *et al.*, 2021) dengan struktur kimia yang dapat dilihat pada gambar 2.1



Gambar 2.1 Struktur kimia asam mefenamat (SeethaLekshmi & Guru Row, 2012)

Pemerian asam mefenamat berupa bubuk kristal putih hingga putih pucat dengan titik leleh berkisar antara 230-231°C dan massa molekul masing-masing 241,28 g/mol. Asam mefenamat tidak larut dalam air dengan kelarutan sebesar 0,0137 mg/mL (Ashira *et al.*, 2021). Karakteristik asam mefenamat dapat dilihat pada Tabel 2.1

Tabel 2.1 Karakteristik asam mefenamat (Srivastava *et al.*, 2019)

Karakteristik	Keterangan
Rumus molekul	$C_{15}H_{15}NO_2$
Berat molekul	241,28
Nama kimia	<i>2-[(2,3-dimethylphenyl)amino]benzoic acid</i>
Kelarutan	0,0137 mg/mL
Log P	5,4
pKa	3,89
Indeks bias	71,88
Titik leleh	230-231
Warna	Bubuk kristal putih hingga putih pucat
Titik didih	398,8
Densitas	1,2 g/cm ³
Volume molar	200,6 cm ³ /mol

Asam mefenamat diketahui memiliki kelarutan yang rendah dalam air. Oleh sebab itu, penelitian-penelitian sebelumnya telah melakukan beberapa upaya untuk meningkatkan kelarutan asam mefenamat menggunakan berbagai metode dan polimer. Upaya tersebut dapat dilihat pada Tabel 2.2.

Tabel 2.2 Upaya peningkatan kelarutan asam mefenamat.

No.	Metode	Pembawa	Hasil penelitian	Ref.
1.	<i>Solvent evaporation</i> <i>Melting technique</i>	PEG-4000	Peningkatan 6,51 kali lipat (F4, metode peleburan) dan 8,14 kali lipat (F3, metode penguapan pelarut) melalui studi disolusi in-vitro.	(Shariff <i>et al.</i> , 2013)
2.	<i>Fussion method</i>	PEG 4000	Meningkatkan disolusi sebesar $41,92 \pm 13,62$ dengan perbandingan 250 mg : 250 mg (F5) dalam medium dapar fosfat pH 7,4.	(Windriyati, 2014)
3.	<i>Hot melt extrusion</i>	KollidonVR 12 PF and 17 PF	Studi pelepasan in vitro menunjukkan pelepasan segera selama 2 jam dengan lebih dari 80% pelepasan obat dalam waktu 45 menit dalam matriks yang mengandung MgO dan PEG dibandingkan dengan campuran biner, campuran fisik, dan obat murni.	(Alshehri <i>et al.</i> , 2017)
4	Campuran fisik <i>Solvent evaporation</i> <i>Kneading method</i>	Pati sitrat	Peningkatan laju disolusi yang lebih tinggi (99.212 ± 0.59) dibandingkan dengan obat murni (6.352 ± 0.84) dengan perbandingan 1:3 dalam rentang waktu 15 menit menggunakan media buffer fosfat pH 7,4 menggunakan metode kneading	(Kumar <i>et al.</i> , 2019)
5.	<i>Solvent method</i>	Avicel PH-101	Meningkatkan laju disolusi intrinsik sebesar 4,75 dan 8,38 kali dibandingkan dengan obat murni dengan perbandingan optimal SDMA 1:1	(Putranti <i>et al.</i> , 2019)
6.	<i>Hot melt extrusion</i>	EudragitVR EPO	Menunjukkan palatabilitas rasa pada tikus yang signifikan dibandingkan dengan asam mefenamat murni dan produk asam mefenamat yang dipasarkan.	(Alshehri <i>et al.</i> , 2019)

7.	<i>Solvent evaporation</i>	Polivynil Alcohol (PVA)	Meningkatkan laju disolusi sebesar 104% dibandingkan asam mefenamat murni dalam media dapar fosfat pH 7,4 dalam waktu 60 menit dengan perbandingan 1:1.	(Yenti, 2022)
8.	<i>Kneading method</i>	Poly vinyl Pyrrolidone (PVP K 30)	Peningkatan kelarutan sebesar (1,723µg/ml) dibandingkan dengan obat murni (0,1987 µg/ml) dalam media buffer fosfat pH 7,4 dan hasil uji disolusi yang lebih tinggi sebesar 93,43% dalam waktu 1 jam dengan perbandingan 1:3.	(Gomathi <i>et al.</i> , 2021)

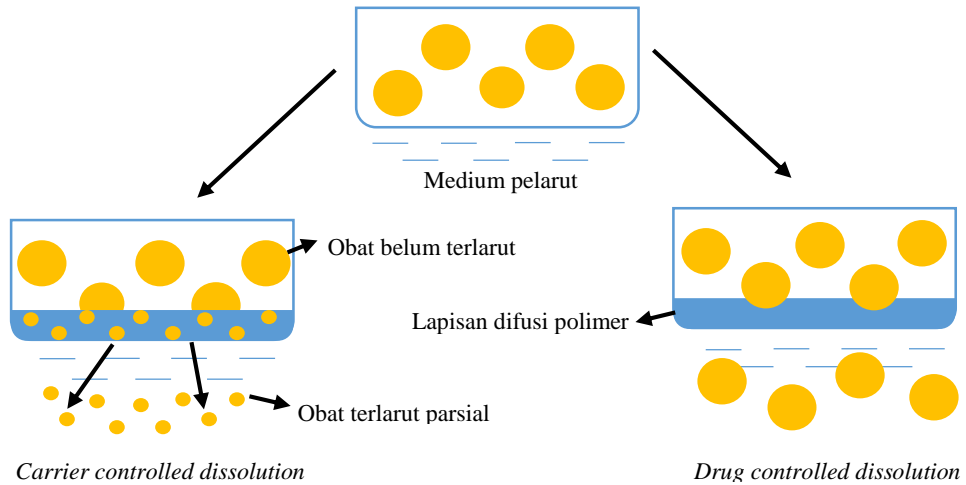
2.2 Kelarutan dan Disolusi Obat

Penyebab bioavailabilitas oral yang rendah berkaitan dengan kelarutan yang rendah, terutama dalam air sehingga proses penyerapan lambat menyebabkan bioavailabilitas yang tidak memadai. Kelarutan adalah salah satu parameter penting untuk mencapai konsentrasi obat yang diinginkan dalam sirkulasi sistemik untuk mencapai respons farmakologis yang diharapkan. Obat yang tidak larut dalam air seringkali membutuhkan dosis tinggi untuk mencapai konsentrasi plasma terapeutik setelah pemberian oral (Sanklecha, 2020). Tingkat kelarutan dapat dilihat pada Tabel 2.3

Tabel 2.3 Kriteria kelarutan USP dan BP (Sanklecha, 2020).

Kelarutan	Bagian pelarut yang dibutuhkan per bagian zat terlarut	Rentang kelarutan (mg/mL)	Kelarutan yang ditetapkan (mg/mL)
Sangat mudah larut	Kurang dari 1 bagian	Lebih dari 1000	1000
Mudah larut	1 sampai 10 bagian	100 sampai 1000	100
Larut	10 sampai 30 bagian	33 sampai 100	33
Agak sukar larut	30 sampai 100 bagian	10 sampai 33	10
Sukar larut	100 sampai 1000 bagian	1 sampai 10	1
Sangat sukar larut	1000 sampai 10000 bagian	0,1 sampai 1	0,1
Praktis tidak larut	Lebih dari 10000 bagian	Kurang dari 0,1	0,01

Pendekatan yang paling banyak digunakan untuk memprediksi bioavailabilitas adalah laju disolusi. Proses disolusi dispersi padat amorf dapat dilihat pada Gambar 2.2



Gambar 2.2 Proses disolusi dispersi padat amorf (Trianggani, 2018).

Mekanisme pelepasan obat dari polimer dalam dispersi padat bergantung pada kelarutan obat dalam lapisan difusi polimer yang nantinya akan mempengaruhi laju disolusi obat tersebut. Pada pelepasan dengan mekanisme *carrier controlled dissolution*, laju disolusi bergantung pada polimer pembawa dimana obat larut dengan cepat pada lapisan difusi polimer, ukuran partikelnya akan menurun karena terdispersi secara molecular dalam lapisan difusi polimer dan akan terlepas ke medium pelarut. Sedangkan, pada pelepasan dengan mekanisme *drug controlled dissolution*, laju disolusi tergantung dari obat itu sendiri dimana obat larut dengan lambat pada lapisan difusi polimer sehingga terlepas ke medium pelarut dalam bentuk partikel padat. Namun, tetap dapat meningkatkan disolusi obat jika dibandingkan obat konvensional karena luas permukaan lebih tinggi, penurunan aglomerasi dan peningkatan pembasahan. Tetapi, pelepasan dengan mekanisme *carrier controlled dissolution* dapat meningkatkan laju disolusi yang lebih baik jika dibandingkan dengan mekanisme *drug controlled dissolution* (Trianggani, 2018).

2.3 Metode Peningkatan Kelarutan

Ada beberapa teknik peningkatan kelarutan yang dapat dikategorikan ke dalam modifikasi fisik, modifikasi kimia bahan obat, dan teknik lainnya yang tercantum pada Tabel 2.4.

Tabel 2.4 Teknik meningkatkan kelarutan (Tekade dan Yadav, 2020)

Modifikasi fisik	Modifikasi kimia	Metode lain-lain
Pengurangan ukuran partikel (mikronisasi, nanosuspensi)	Pengubahan pH	Teknologi fluida super kritis
Modifikasi kebiasaan Kristal	Penggunaan buffer	Penggunaan bahan pembantu seperti surfaktan, pelarut, kosolvensi, hidrotropi, dan eksipien baru.
Dispersi padat (campuran eutektik, larutan padat, <i>glass solution</i> dan <i>suspension</i> , teknik <i>cryogenic</i>)	Derivatisasi Kompleksasi Pembentukan garam	

Pendekatan yang berbeda untuk peningkatan kelarutan dijelaskan kelebihan dan keterbatasannya yang tertera pada Tabel 2.5.

Tabel 2.5 Pendekatan untuk peningkatan kelarutan (Bhalani *et al.*, 2022).

Tipe		Kelebihan	Keterbatasan
Modifikasi habit kristal	Pembentukan Co-kristal polimorf metastatik	Surfaktan dan polimer diperlukan dalam jumlah minimum untuk stabilisasi. Pemuatan obat yang tinggi dan sistem energi tinggi bermanfaat dalam disolusi obat.	Tantangan dalam ketercampuran obat/polimer dan kompatibilitas eksipien untuk obat yang dipilih. Ketidakstabilan fisik pada penyimpanan.
Modifikasi kimia	Pembentukan <i>pro-drug</i>	Peningkatan kelarutan obat, lipofilisitas, penyerapan yang dimediasi penghantaran. Memiliki potensi untuk mencapai lokasi spesifik.	Keterbatasan dalam memproduksi penyaringan dan pengembangan. Memiliki kemungkinan besar untuk pembentukan produk sampingan degradasi dan kurangnya stabilitas kimia. Gangguan kristalinitas <i>solid-state</i> dan polimorfisme.
	Pembentukan garam	Pendekatan yang sering dilakukan untuk	Terbatas untuk obat basa lemah atau asam; tidak

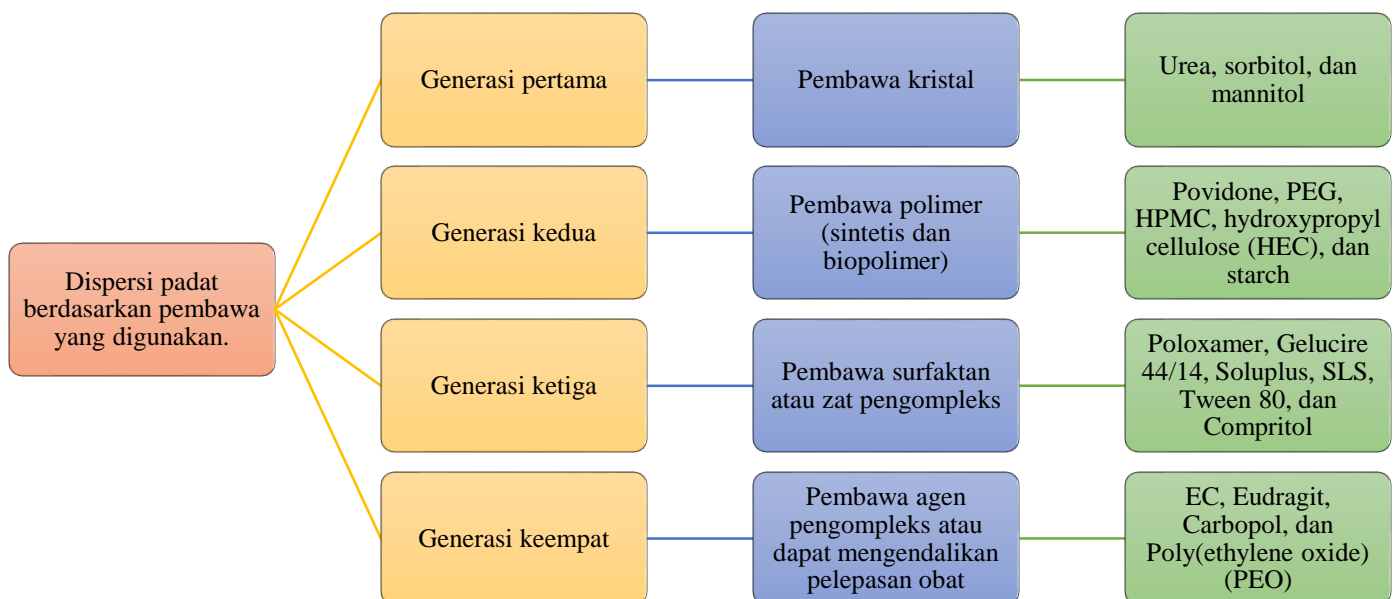
		<p>pengembangan formulasi cair. Meningkatkan laju disolusi dengan meningkatkan kelarutan intrinsik obat. Kemudahan sintesis dan biaya bahan baku yang rendah.</p>	<p>tepat untuk obat yang bersifat netral. Setelah pemberian oral, obat diubah kembali menjadi asam bebas atau bentuk basa. Keterbatasan dalam penyaringan garam dan pemilihan bentuk garam yang optimal.</p>
Pengurangan ukuran partikel	Mikronisasi dan obat berukuran nano, misalnya, NanoCrystal, DissoCubes	<p>Mudah untuk ditingkatkan dan efisien waktu. Mengurangi degradasi obat karena obat dalam keadaan padat kristal. Layak untuk formulasi obat dalam bentuk sediaan farmasi yang berbeda.</p>	<p>Masalah stabilitas fisikokimia seperti agregasi atau perubahan keadaan padat obat. Kelebihan penggunaan eksipien sebagai stabilisator dapat mengubah bioavailabilitas obat, dan aktivitas farmakologis. Bentuk <i>bulking</i> sangat penting, terutama selama pembuatan dan penghantaran.</p>
Amorfisasi	Dispersi padat	<p>Memberikan perlindungan obat selama formulasi dan kestabilan. Peningkatan kelarutan dan laju disolusi dibandingkan dengan modifikasi kebiasaan kristal tradisional dan menghambat aglomerasi / kristalisasi molekul obat karena dispersi tingkat molekuler dan interaksi penghalang sterik dalam matriks polimer.</p>	<p>Obat yang bersifat amorf berenergi tinggi cenderung mengalami rekristalisasi dan berubah menjadi bentuk kristal berenergi rendah. Kelarutan antara obat yang dipilih dan matriks polimer diperlukan.</p>
Komposisi pelarut	Pengubahan pH	<p>Strategi sederhana dan kuat untuk penyesuaian kelarutan obat terionisasi. Tingkat ionisasi kandidat obat memungkinkan molekul solute terlarut dari target dosis obat. Metode ini bekerja</p>	<p>Efek jangka panjang pada stabilitas obat. Distorsi pada pH fisiologis. Kecenderungan pengendapan dan ketidakcocokan pada pengenceran.</p>

		sama baiknya dengan garam obat atau obat basa atau asam bebas yang sesuai.	
	<i>Co-solvent</i>	Memberikan kelarutan optimal untuk obat nonpolar dengan mengurangi polaritas pelarut. Adanya <i>co-solvent</i> dapat meningkatkan kelarutan untuk larutan obat dengan manipulasi pH saja tidak cukup.	Penggunaan <i>co-solvent</i> terbatas pada pelarut yang relatif sedikit dan memiliki risiko presipitasi pada pengenceran. Hal ini dapat mengubah pH dan kekuatan <i>buffer</i> yang terkandung dalam formulasi obat.
Sistem pembawa obat	Misel	Inti hidrofobiknya bertindak sebagai reservoir untuk obat lipofilik dan kemudahan modifikasi kimia.	Disintegrasi misel karena pengencerannya setelah pemberian oral, ketidakstabilan in vivo di bawah konsentrasi misel kritis. Pemuatan obat rendah.
	Nanopartikel	Peningkatan kelarutan obat lipofilik, peningkatan stabilitas obat, penghantaran obat berkelanjutan, melindungi molekul obat dari aktivitas enzimatik, retensi berkepanjangan di saluran pencernaan, peningkatan mukoadhesif, mengatasi resistensi multi-obat, potensi untuk menargetkan sel tertentu dan penyerapan melalui sel M.	Tantangan dalam biokompatibilitas dan keamanan pembawa polimer. Toksisitas adalah hasil dari akumulasi pembawa non-biodegradable dalam jaringan yang tinggi. Kesulitan dalam mengoptimalkan parameter proses dan meningkatkan produksi menjadi produk farmasi.
	Siklodekstrin	Umumnya diakui sebagai eksipien yang aman. Cocok untuk pembuatan larutan obat lewat jenuh. Meningkatkan stabilitas fisik dan kimia obat dan umur simpannya.	Dibutuhkan siklodekstrin dalam jumlah besar dibandingkan dengan obat untuk melarutkan obat. Ikatan lemah dan disosiasi kompleks pada pengenceran di sistem pencernaan. Kompleks obat yang utuh tidak dapat menembus

		membran epitel lipofilik, yang dapat mengakibatkan rendahnya bioavailabilitas, terutama untuk obat BCS kelas III.
Formulasi berbasis lipid (SLN, liposom, SEDDS)	Non-imunogenik, biokompatibel, dapat merangsang sekresi garam empedu, fosfolipid dan kolesterol, yang membentuk vesikel dan misel yang kemudian memfasilitasi penyerapan obat, terukur dan mudah diproduksi.	Stabilitas yang buruk dan umur simpan yang pendek.

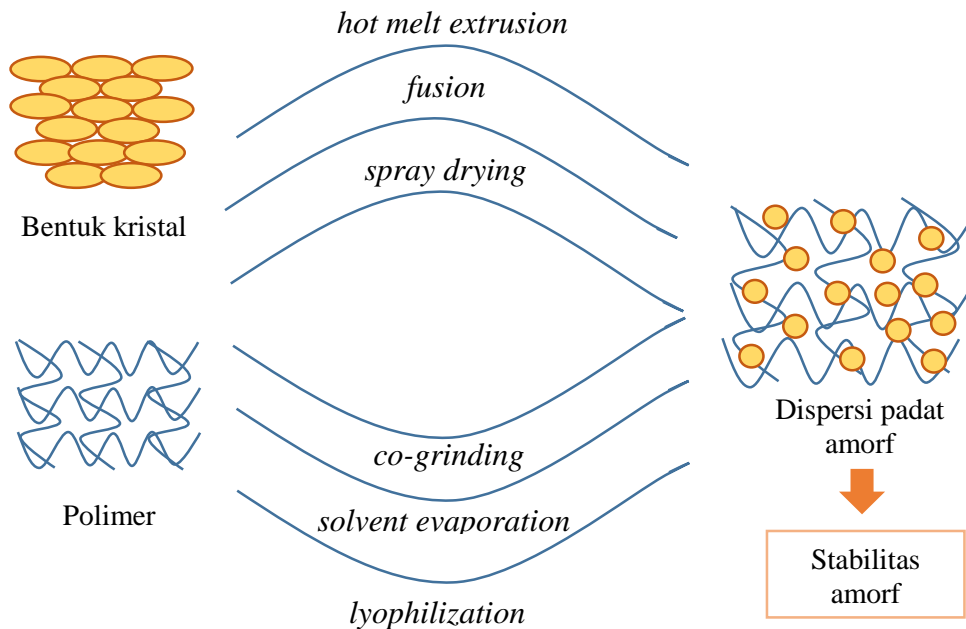
2.4 Dispersi Padat

Kelarutan obat yang sukar larut dalam air dapat berhasil ditingkatkan dengan memformulasikannya dalam sistem dispersi padat amorf. Dispersi padat amorf adalah dispersi padat di mana bahan aktif didispersikan dalam matriks eksipien dalam bentuk yang pada dasarnya amorf. Keadaan amorf obat sangat penting untuk meningkatkan kelarutan obat (Bhujbal *et al.*, 2021). Berdasarkan komposisi formulasi, dispersi padat diklasifikasikan menjadi generasi pertama, kedua, ketiga dan keempat (Nikam *et al.*, 2020).



Gambar 2.3 Klasifikasi dispersi padat (Alshehri *et al.*, 2020).

Dispersi padat merupakan salah satu metode, dengan beberapa teknik, antara lain metode *fusion*, *solvent evaporation*, *hot melt extrusion*, *spray drying*, *kneading*, *co-grinding*, dan *lyophilization* (Butarbutar *et al.*, 2020; Shrestha *et al.*, 2018).



Gambar 2.4 Skematik bentuk kristal menjadi dispersi padat amorf (Butarbutar *et al.*, 2020).

Gambar 2.4 menunjukkan skema bentuk Kristal menjadi amorf dalam sistem dispersi padat. Metode dispersi padat yang banyak dikembangkan dalam penelitian sepuluh tahun terakhir dengan beredarnya produk-produk farmasi yang disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA). Contoh produk dengan metode dispersi padat yang dikembangkan dan telah beredar dipasaran dapat dilihat pada Tabel 2.6.

Tabel 2.6 Produk yang disetujui FDA menggunakan dispersi padat amorf (Tambe *et al.*, 2022)

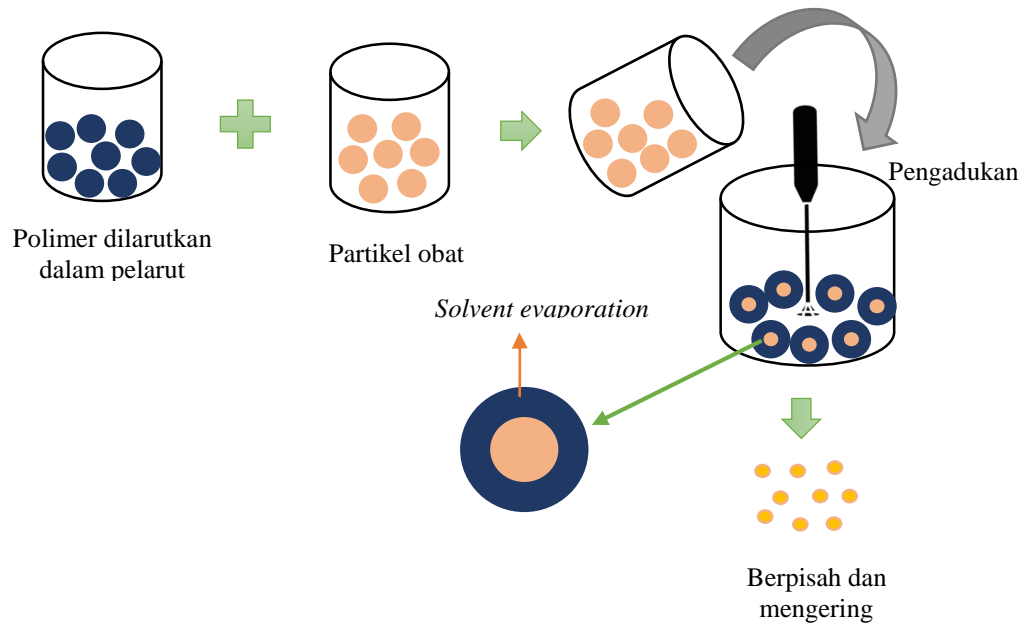
Nama dagang	Zat aktif	Teknik pembuatan	Perusahaan	Tahun persetujuan
Cesamet®	Nabilone	<i>Solvent evaporation</i>	Meda Pharmaceuticals	1985
Isoptin® SR	Verapamil	<i>Melt extrusion</i>	Ranbaxy Laboratories	1987

Sporanox®	Itraconazole	<i>Fluid bed bead layering</i>	Janssen	1992
Prograf®	Tacrolimus	<i>Spray drying</i>	Astellas Pharma	1994
NuvaRing®	Etonogestrel/ Ethinyl Estradiol	<i>Melt extrusion</i>	Merck	2001
Kaletra®	Lopinavir/Ritonavir	<i>Melt extrusion</i>	AbbVie	2007
Intelence®	Etravirine	<i>Spray drying</i>	Janssen	2008
Modigraf®	Tacrolimus	<i>Spray drying</i>	Astellas Pharma	2009
Zortress®	Everolimus	<i>Spray drying</i>	Novartis	2010
Norvir® Tablet	Ritonavir	<i>Melt extrusion</i>	AbbVie	2010
Onmel®	Itraconazole	<i>Melt extrusion</i>	Merz Pharma	2010
Incivek®	Telaprevir	<i>Spray drying</i>	Vertex	2011
Zelboraf®	Vemurafenib	<i>Solvent/anti-solvent precipitation</i>	Roche	2011
Kalydeco®	Ivacaftor	<i>Spray drying</i>	Vertex	2012
Noxafil®	Posaconazole	<i>Melt extrusion</i>	Merck	2013
Astagraf XL®	Tacrolimus	<i>Wet granulation</i>	Astellas Pharma	2013
Belsomra®	Suvorexant	<i>Melt extrusion</i>	Merck	2014
Harvoni®	Ledipasvir/ Sofosbuvir	<i>Spray drying</i>	Gilead Sciences	2014
Viekira XR™	Dasabuvir/Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir	<i>Melt extrusion</i>	AbbVie	2014
Epclusa®	Sofosbuvir/ Velpatasvir	<i>Spray drying</i>	Gilead Sciences	2016
Orkambi®	Lumacaftor/ Ivacaftor	<i>Spray drying</i>	Vertex	2016
Venclexta®	Venetoclax	<i>Melt extrusion</i>	AbbVie	2016

Zepatier®	Elbasvir/ Grazoprevir	<i>Spray drying</i>	Merck	2016
Stivarga®	Regorafenib	-	Bayer	2017
Mavyret™	Glecaprevir/ Pibrentasvir	<i>Melt extrusion</i>	AbbVie	2017
Lynparza®	Olaparib	<i>Melt extrusion</i>	AstraZeneca	2018
Orilissa®	Elagolix	<i>Wet granulation</i>	AbbVie	2018
Erleada®	Apalutamide	<i>Spray drying</i>	Janssen	2018
Trikafta®	Elexacaftor (Crystalline)/ Ivacaftor/ Tezacaftor	<i>Spray drying</i>	Vertex	2019
Symdeko®	Tezacaftor/ Ivacaftor and Ivacaftor	<i>Spray drying</i>	Vertex	2019
Braftovi®	Encorafenib	<i>Melt extrusion</i>	Pfizer	2020
Oriahnn™	Elagolix/estra diol/norethind rone acetate	<i>Melt extrusion</i>	AbbVie	2020

2.5 Solvent Evaporation

Metode *solvent evaporation* merupakan salah satunya metode yang paling menjanjikan dan murah. Metode ini melibatkan senyawa obat dan pembawa dalam pelarut tunggal atau ganda untuk membuat larutan yang jernih, lalu pelarut diuapkan. Selama penguapan, komponen kristal dapat terbentuk kembali yang dapat dihindari oleh keberadaan polimer dalam larutan dengan mencegah pembentukan inti dengan meningkatnya viskositas dan menjaga komponen molekuler terperangkap. Jenis dan jumlah polimer sangat penting untuk menghambat rekristalisasi (Manzoor *et al.*, 2022). Keuntungan dari metode ini adalah degradasi termal obat atau polimer dapat dihambat karena proses dapat dilakukan pada pemanasan suhu rendah atau di bawah titik leleh obat sehingga metode ini sangat cocok untuk obat yang bersifat termolabil (Kanojiya *et al.*, 2020).



Gambar 2.5 Proses metode solvent evaporation (Gupta *et al.*, 2014).

Pelarut tidak boleh mempengaruhi stabilitas fisik atau kimia dari konstituen formulasi selama proses pembuatan sebelum diuapkan. Pelarut yang umumnya digunakan dapat dilihat pada Tabel 2.7.

Tabel 2.7 Pelarut yang umum digunakan dalam teknik solvent evaporation (Bhujbal *et al.*, 2021).

Pelarut	Titik didih (°C)	Kelarutan dalam air (g/100g)	Densitas (suhu 25°C, g/mL)	Viskositas (suhu 25°C, cP)
Acetone	56,2	Dapat bercampur	1,049	0,295
Butanone	79,6	29	0,805	0,4
Butyl acetate	126,1	0,68	0,882	0,685
Chloroform	61,7	0,795	1,498	0,536
Dichloromethane	39,6	1,32	1,326	0,413
Dimethyl acetamide	165	Dapat bercampur	0,937	0,92
Dimethyl formamide	153	Dapat bercampur	0,944	0,97
Dimethyl sulfoxide	189	25,3	1,092	1,987
Ethanol	78,5	Dapat bercampur	0,789	1,04
Ethyl acetate	77	8,7	0,895	0,428
Glycerin	290	Dapat bercampur	1,261	954

Isopropanol	82,6	Dapat bercampur	0,786	1,96
Methanol	64,6	Dapat bercampur	0,791	0,543
Tetrahydrofuran	66	Dapat bercampur	0,889	0,48
Air	100	Dapat bercampur	0,998	1

Pelarut pembentuk *azeotrop*, seperti air dengan etanol (95,5%, b/b) atau isopropanol (87,7%, b/b) sering dipakai karena pelarut biner dengan laju penguapan yang berbeda dapat menyebabkan tingkat kejenuhan yang bervariasi yang dapat mengakibatkan pengendapan cepat dalam proses penguapan, sehingga menghasilkan potensi yang kuat untuk pemisahan fasa. Sifat pelarut, seperti efisiensi pengeringan, viskositas, dan toksisitas memiliki peran yang sangat penting. Parameter pelarut yang mempengaruhi laju penguapan seperti tekanan uap, titik didih, panas spesifik, panas penguapan, dan viskositas (Bhujbal *et al*, 2021).

2.6 Polimer

Polimer yang umumnya digunakan dalam sistem dispersi padat, bersifat hidrofilik untuk meningkatkan kelarutan obat, memiliki nilai T_g lebih tinggi dari T_g obat untuk menjaga stabilitas molekul, kerapuhan yang tinggi, dan donor/akseptor hidrogen yang dapat membantu menghambat kristalisasi. Karakteristik termal dan berat molekul dapat mempengaruhi efektifitas polimer sebagai *stabilizer* (Butarbutar *et al.*, 2020). Beberapa contoh polimer yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan dapat dilihat pada Tabel 2.8.

Tabel 2.8 Penggunaan polimer untuk meningkatkan kelarutan.

No.	Polimer	Zat aktif/ metode	Hasil penelitian	Referensi
1.	Poloxamer 188, Poloxamer 407, dan γ -CD	<i>Oleanolic Acid/ Solvent Evaporation Method</i>	Meningkatkan kelarutan, laju disolusi dan permeasi OA dibandingkan larutan OA murni yang dibuktikan melalui uji <i>in vitro parallel artificial membrane permeability assay</i> (PAMPA)	(Stefani Chiara De <i>et al.</i> , 2022)

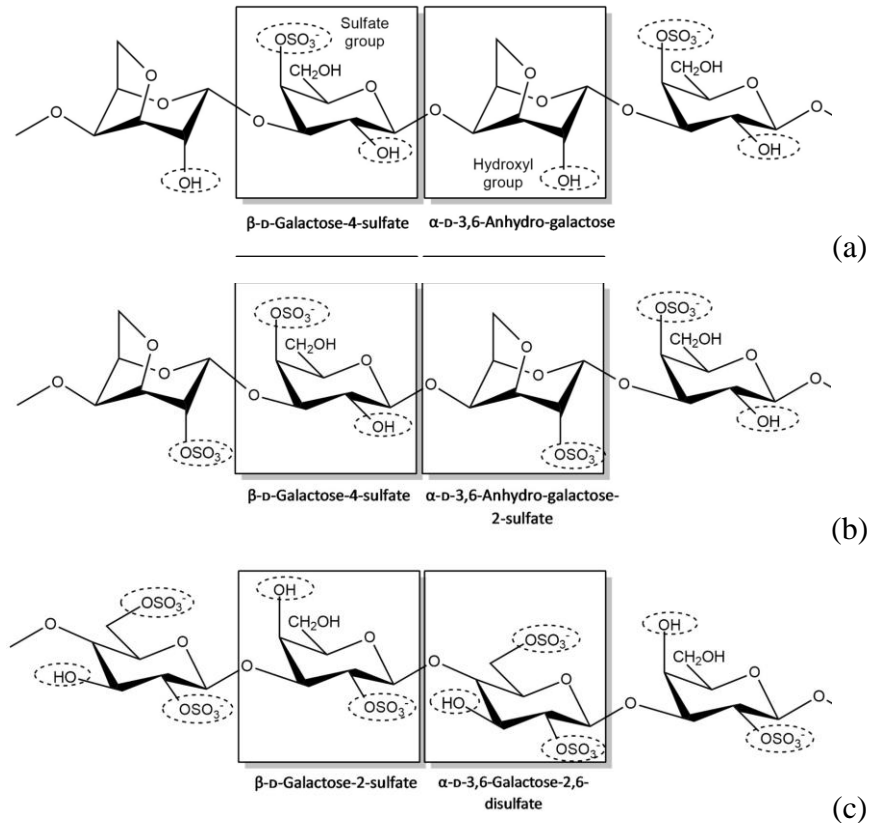
2.	Karagenan	Atorvastatin/ <i>Kneading Method</i>	Meningkatkan laju disolusi dibandingkan dengan atorvastatin murni.	(Azahary <i>et al.</i> , 2020)
3.	Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate	Nifedipine, efavirenz/ <i>Hot melt extrusion</i>	Efek penghambatan tergantung pada interaksi hidrofobik antara obat dan polimer, dan dosis disolusi dari obat	(Sarabu <i>et al.</i> , 2020)
4.	Pluronic-F127	Apigenin/ <i>Microwave irradiation</i>	Peningkatan bioavailabilitas oral APG dari microwave SD (319,19%) adalah 3,19 kali lipat dibandingkan dengan yang dipasarkan kapsul (100.00%)	Alshehri <i>et al.</i> , 2019)
5.	Gelucire 50/13 dan 44/14	Atorvastatin/ <i>Fusion Method</i>	Meningkatkan kelarutan lima kali lipat sebesar 13,22 mg/mL dengan pembawa Gelucire 50/13 pada rasio 1:5 dan meningkatkan laju disolusi sebesar 74,8% dengan pembawa Gelucire 44/14 pada rasio 1:5.	(Shaker, 2018)
6.	PVP K30	Atorvastatin/ <i>Solvent Evaporation Method</i>	Peningkatan kelarutan (0,683 mg/mL) dan persentase laju disolusi sebesar 35% pada perbandingan 1:5.	(Sarker <i>et al.</i> , 2018)

2.7 Karagenan

2.7.1 Sifat fisika kimia karagenan

Karagenan adalah polisakarida linier biasanya memiliki berat molekul tinggi dengan massa molekul rata-rata sekitar 100-1000 kDa yang terdiri dari unit berulang disakarida, galaktosa dan 3,6-*anhidrogalaktosa*. Selain substituen utama sulfat, beberapa residu lain ditemukan dalam struktur karagenan, misalnya, xilosa, glukosa dan asam uronat, serta metil eter dan kelompok piruvat. Karagenan mengandung 15 – 40% ester sulfat yang dibentuk oleh unit alternatif d-galaktosa dan 3,6-*anhydro-galaktosa* (3,6-AG) yang bergabung dengan rantai α -1,3 dan β -1,4-glikosidik (Sedayu *et al.*, 2019). Dalam bidang farmasi tipe karagenan yang penting adalah Iota (τ), Lambda (λ), Kappa (κ) (Prihastuti., 2019). Secara umum, κ -karagenan mengandung sekitar 25-30% gugus ester sulfat dengan 28-35% kandungan 3,6-AG menunjukkan kemampuan pembentukan gel yang paling kuat, τ -

karagenan (28-30% ester kelompok sulfat dan 25-30% kandungan 3,6-AG), dan λ -karagenan (32-39% dari kelompok ester sulfat dan tidak ada kandungan 3,6-AG) (Sedayu *et al.*, 2019). Struktur kimia karagenan dapat dilihat pada Gambar 2.6.



Gambar 2.6 Struktur kimia (a) kappa, (b) iota dan (c) lambda-karagenan (Azeman *et al.*, 2020)

2.7.2 Kelarutan karagenan

Kelarutan karagenan dalam air dipengaruhi oleh beberapa faktor, diantaranya tipe karagenan, pH, suhu, dan kehadiran ion lain. Setiap gugus yang dimiliki oleh masing-masing tipe karagenan bersifat hidrofobik dan hidrofilik (Diharmi, 2017). Sifat hidrofilik dari karagenan disebabkan oleh adanya gugus hidroksil bebas (OH^-) yang mampu membentuk ikatan hidrogen dengan H_2O . Kation tertentu seperti Na^+ , K^+ , Ca^{2+} dan Mg^{2+} , dapat mempengaruhi kelarutan karagenan (Akbari, 2020). Kelarutan berbagai tipe karagenan dapat dilihat pada Tabel 2.9.

Tabel 2.9 Kelarutan karagenan (Akbari, 2020).

Pelarut	Tipe		
	κ -karagenan	ι -karagenan	λ -karagenan
Air panas	Larut >60°C	Larut >60°C	Larut
Air dingin	Larut dalam garam Na ⁺ , K ⁺ dan tidak larut dalam garam Ca ²⁺	Larut dalam garam Na ⁺ , K ⁺ dan tidak larut dalam garam Ca ²⁺	Larut
Susu panas	Larut	Larut	Larut
Susu dingin	Tidak larut, mengembang	Tidak larut	Larut
Larutan konsentrat gula	Larut, dalam keadaan panas	Agak larut, dalam keadaan panas	Larut, dalam keadaan panas
Larutan konsentrat garam	Tidak larut	Larut, dalam keadaan panas	Larut, dalam keadaan panas
Larutan etanol 35%	Tidak larut	Tidak larut	Larut dalam garam Na ⁺

2.7.3 Karakteristik gel karagenan

Kunci terjadinya gelasi pada κ -karagenan adalah karena adanya jembatan 3,6-*anhydro*. Terbentuknya gel pada κ -karagenan karena konformasi ¹C₄ dari unit 3,6-*anhydro-d-galactopyranosyl* sehingga membentuk struktur *helix*. Teori yang diterima secara luas menyatakan bahwa molekul-molekul karagenan membentuk gel melalui dua tahap. Pertama, terjadinya transisi *coil-to-helix* karena pengaruh temperatur dan adanya kation seperti K⁺ atau Ca²⁺. Kemudian, terjadi agregasi heliks secara paralel. Ketika helix telah terbentuk, gugus sulfat terletak di luar helix. Di antara dua rantai terbentuk ikatan hidrogen yang bertanggungjawab terhadap kestabilan *helix*. κ -karagenan dapat membentuk jaringan tiga dimensi dari kumpulan *double helix*. Gel yang dibentuk oleh karagenan bersifat termoreversibel. Gel mulai terbentuk setelah pendinginan sekitar 50°C, dan mencair ketika dipanaskan pada 80-90°C (Akbari, 2020). Gel karagenan bersifat reversible dan suhu menentukan sifat gelling dan titik leleh karagenan (Diharmi, 2017).

Tabel 2.10 Sifat karagenan (Akbari, 2020).

Sifat karagenan	κ -karagenan	ι -karagenan	λ -karagenan
Pembentuk gel ionik	Gel dengan garam kalium	Gel dengan garam kalsium	Tidak ada pembentukan gel
Tekstur gel	Rapuh dengan sedikit sineresis	Elastis dan tidak ada sineresis	Tidak ada sineresis
Stabilitas freeze/thaw	Tidak stabil	Freeze/thaw stabil	Freeze/thaw stabil
Viskositas	Thixotropik rendah	Thixotropik tinggi, sedang	Thixotropik tinggi, sedang; membentuk larutan yang viskositasnya tinggi

2.8 Karakterisasi Dispersi Padat

Dispersi padat amorf melibatkan obat dan polimer didispersikan dan dicampur bersama pada tingkat molekuler (Ma dan Williams, 2019). Karakterisasi dispersi padat amorf dibutuhkan untuk menyelidiki interaksi obat-polimer yang mempengaruhi berbagai parameter seperti afinitas dan ketercampuran obat-polimer, suhu transisi gelas, mobilitas molekuler dan deteksi potensi kristalisasi. Tujuan melakukan analisisnya adalah untuk membuktikan bahwa keadaan amorf zat obat dapat dicapai (Iyer *et al.*, 2021). Ada beberapa teknik yang digunakan untuk mengkarakterisasi dispersi padat, seperti teknik analisis termal menggunakan *Differential Scanning Calorimeter* (DSC), analisis termogravimetri menggunakan *Thermogravimetric analysis* (TGA), teknik mikroskopis/morfologis menggunakan *Polarized Light Microscopy* (PLM) atau *Hot Stage Polarized Light Microscopy* (HSPLM), *Powder X-Ray Diffraction* (PXRD), *Scanning Electron Microscopy* (SEM), *Transmission Electron Microscope* (TEM), *Atomic Force Microscopy* (AFM), teknik spektroskopi seperti *Infrared Spectroscopy* (IR), *Raman Spectroscopy* (RS), dan *Fluorescence Spectroscopy* (FS) (Tambe *et al.*, 2022). Proses karakterisasi akan optimal jika menggabungkan teknik yang berbeda untuk membantu penyelidikan bentuk amorf dalam dispersi padat (Butarbutar *et al.*, 2020; Ma dan Williams, 2019)

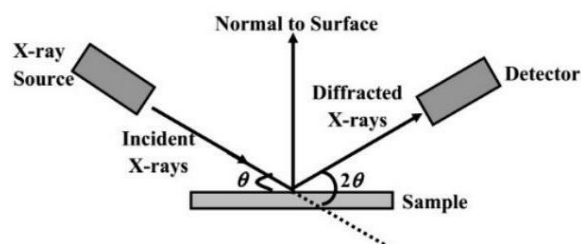
2.8.1 X-Ray Diffractometer (XRD)

X-Ray Diffractometer (XRD) banyak digunakan untuk mempelajari kinetika kristalisasi dalam sistem dispersi padat (Butarbutar *et al.*, 2020). Prinsip

dasar XRD yaitu, sinar X dipancarkan dengan sudut refleksi sama dengan sudut datang, sinarnya dibiaskan ke segala arah dan berinteraksi dengan sampel, sebagian berkas akan diserap, diteruskan, dan sebagian lagi dihamburkan sisanya ditransmisikan untuk selanjutnya dipantulkan.. Lalu, detektor bergerak dengan kecepatan sudut konstan untuk mendeteksi berkas sinar-X yang dibiaskan oleh sampel. Atom memiliki panjang gelombang berbeda akan memancarkan sinar dengan panjang gelombang sama dengan sinar datang, yang kemudian menyebar dan terbentuk serangkaian berupa garis atau puncak dengan intensitas dan posisi yang berbeda-beda (Nasir *et al.*, 2019).

Difraksi cahaya oleh amorf atau kristal dapat terjadi jika difraksi berasal dari radius yang memiliki panjang gelombang setara dengan jarak antar atom, yaitu sekitar 1 Å. Difraksi tersebar inilah yang dideteksi oleh XRD (Fatimah *et al.*, 2022). Pola difraktogram yang dihasilkan dari alat XRD berupa gambar yang mengandung sumbu X dan sumbu Y. Sumbu adalah deretan puncak difraksi dengan intensitas relatif yang bervariasi (terletak pada sumbu Y) bersama dengan nilai 2θ tertentu (terletak pada sumbu X). Adanya puncak-puncak tajam, menunjukkan struktur kristal. Namun, jika puncak yang dihasilkan memiliki puncak yang tidak tajam, maka material yang dianalisis memiliki struktur amorf (Fatimah *et al.*, 2022).

Faktor yang dapat mempengaruhi difraktogram adalah suhu dan proses pembuatan sistem dispersi padat. Sampai saat ini, XRD adalah salah satu metode analisis dispersi padat amorf yang banyak digunakan karena memberikan hasil yang informatif mengenai sifat kristal menjadi amorf, dan sebaliknya (Butarbutar *et al.*, 2020).



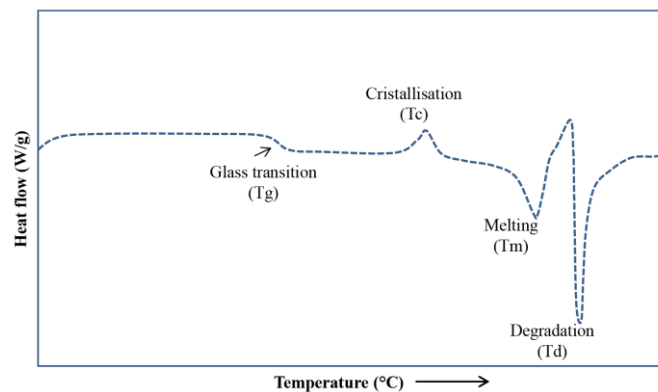
Gambar 2.7 Prinsip kerja X-Ray Diffractometer (XRD) (Fatimah *et al.*, 2022).

2.8.2 Differential Scanning Calorimeter (DSC)

Differential Scanning Calorimeter (DSC) adalah metode analisis yang sering digunakan dalam analisis termal untuk menyelidiki T_g dalam dispersi padat.

Umumnya, kapasitas panas mewakili energi internal suatu sistem yang berhubungan dengan energi kinetik molekul yang terdiri dari energi vibrasi, rotasi, dan translasi. T_g adalah transisi yang bergantung pada waktu dan suhu dengan variasi suhu, tekanan, atau kelembaban sistem, dan dianggap sebagai perubahan arah antara keadaan *rubbery* dan *glassy* (Porras *et al.*, 2019) Ketika suhu di bawah T_g , kapasitas panas didominasi oleh gerak vibrasi. Selama T_g , rotasi mengontrol perubahan fase. Di atas T_g , gerakan translasi berkontribusi pada perubahan kapasitas panas sebagai fungsi dari suhu. Namun, karena sifat tidak seimbang dari keadaan *glassy* dan karena proses perubahan menjadi *glassy* dapat terjadi dalam rentang temperatur yang luas, T_g lebih baik diidentifikasi sebagai transisi keadaan daripada sebagai fase transisi (Ma dan Williams, 2019).

Dari sudut pandang termodinamika, T_g berkaitan dengan sifat dispersi padat amorf, termasuk energi bebas Gibbs. Adanya penurunan, pergeseran atau hilangnya puncak endotermik biasanya menunjukkan bahwa obat tersebut dalam keadaan amorf daripada bentuk kristalnya (Crucitti *et al.*, 2018). Dalam dispersi padat amorf, campuran obat dengan polimer harus larut dan homogen karena mempengaruhi profil termodinamika. Diharapkan dispersi padat amorf memiliki T_g tinggi untuk stabil secara fisik (Butarbutar *et al.*, 2020).



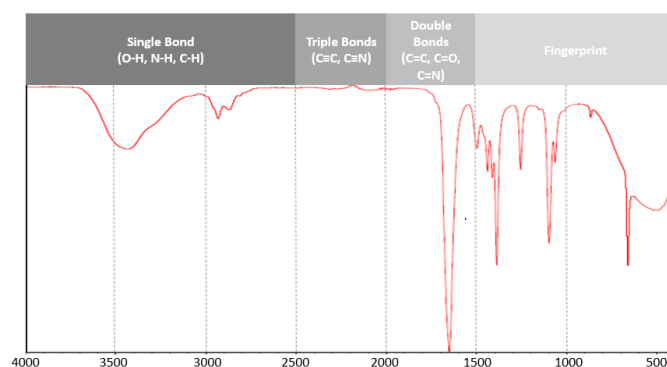
Gambar 2.8 Termogram Differential Scanning Calorimeter (DSC) (Ma dan Williams, 2019).

Gambar 2.8 menunjukkan representasi grafik *Differential Scanning Calorimeter* (DSC). Secara umum, transisi orde pertama diamati sebagai puncak yang terbentuk dengan baik, sedangkan transisi orde kedua adalah variasi dalam kurva aliran panas. T_g diamati sebagai sedikit perubahan pada kemiringan kurva. Saat suhu meningkat, sampel memperoleh energi yang cukup, dan struktur mikro

ditata ulang, mengamati puncak eksotermik di T_c . Pada suhu yang lebih tinggi, sistem memperoleh begitu banyak energi sehingga pemisahan antar molekul cukup besar untuk memutus interaksi antarmolekul yang diperlukan untuk menjaga agar molekul tetap bersama. Sistem menurunkan viskositasnya dan meleleh di T_m . Penambahan energi lebih lanjut pada suhu yang lebih tinggi menghasilkan proses dekomposisi dan degradasi oksidatif yang diamati pada T_d .

2.8.3 Fourier Transform Infrared (FTIR)

Fourier Transform Infrared (FTIR) adalah spektroskopi vibrasi, yang mengukur gerakan vibrasi molekul. Pola getaran molekul didefinisikan sebagai gerakan berulang menjauhi dan menuju pusat gravitasi. Energi yang terkait dengan ini gerakan berkisar dari 4000 sampai 400 cm^{-1} . Ketika sebuah molekul dapat menyerap radiasi inframerah, momen dipol berubah selama gerakan getaran, molekul ini disebut IR aktif. Radiasi infra merah diserap oleh molekul jika frekuensi dan energi radiasi infra merah sesuai dengan frekuensi dan energi yang dibutuhkan untuk transisi, yang berarti gerak vibrasi dari molekul berpindah dari keadaan dasar ke keadaan tereksitasi. IR spektroskopi didasarkan pada sifat molekul untuk menyelidiki struktur dan interaksi molekul (Ma and Williams, 2019). Analisis FTIR menunjukkan apakah terjadi pergeseran spektrum yang terbentuk pada dispersi padat akibat adanya ikatan hidrogen yang terdapat pada pita serapan antara 3600-2700 cm^{-1} (Noviza dkk., 2018). Grafik yang terbentuk dapat dilihat pada gambar 2.8.



Gambar 2.9 Spektrum Fourier Transform Infrared (FTIR) (Nandiyanto *et al.*, 2019)

Spektrum IR (400-4000 cm^{-1}) terbagi menjadi empat wilayah, yaitu daerah ikatan tunggal (2500-4000 cm^{-1}), daerah ikatan rangkap tiga (2000-2500 cm^{-1}), daerah ikatan rangkap (1500-2000 cm^{-1}), dan daerah *fingerprint* (600-1500 cm^{-1}).

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Waktu dan Tempat Penelitian

3.1.1 Waktu penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan pada bulan Februari - Juni 2023.

3.1.2 Tempat penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Kimia dan Laboratorium Farmasetika dan Teknologi Farmasi STIKES Dirgahayu Samarinda, uji kelarutan di Laboratorium Terpadu Institut Teknologi Kalimantan, Balikpapan, analisis sifat termal (DSC) di Laboratorium Karakterisasi Lanjut – Cisit, Bandung, pola difraksi (XRD) di Laboratorium Karakterisasi Lanjut – Serpong (Fisika), dan analisis interaksi molekul (FTIR) di Laboratorium Karakterisasi Lanjut – Serpong (Kimia).

3.2 Alat dan Bahan

3.2.1 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah *X-Ray Diffractometer* (XRD) (Smartlab Rigaku®), *Differential Scanning Calorimeter* (DSC) (Netzsch 214 Polyma®), *Fourier Transform Infrared* (FTIR) (Bruker Tensor 27), spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu 1800), *disolution tester*, *shaker orbital*, *hot plate*, oven (Mettler UN55), timbangan analitik (Fujitsu®), desikator, ayakan 60 *mesh*, dan alat-alat gelas Laboratorium.

3.2.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah asam mefenamat, κ -karagenan, etanol 96% PA, Kalium Bromida (KBr), *sodium lauryl sulfat* (SLS), kertas saring (*Whatman filter paper*), *aluminium foil*, dan air suling.

3.3 Metode Penelitian

3.3.1 Jenis penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorium untuk mengetahui pengaruh κ -karagenan terhadap kelarutan dan laju disolusi dari asam mefenamat dalam sistem dispersi padat menggunakan metode *solvent evaporation*.

3.3.2 Rancangan penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk memperbaiki kelarutan asam mefenamat dengan menggunakan κ -karagenan sebagai polimer dalam sistem dispersi padat menggunakan teknik *solvent evaporation* dengan perbandingan asam mefenamat : κ -karagenan (1:1; 1:3; 1:5; 1:7 dan 1:9) untuk memperbaiki sifat fisikokimia, meningkatkan kelarutan dan laju disolusi asam mefenamat. Karakterisasi fisikokimia sampel dilakukan dengan bantuan alat instrumen *X-Ray Diffractometer (XRD)*, *Differential Scanning Calorimeter (DSC)* dan *Fourier Transform Infrared (FTIR)* serta dilakukan uji kelarutan menggunakan medium air suling dan uji disolusi menggunakan medium air suling.

3.3.3 Variabel

Terdapat tiga variabel dalam penelitian ini yaitu, variabel *independent* (bebas), variabel *dependent* (terikat) dan variabel pengganggu tak terkendali.

1. Variabel *independent* (bebas) adalah perbandingan asam mefenamat : κ -karagenan dalam sistem dispersi padat.
2. Variabel *dependent* (terikat) adalah peningkatan kelarutan, laju disolusi dan adanya perbedaan karakterisasi fisik yang ditentukan dengan *X-Ray Diffractometer (XRD)*, *Differential Scanning Calorimeter (DSC)*, *Fourier Transform Infrared (FTIR)*.
3. Variabel pengganggu tak terkendali berupa kelembapan, suhu dan cahaya saat proses pembuatan dispersi padat asam mefenamat : κ -karagenan.

3.3.4 Definisi operasional

1. Dispersi padat merupakan teknik mendispersikan obat dalam pembawa *inert* (biasanya polimer yang larut dalam air) dalam bentuk padat (Zhang *et al.*, 2018).
2. Metode *solvent evaporation* merupakan salah satu metode dalam dispersi padat menggunakan prinsip pelarutan bahan aktif farmasi dan polimer dengan pelarut yang sesuai. Interaksi molekuler diharapkan terjadi pada proses pelarutan kedua senyawa tersebut sehingga terbentuk ikatan hidrogen (Hairunnisa, 2019).
3. κ -karagenan adalah salah satu polimer hidrofilik yang paling sering digunakan sebagai matriks pelepasan obat karena memiliki berat molekul yang besar dan mempunyai viskositas dan kemampuan membentuk gel yang tinggi (Akbari dkk., 2020)
4. Kelarutan adalah sifat dimana zat padat, cair, atau gas dapat melarut pada pelarutnya dan membentuk larutan yang homogen (Apsari dan Chaerunisa, 2020).
5. Laju disolusi merupakan suatu ukuran yang menentukan banyaknya suatu zat terlarut dalam pelarut tertentu setiap satuan waktu (Sagala, 2019).

3.4 Pembuatan Dispersi Padat

Metode yang digunakan adalah metode *solvent evaporation* (penguapan pelarut). Dispersi padat asam mefenamat : κ -karagenan dibuat dengan perbandingan 1:1; 1:3; 1:5; 1:7 dan 1:9 b/b. Ditimbang serbuk asam mefenamat masing-masing sebanyak 500 mg. Setelah itu, dilarutkan secara terpisah menggunakan pelarut etanol 96% PA 1:2 b/v (Yenti dkk, 2022). κ -karagenan ditimbang masing-masing sesuai dengan perbandingan. Larutkan κ -karagenan sebanyak 500 mg dalam 100 mL air suling pada suhu $\pm 100^{\circ}\text{C}$ dengan *hot plate* menggunakan *magnetic stirrer* pada suhu $70\text{-}80^{\circ}\text{C}$ selama ± 30 menit (Fathoni dkk., 2020). Larutan asam mefenamat dicampurkan perlahan-lahan ke dalam larutan κ -karagenan hingga homogen. Larutan asam mefenamat- κ -karagenan yang terbentuk

kemudian dituangkan ke dalam wadah *stainless steel*. Campuran diuapkan dalam oven pada suhu 40-60°C hingga terbentuk *film*. Setelah membentuk *film*, sampel tersebut dikeluarkan dari dalam wadah *stainless steel* dan ditimbang. Kemudian dihaluskan lalu dilewatkan melalui ayakan 60 *mesh*. Campuran fisik yang didapatkan disimpan dalam desikator (Yenti dkk., 2022). Sampel dan analisis yang akan dilakukan dapat dilihat pada Tabel 3.1.

3.5 Analisis Fisikokimia Asam Mefenamat- κ -Karagenan (AM-KK)

3.5.1 X-Ray Diffractometer (XRD)

Analisis pola difraksi sinar-X serbuk dilakukan untuk mengevaluasi perubahan sifat padatan senyawa obat setelah dibuat dengan sistem dispersi padat (Zaini *et al.*, 2017). Sampel ditimbang masing-masing 10 mg lalu dimasukkan ke dalam *glass holder* hingga penuh dan diratakan untuk mencegah orientasi partikel selama penyiapan sampel. *Glass holder* yang sudah terisi oleh sampel kemudian dimasukkan ke dalam instrumen XRD. Suhu yang digunakan yaitu suhu ruang dan diamati pada rentang sudut difraksi $2\theta = 5-50^\circ$ menggunakan voltase 40 kV dan arus 40 mA (Najih *et al.*, 2021; Zaini *et al.*, 2017).

3.5.2 Differential Scanning Calorimeter (DSC)

Analisis termal DSC dilakukan untuk mengetahui sifat termodinamika suatu padatan atau reaksi padat antara kedua komponen baik senyawa obat-senyawa obat atau senyawa obat dengan eksipien (Zaini *et al.*, 2017). Sampel ditimbang masing-masing 10 mg dan dipindahkan dalam pan alumunium kemudian dimasukkan ke dalam instrumen DSC. Instrumen DSC diatur dengan kecepatan pemanasan 10°C/menit, aliran gas nitrogen 20 ml/menit dan diamati pada rentang suhu 30°C-300°C (Najih *et al.*, 2021).

3.5.3 Fourier Transform Infrared (FTIR)

Spektroskopi FTIR dilakukan untuk mengetahui ada atau tidaknya interaksi antara obat dan pembawa dalam keadaan dispersi padat (Najih dkk., 2021). Sampel diperiksa menggunakan metode *pellet*/cakram KBr. Sebesar 1% b/b sampel KBr disiapkan dengan menggerus serbuk sampel dan KBr dalam mortir hingga homogen. Kemudian campuran tersebut

dimasukkan kedalam vakum pengering lalu ditekan dengan penekan hidrolis hingga diperoleh cakram transparan. Cakram yang terbentuk diletakkan pada *sample holder* dan disinari dengan cahaya inframerah, lalu diamati pita serapan pada gelombang 4000-400 cm^{-1} (Keerthi *et al.*, 2019).

3.6 Uji Kelarutan

Sampel ditimbang masing-masing sebanyak 15 mg, dilarutkan dalam erlenmeyer 100 mL menggunakan 25 mL air suling yang ditambah natrium lauril sulfat (SLS) 0,25%. Kemudian dikocok dengan *orbital shaker* selama 24 jam pada suhu 37 ± 5 °C dengan kecepatan 100 rpm. Selanjutnya, sampel disaring dengan saringan 0,45 μm (*Whatman filter paper*) lalu dihitung kadar yang terlarut dengan menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 284 nm (Fadhila *et al.*, 2020; Narsa, 2012).

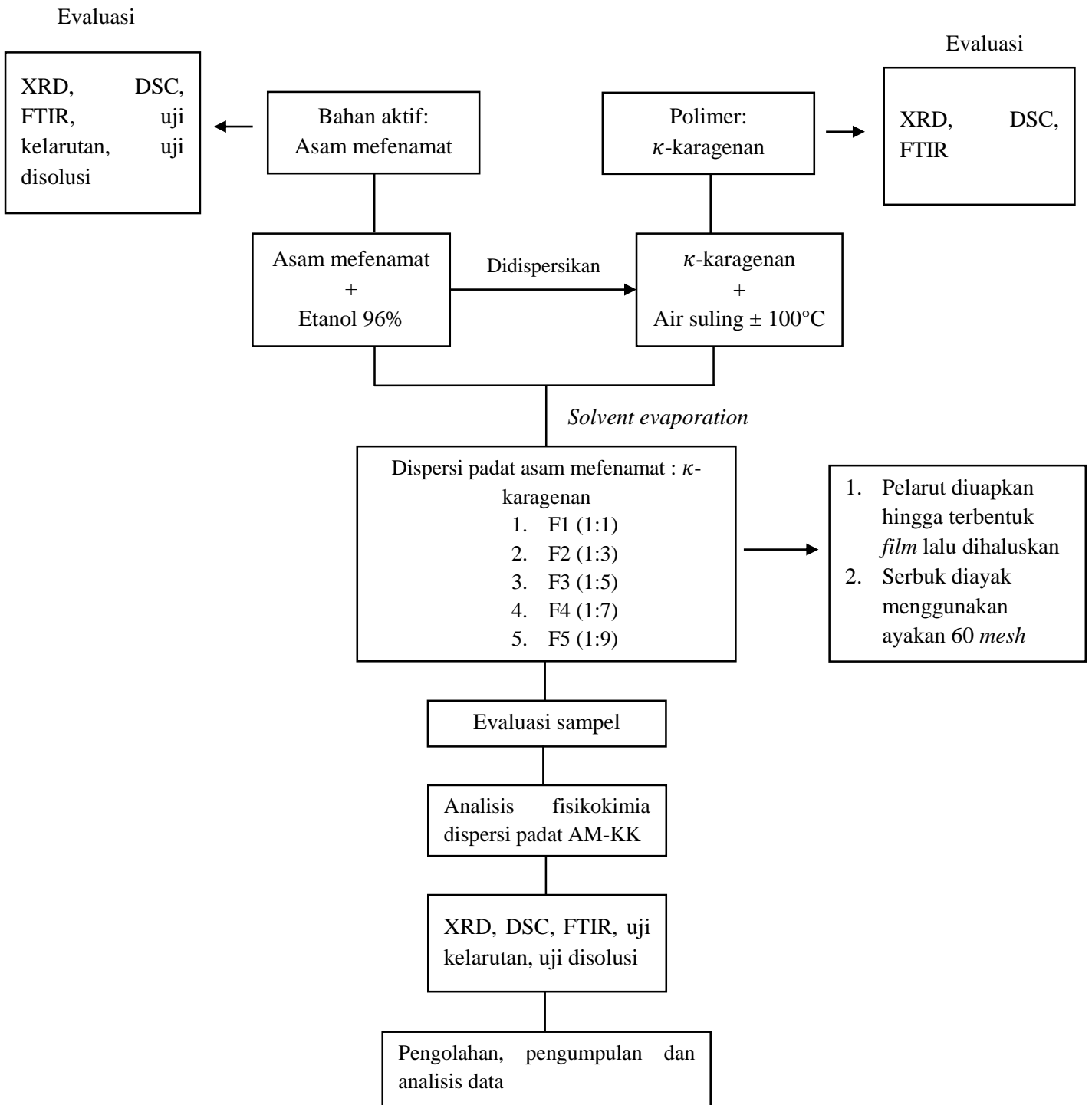
3.7 Uji Disolusi

Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan medium disolusi yaitu air suling dengan penambahan 0,25 % b/v sodium lauril sulfat (SLS) sebanyak 900 ml dengan suhu 37 ± 5 °C. Sampel sebanyak 500 mg dimasukkan kedalam bejana disolusi kemudian diputar dengan kecepatan 50 rpm. Sampel diambil sebanyak 10 mL pada selang waktu 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 90, 120 menit. Setiap sampel yang diambil digantikan dengan medium disolusi sebanyak 10 mL dan suhu yang sama saat pemipetan. Selanjutnya, sampel diencerkan dalam labu ukur 100 ml, hasil dibuat *triplo*. Lalu, diukur menggunakan spektrofotometri UV-Vis dengan blanko air suling ditambah 0,25% w/v SLS pada panjang gelombang 284 nm (Fadhila *et al.*, 2020; Indra *et al.*, 2019; Zaini *et al.*, 2017).

Tabel 3.1 Analisis fisiko kimia asam mefenamat- κ -karagenan

No.	Sampel	Analisis
1.	Asam mefenamat	XRD, DSC, FTIR, Uji kelarutan, Uji disolusi
2.	κ -karagenan	XRD, DSC, FTIR
3.	Asam mefenamat : κ -karagenan (AM-KK) (1:1)	XRD, DSC, FTIR, Uji kelarutan, Uji disolusi
4.	Asam mefenamat : κ -karagenan (AM-KK) (1:3)	XRD, DSC, FTIR, Uji kelarutan, Uji disolusi
5.	Asam mefenamat : κ -karagenan (AM-KK) (1:5)	XRD, DSC, FTIR, Uji kelarutan, Uji disolusi
6.	Asam mefenamat : κ -karagenan (AM-KK) (1:7)	XRD, DSC, FTIR, Uji kelarutan, Uji disolusi
7.	Asam mefenamat : κ -karagenan (AM-KK) (1:9)	XRD, DSC, FTIR, Uji kelarutan, Uji disolusi

3.8 Alur Penelitian



Gambar 3.1 Alur penelitian

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil

4.1.1 Formula Dispersi Padat Asam Mefenamat- κ -Karagenan

Dispersi padat asam mefenamat didispersikan dalam polimer κ -karagenan menggunakan metode *solvent evaporation* dengan perbandingan seperti pada Tabel 4.1.

Tabel 4.1 Formulasi dispersi padat asam mefenamat – κ -karagenan

Formula	Obat	Polimer	Perbandingan (obat : polimer) (gram)
F1	Asam Mefenamat	Kappa Karagenan	1 : 1 (500 : 500)
F2	Asam Mefenamat	Kappa Karagenan	1 : 3 (500 : 1500)
F3	Asam Mefenamat	Kappa Karagenan	1 : 5 (500 : 2500)
F4	Asam Mefenamat	Kappa Karagenan	1 : 7 (500 : 3500)
F5	Asam Mefenamat	Kappa Karagenan	1 : 9 (500 : 4500)

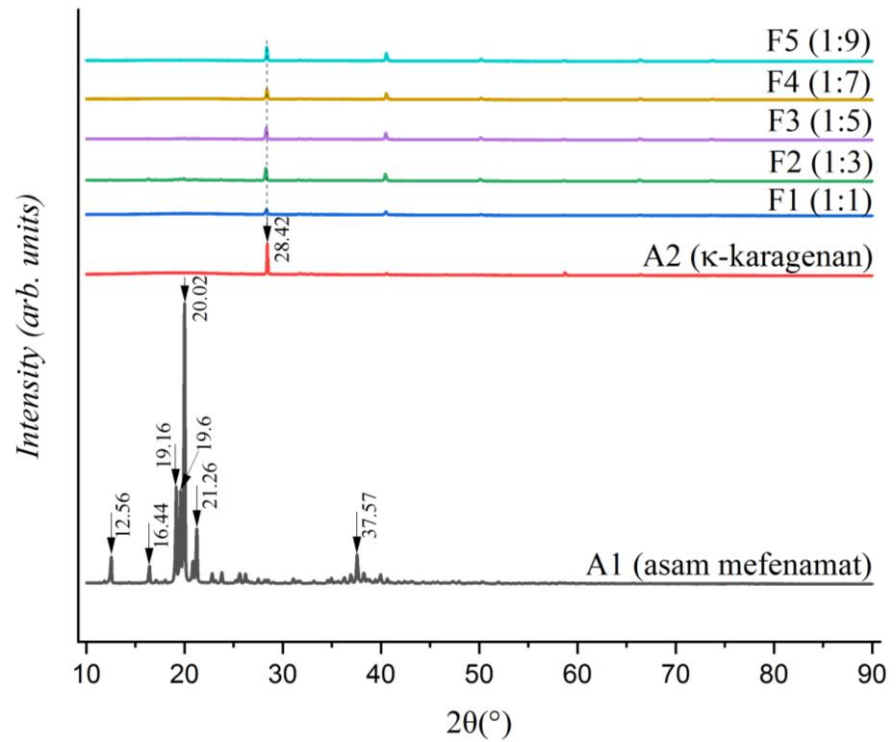
4.1.2 Karakterisasi Fisikokimia Asam Mefenamat – κ -Karagenan (AM-KK)

4.1.2.1 X-Ray Diffractometer (XRD)

X-Ray Diffraction (XRD) merupakan salah satu metode analisis yang digunakan untuk mengetahui bentuk kristal atau amorf dari asam mefenamat, κ -karagenan dan dispersi padat asam mefenamat berupa serbuk yang ditembak menggunakan sinar X. Hasil analisis yang diperoleh berupa difraktogram yang berisi susunan garis atau puncak dengan intensitas (sumbu-y) dan posisi/sudut difraksi 2θ berbeda (sumbu-x). Intensitas merupakan jumlah banyaknya sinar X yang didifraksikan oleh kisi atom penyusun kristal. Jika tidak ada atom yang menyusun suatu bidang kisi pada kristal, maka sinar X yang datang tidak dapat didifraksikan (tidak ada intensitas) atau dengan kata lain sampel berupa amorf sedangkan pada suatu sampel dengan kristalinitas tinggi akan

memberikan intensitas difraksi yang tinggi dan tajam. Lebar peak memberikan informasi ukuran kristal.

Difraktogram hasil uji difraksi sinar-X yang diamati pada rentang sudut difraksi $2\theta = 5-50^\circ$ dari asam mefenamat, κ -karagenan dan dispersi padat asam mefenamat ditunjukkan pada Gambar 4.1.



Gambar 4.1 Difraktogram asam mefenamat, κ -karagenan dan dispersi padat F1 (1:1); F2 (1:3); F3 (1:5); F4 (1:7) dan F5 (1:9)

Keterangan :

A1 = asam mefenamat

A2 = κ – karagenan

F1 = dispersi padat asam mefenamat : κ -karagenan (1:1)

F2 = dispersi padat asam mefenamat : κ -karagenan (1:3)

F3 = dispersi padat asam mefenamat : κ -karagenan (1:5)

F4 = dispersi padat asam mefenamat : κ -karagenan (1:7)

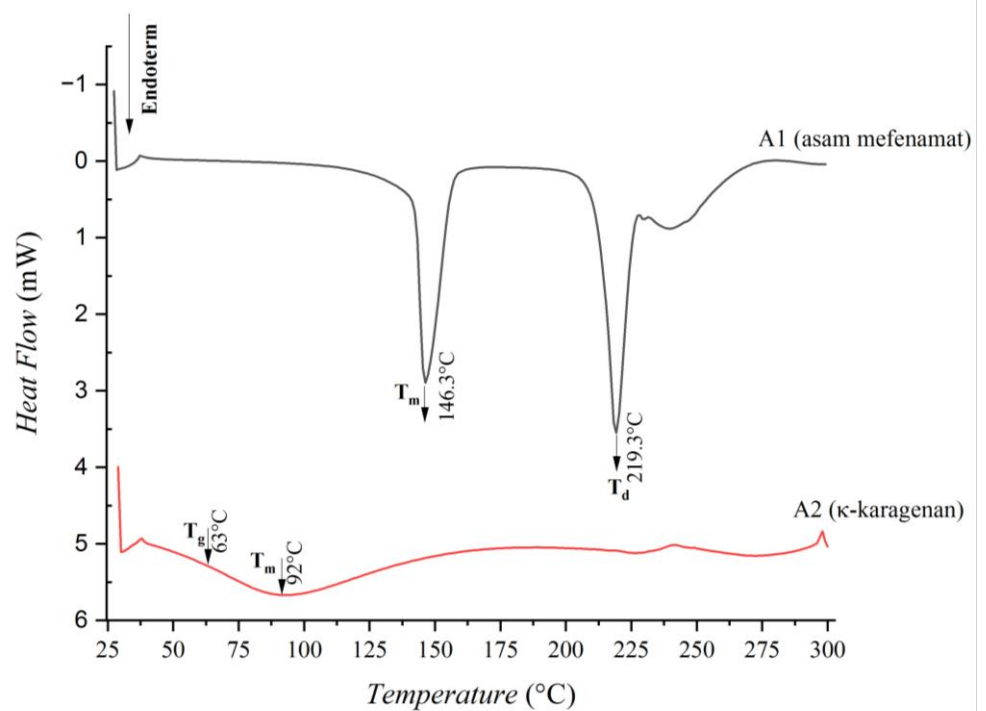
F5 = dispersi padat asam mefenamat : κ -karagenan (1:9)

Nilai sudut θ menunjukkan sudut datang cahaya sedangkan nilai 2θ merupakan besar sudut datang dengan sudut difraksi yang terdeteksi oleh detektor. Berdasarkan hasil analisis yang telah

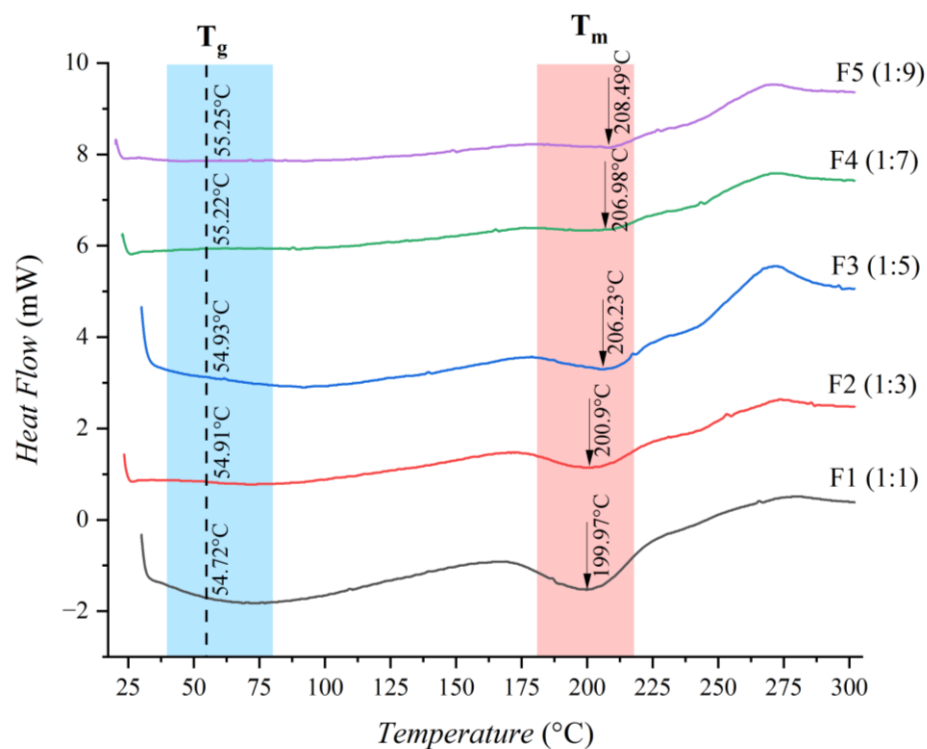
dilakukan, diketahui bahwa asam mefenamat memiliki *peak* lebih tinggi, sedangkan κ -karagenan dan dispersi padat asam mefenamat F1 (1:1); F2 (1:3); F3 (1:5); F4 (1:7) dan F5 (1:9) menunjukkan *noise* yang menandakan amorf.

4.1.2.2 Differential Scanning Calorimeter (DSC)

Termogram hasil uji DSC yang diamati pada rentang suhu 30°C-300°C dengan kecepatan pemanasan 10°C/menit dan aliran gas nitrogen 20 ml/menit. Hasil analisis yang diperoleh berupa termogram perubahan panas yang meningkat selama transformasi eksotermik dan penyerapan panas selama transformasi endotermik (sumbu-y) dan perbedaan suhu (ΔT) (sumbu-x). Termogram dari asam mefenamat, κ -karagenan, dan dispersi padat asam mefenamat ditunjukkan pada Gambar 4.2 dan Gambar 4.3.



Gambar 4.2 Termogram asam mefenamat dan κ -karagenan

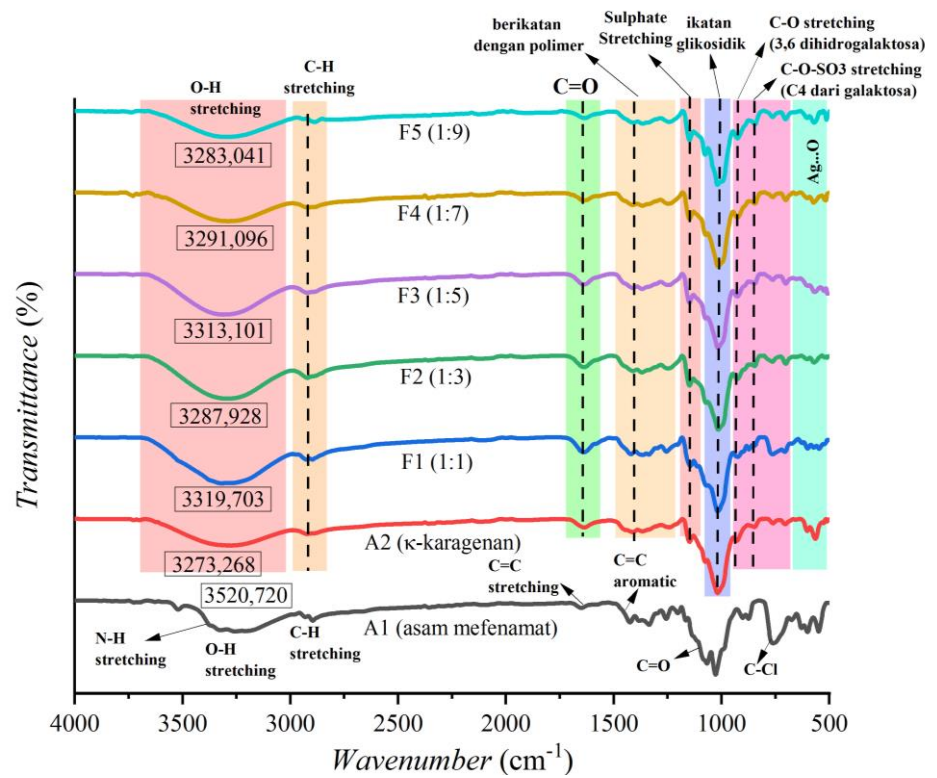


Gambar 4.3 Termogram dispersi padat F1 (1:1); F2 (1:3); F3 (1:5); F4 (1:7) dan F5 (1:9)

Analisis DSC dilakukan untuk mengetahui titik transisi gelas (T_g), titik kristalisasi (T_c), titik leleh (T_m) dan titik degradasi (T_d) pada asam mefenamat, κ -karagenan dan dispersi padat asam mefenamat. Hasil analisis yang telah dilakukan, diketahui bahwa pada κ -karagenan dan dispersi padat asam mefenamat terdapat titik T_g , sedangkan asam mefenamat tidak memiliki titik T_g .

4.1.2.3 Fourier Transform Infrared (FTIR)

Fourier Transform Infrared (FTIR) merupakan alat untuk mengidentifikasi gugus fungsi dalam bentuk spektrum infra merah yang menyatakan perbandingan transmittan sinar yang tidak diserap dan diserap terhadap inframerah (sumbu X) dan bilangan gelombang (sumbu Y). Spektrum hasil uji FTIR yang diamati pita serapannya pada gelombang $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$ ditunjukkan pada Gambar 4.4.



Gambar 4.4 Spektrum asam mefenamat, κ -karagenan dan dispersi padat (1:1; 1:3; 1:5; 1:7; dan 1:9)

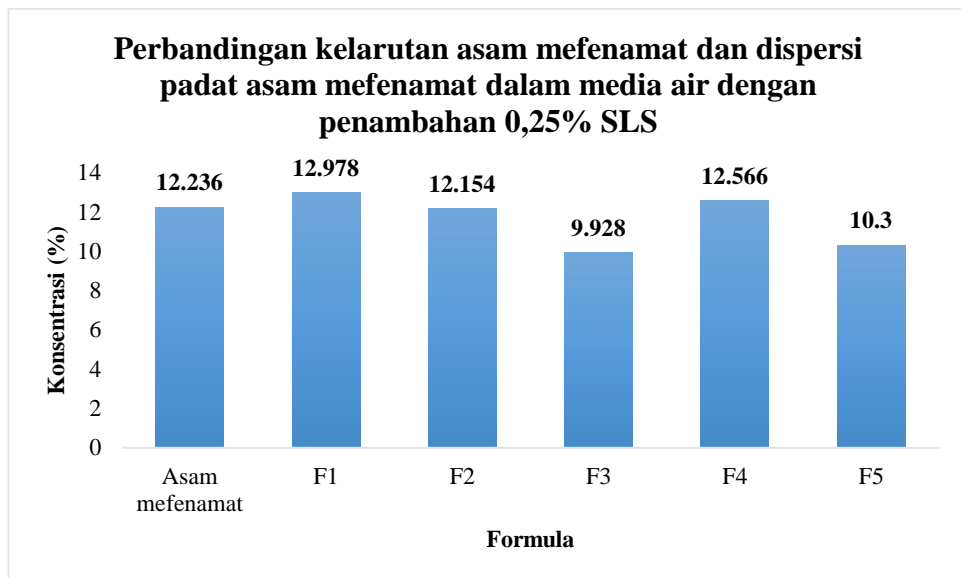
Berdasarkan hasil analisis yang telah dilakukan, diketahui bahwa terjadi pergeseran gugus fungsi asam mefenamat dalam dispersi padat asam mefenamat.

Tabel 4.2 Data serapan asam mefenamat, κ -karagenan dan dispersi padat asam mefenamat dengan FTIR

Bilangan gelombang (cm ⁻¹)							Gugus Fungsi	Ref. Bilangan gelombang (cm ⁻¹)
A1	A2	F1	F2	F3	F4	F5		
3520,72	3273,27	3319,70	3287,93	3313,10	3291,10	3283,04	O-H (Ikatan hidrogen)	3570-3200 (Nandiyanto <i>et al.</i> , 2019)
3323,46	-	-	-	-	-	-	N-H (Amina)	3350-3320 (Nandiyanto <i>et al.</i> , 2019)
704,52	-	-	-	-	-	-	C-Cl (Ikatan karbon klorida)	800-700 (Nandiyanto <i>et al.</i> , 2019)
2930,50	2923,07	2925,05	2921,50	2922,23	2919,75	2939,12	C-H (Ikatan karbon hidrogen)	2900-2970 (Nandiyanto <i>et al.</i> , 2019)
1650,75	1638,24	1640,07	1638,87	1639,42	1643,82	1633,85	C=C (Ikatan rangkap karbon)	1620-1680 (Nandiyanto <i>et al.</i> , 2019)
1067,51	1075,69	1070,84	1072,48	1073,89	1074,06	1076,31	C=O (Karbonil)	1150-1050 (Nandiyanto <i>et al.</i> , 2019)
-	929,87	925,05	926,65	926,71	926,45	926,10	C-O (3,6-anhydrogalaktosa)	928-933 (Dhewang <i>et al.</i> , 2023)
-	1242,63	1255,66	1249,26	1247,74	1246,80	1244,03	S=O (Ester sulfat)	1220-1265 (Dhewang <i>et al.</i> , 2023)
-	847,91	848,50	847,03	847,05	845,54	845,39	C-O-SO ₃ pada C4 (3,6-anhydrogalaktosa-4-sulfat)	840-875 (Dhewang <i>et al.</i> , 2023)
-	1018,22	1017,10	1015,12	1016,30	1015,79	1018,70	C-O-C (Ikatan glikosidik)	1010-1080 (Dhewang <i>et al.</i> , 2023)

4.1.3 Uji kelarutan

Uji kelarutan dilakukan untuk mengetahui kelarutan asam mefenamat dan dispersi padat (asam mefenamat: κ -karagenan) dalam media air dengan penambahan 0,25% SLS. Uji kelarutan dilakukan menggunakan alat *shaker orbital* untuk menghomogenkan larutan dengan gerakan melingkar serta getaran searah dengan suhu dan kecepatan yang terkontrol selama 24 jam. Pengujian kelarutan selama 24 jam pada suhu kamar (25°C) sesuai dengan standar yang sering digunakan. Perbandingan kelarutan asam mefenamat dan dispersi padat asam mefenamat yang ditunjukkan pada gambar 4.5.



Gambar 4.5 Perbandingan kelarutan asam mefenamat dan dispersi padat asam mefenamat

Keterangan :

A1 = asam mefenamat

F1 = dispersi padat asam mefenamat : κ -karagenan (1:1)

F2 = dispersi padat asam mefenamat : κ -karagenan (1:3)

F3 = dispersi padat asam mefenamat : κ -karagenan (1:5)

F4 = dispersi padat asam mefenamat : κ -karagenan (1:7)

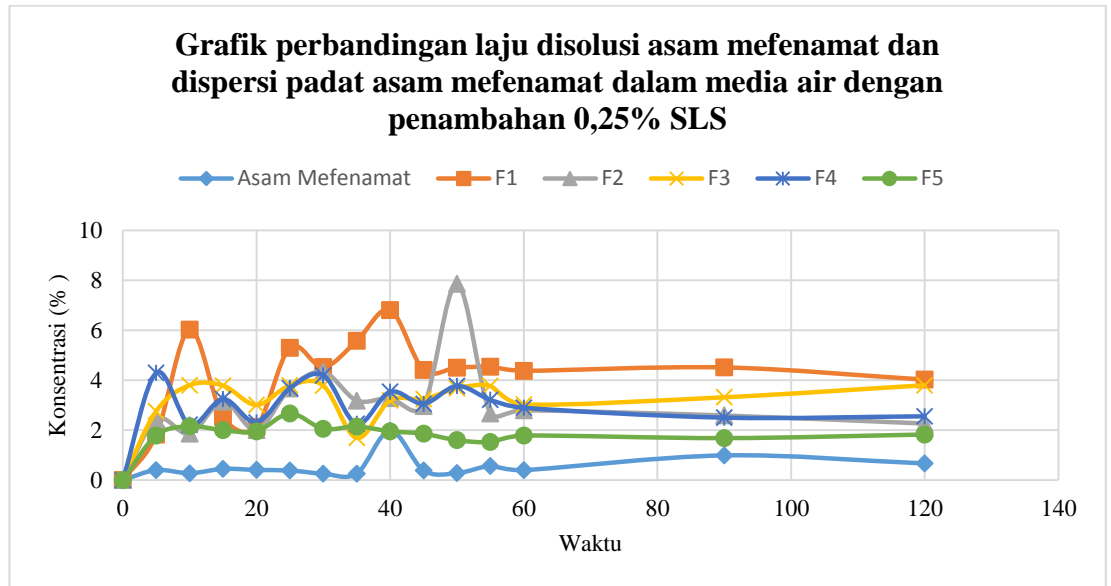
F5 = dispersi padat asam mefenamat : κ -karagenan (1:9)

Panjang gelombang serapan maksimum asam mefenamat dalam media air dengan penambahan 0,25% SLS diukur menggunakan

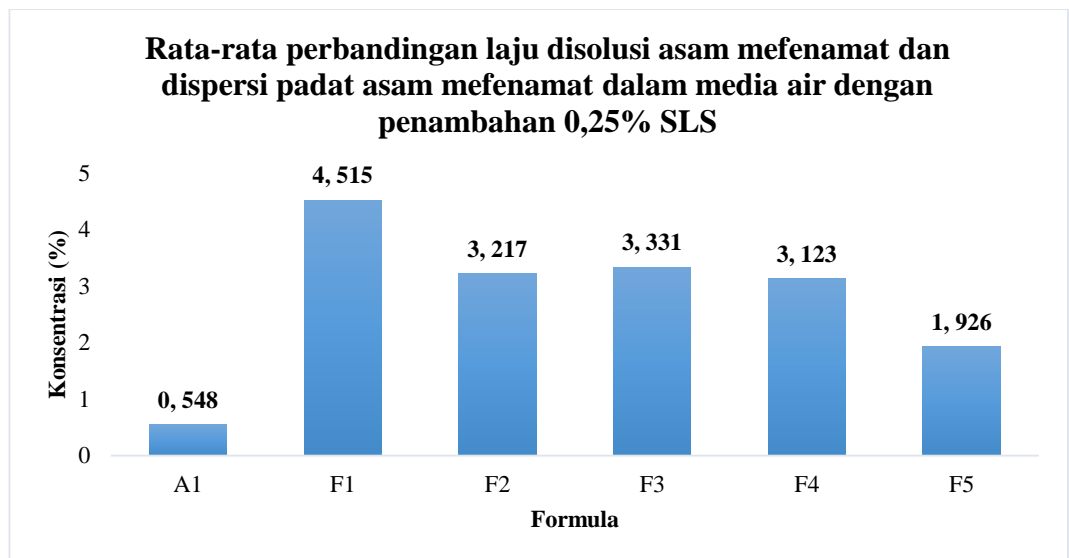
Spektrofotometri UV-Vis dan diperoleh serapan maksimum pada panjang gelombang 284 nm. Kurva kalibrasi menunjukkan hubungan linear antara konsentrasi dan serapan asam mefenamat dalam pelarut dengan persamaan regresi $y = 0,00077x - 0,00326$, dengan $r = 0,99317$. Perbandingan hasil uji kelarutan asam mefenamat dan dispersi padat asam mefenamat menunjukkan perbedaan konsentrasi yang terlarut.

4.1.4 Uji laju disolusi

Uji laju disolusi dilakukan menggunakan alat *dissolution tester* dengan tujuan untuk mengetahui laju disolusi asam mefenamat dan dispersi padat dalam media air dengan penambahan 0,25% SLS. Penambahan 0,25% SLS dalam media air sebagai surfaktan bertujuan untuk menurunkan tegangan antarmuka air, sehingga dapat membantu kelarutan zat aktif yang sukar larut dalam air. Pengujian dilakukan menggunakan metode dayung dengan kecepatan 50 rpm dalam volume 900 mL pada suhu 37 ± 2 °C selama 2 jam dengan rentang waktu 5 menit. Uji disolusi menggunakan disolusi tipe 2 metode dayung karena serbuk dapat terlarut secara keseluruhan dibandingkan menggunakan metode keranjang yang dapat menyebabkan serbuk tertinggal di sela-sela keranjang, sedangkan media disolusi dikontrol pada suhu 37 ± 2 °C yang disesuaikan dengan suhu normal tubuh dan volume 900 ml media merupakan simulasi volume cairan pada lambung tanpa enzim (Noval dan Rosyifa., 2021)



Gambar 4.6 Grafik perbandingan laju disolusi asam mefenamat dan dispersi padat asam mefenamat



Gambar 4.7 Perbandingan laju disolusi asam mefenamat dan dispersi padat asam mefenamat

Keterangan :

A1 = asam mefenamat

F1 = dispersi padat asam mefenamat : κ -karagenan (1:1)

F2 = dispersi padat asam mefenamat : κ -karagenan (1:3)

F3 = dispersi padat asam mefenamat : κ -karagenan (1:5)

F4 = dispersi padat asam mefenamat : κ -karagenan (1:7)

F5 = dispersi padat asam mefenamat : κ -karagenan (1:9)

Kadar asam mefenamat diukur menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 284 nm. Perbandingan laju disolusi asam mefenamat dan dispersi padat ditunjukkan pada Gambar 4.7. Berdasarkan data hasil uji laju disolusi asam mefenamat dan dispersi padat asam mefenamat menunjukkan perbedaan.

4.2 Pembahasan

4.2.1 Formula Dispersi Padat Asam Mefenamat- κ -Karagenan (AM:KK)

Modifikasi molekular asam mefenamat dilakukan menggunakan sistem dispersi padat dengan metode penguapan pelarut (*solvent evaporation method*) menggunakan κ -karagenan sebagai polimer dengan lima perbandingan yang tercantum pada Tabel 4.1. Dispersi padat dibuat dengan mengubah obat kristal ke bentuk amorf, dengan cara mendispersikan bahan aktif farmasi ke dalam matriks pembawa hidrofilik (Jakubowska dan Lulek., 2021). Pembawa dispersi padat berfungsi sebagai penstabil pada sistem dispersi padat karena menutupi permukaan hidrofobik dari bahan aktif farmasi kristal dan memberikan penghalang untuk mencegah pertumbuhan kristal (Tran *et al.*, 2019). Padatan amorf memiliki energi bebas yang tinggi sehingga dapat meningkatkan kelarutan obat dibandingkan dengan kristal (Wardhana *et al.*, 2017). Kandungan energi bebas yang lebih banyak pada sistem amorf berpotensi mendorong kelarutan, sehingga sistem amorf lebih larut dibandingkan dengan sistem kristalnya (Pawar *et al.*, 2016). Keunggulan *solvent evaporation* yaitu memiliki tingkat kejenuhan tinggi yang dapat dipertahankan dalam waktu lama disesuaikan dengan pembawa yang dipilih karena matriks pembawa dapat memberikan aktivitas permukaan tambahan (Shadambikar *et al.*, 2020).

Dispersi padat dibuat menggunakan metode *solvent evaporation* dengan prinsip melarutkan bahan aktif farmasi dan polimer/pembawa diuapkan sampai pelarut hilang dan terbentuk fasa padat yang kemudian dihaluskan dengan mortir dan diayak untuk mendapatkan partikel yang diinginkan (Sutoro dkk., 2023). Pelarut etanol 96% P.A digunakan untuk

melarutkan asam mefenamat. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Mudalip (2013), menunjukkan bahwa ikatan molekul asam mefenamat dalam etanol dapat meningkatkan nilai kelarutan karena terdapat ikatan hidrogen yang terbentuk oleh interaksi antara asam mefenamat dan etanol (Mudalip, 2013). Pelarutan asam mefenamat disertai pemanasan di atas *hot plate* pada suhu 60 °C karena suhu pelarut yang tinggi akan lebih cepat melarutkan zat terlarut dibandingkan dengan pelarut yang suhunya lebih rendah. Pada suhu yang tinggi molekul bergerak lebih cepat, sehingga dapat terjadi tumbukan antar molekul dan lebih mudah putus (Astuti dkk., 2022)

κ -karagenan sebagai polimer dilarutkan dalam air pada suhu $70\pm 0,5$ °C karena karagenan bersifat hidrofilik (gugus hidroksil dan sulfat), sehingga mempunyai kemampuan mengikat air yang membuat setiap rantai diselimuti oleh molekul-molekul air, yang kemudian terimobilisasi. Proses pemanasan pada larutan κ -karagenan dengan suhu yang tinggi dari suhu pembentukan gel (38,00-44,10 °C) mengakibatkan terbentuknya struktur *random coil* (acak) pada polimer, sehingga karagenan dapat larut dalam air panas (Pumpente dkk., 2019). Larutan κ -karagenan yang sudah terbentuk di pertahankan tetap pada suhu $70\pm 0,5$ °C sebelum asam mefenamat didispersikan karena penurunan suhu pada larutan karagenan mengakibatkan terbentuknya struktur *double helix* (pilinan ganda) dan polimer-polimer karagenan akan terikat silang secara kuat sehingga terbentuk agregat yang bertanggung jawab terhadap terbentuknya gel yang kuat (Santoso *et al.*, 2013).

Asam mefenamat yang telah didispersikan dalam κ -karagenan didiamkan pada suhu 60 ± 2 °C selama 12-24 jam hingga membentuk film. Bentuk film kering yang dihasilkan menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi κ -karagenan yang digunakan maka ketebalan *film* semakin tebal. Hal ini disebabkan semakin tinggi konsentrasi karagenan pada matriks *film* maka total padatan semakin tinggi. Total padatan diperoleh dari proses gaya tolakan (*repulsion*) antar muatan-muatan negatif sepanjang rantai polimer, yaitu gugus sulfat, mengakibatkan rantai molekul yang kaku (Santoso *et al.*, 2013). Analisis yang dapat digunakan untuk mengetahui

stabilitas amorf dispersi padat asam mefenamat, diantaranya *X-Ray Diffractometer* (XRD), *Differential Scanning Calorimeter* (DSC) dan *Fourier Transform Infrared* (FTIR).

4.2.2 Karakteristik Fisikokimia Asam Mefenamat – κ -Karagenan (AM-KK)

4.2.2.1 *X-Ray Diffractometer* (XRD)

Gambaran bentuk kristal atau amorf dapat diketahui dengan membandingkan luas kurva kristal dengan total luasan wilayah amorf dan wilayah kristalin disebut derajat kristanilitas. Derajat kristalinitas ditentukan menggunakan parameter FWHM (*Full Width at Half Maximum*). FWHM dianggap setengah alas dan intensitas sebagai tingginya (Kunusa, 2020). Nilai ukuran kristal yang dihasilkan akan berbanding terbalik dengan nilai FWHM, sedangkan nilai FWHM dipengaruhi oleh intensitas masing-masing bidang kristal, dimana semakin tinggi intensitas maka nilai FWHM semakin kecil (Bonardo dan Raptama, 2020). Berdasarkan hasil data difraktogram pada Gambar 4.1 menunjukkan *peak* yang tajam dan intensitas yang tinggi dan pada asam mefenamat yang terlihat pada sudut 2θ di $19,6^\circ$, $19,16^\circ$ dan $20,02^\circ$ artinya berbentuk kristal sedangkan pada κ -karagenan menunjukkan intensitas yang rendah dalam bentuk *noise* berupa kurva-kurva kecil yang artinya berbentuk amorf (Savira, 2022). Berdasarkan difraktogram semua formula dispersi padat asam mefenamat, κ -karagenan mampu mempertahankan bentuk amorf asam mefenamat yang ditunjukkan dengan penurunan intensitas yang ditandai dengan *peak* yang melandai dan bervariasi karena perbedaan rasio penggunaan κ -karagenan.

4.2.2.2 *Differential Scanning Calorimeter* (DSC)

Termogram DSC) asam mefenamat, κ -karagenan dan dispersi padat asam mefenamat menunjukkan adanya titik transisi gelas (T_g), titik kristalisasi (T_c), titik leleh (T_m) dan titik degradasi (T_d). Titik transisi gelas (T_g) yang terbentuk menunjukkan

perubahan kapasitas panas sebagai matriks polimer dari keadaan *glassy* ke keadaan *rubbery* sebagai karakteristik bentuk amorf yang bersifat acak, rapuh dan kaku (Leyva-Porras *et al.*, 2020). Polimer memiliki T_g yang lebih rendah karena secara struktural, segmen rantai polimer memiliki ruang yang memungkinkan untuk bergerak suhu yang lebih rendah (beku) dengan peningkatan suhu. Semakin besar ruang segmen rantai polimer, semakin rendah suhu transisi kaca. Bentuk amorf tidak memiliki titik leleh yang tinggi karena akan melunak saat suhu dinaikkan sedangkan bentuk kristal memiliki titik leleh yang tinggi (Zhang *et al.*, 2017).

Berdasarkan hasil data termogram pada gambar 4.2 dan Gambar 4.3, asam mefenamat tidak menunjukkan titik transisi gelas (T_g) tetapi terdapat titik lebur (T_m) yang tinggi pada suhu 146,3°C yang artinya berbentuk kristal, sedangkan pada κ -karagenan menunjukkan titik transisi gelas (T_g) pada suhu 63°C artinya memiliki bentuk amorf. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Arockia *et al.* (2020), nilai T_g dari 1 gram κ -karagenan adalah 41,59 °C (Arockia *et al.*, 2020). Pada dispersi padat asam mefenamat, nilai T_g κ -karagenan mengalami penurunan karena pendispersian asam mefenamat yang bersifat kristal. Penurunan nilai T_g menyebabkan peningkatan fleksibilitas matriks polimer. Namun, semakin meningkat konsentrasi κ -karagenan, nilai T_g dispersi padat asam mefenamat semakin meningkat karena rasio penggunaan κ -karagenan yang ditambahkan. Termogram semua formula dispersi padat asam mefenamat menunjukkan nilai T_g dan T_m yang meningkat.

4.2.2.3 *Fourier Transform Infrared (FTIR)*

Hasil identifikasi gugus fungsi dalam bentuk spektrum yang diperoleh pada gambar 4.4 dari asam mefenamat, κ -karagenan dan dispersi padat asam mefenamat menunjukkan adanya ikatan O-H, N-H, C=O, C-H, C=C dan substitusi aromatik lainnya. Pada spektrum κ -karagenan area sidik jari terdapat peregangan C-O (3,6

dihidrogalaktosa) (1000-900) dan peregangan C-O-SO₃ (C4 dari galaktosa (900-700)).

Peregangan ikatan N-H pada asam mefenamat menunjukkan ikatan hidrogen yang lemah (Mudalip *et al*, 2018). Spektrum *infra red* dispersi padat asam mefenamat tidak terdeteksi ikatan N-H karena lemahnya ikatan N-H dalam asam mefenamat (Mudalip, 2013). Spektrum dispersi padat asam mefenamat mengalami pergeseran ikatan C=O (1820-1650 cm⁻¹) dan ikatan O-H (3200-2900 cm⁻¹) masih menunjukkan keberadaan asam mefenamat, sedangkan pada area sidik jari, ikatan C-Cl pada asam mefenamat juga mengalami pergeseran sehingga lebih didominasi oleh ikatan C-O (3,6 dihidrogalaktosa) dan C-O-SO₃ (C4 dari galaktosa) yang menunjukkan keberadaan k-karagenan. Spektrum inframerah asam mefenamat memberikan puncak bilangan gelombang yang hampir sama dengan κ-karagenan. Pergeseran gugus fungsi merupakan hasil dari pembentukan dispersi molekuler ikatan hidrogen antara asam mefenamat dan k-karagenan (Mudalip *et al.*, 2018).

4.2.3 Uji kelarutan

Molekul obat erat kaitannya dengan kelarutan terutama kelarutan zat dalam air, sehingga zat yang larut dalam air menunjukkan absorpsi yang sempurna dan sebaliknya (Noviyanty dkk, 2015). Uji kelarutan bertujuan untuk membandingkan kelarutan antara asam mefenamat dan dispersi padat asam mefenamat dalam air. Berdasarkan hasil uji kelarutan yang ditunjukkan pada Gambar 2.14 terdapat peningkatan kelarutan pada F1 (1:1) sebesar 1,06 kali dari asam mefenamat murni, F2 (1:3) sebesar 0,99 kali dari asam mefenamat murni, F3 (1:5) sebesar 0,81 kali dari asam mefenamat murni, F4 (1:7) sebesar 1,02 kali dari asam mefenamat murni dan F5 (1:9) sebesar 0,84 kali dari asam mefenamat murni. Data menunjukkan bahwa sebagian formula dispersi padat memperlihatkan kelarutan yang lebih tinggi dibandingkan asam mefenamat. Hal ini terjadi pada dispersi padat obat berada dalam bentuk amorf. Peningkatan kelarutan juga diduga akibat

terbentuknya ikatan hidrogen antara asam mefenamat dan κ -karagenan yang bersifat polar yang didukung dengan data hasil analisis FTIR.

4.2.4 Uji laju disolusi

Penetrasi medium ke dalam matriks menimbulkan beberapa lapisan, dimana lapisan-lapisan tersebut akan menghilang sepanjang proses disolusi matriks. Ketika suatu matriks hidrofilik kontak dengan air tidak terjadi proses disintegrasi melainkan hidrasi. Hal ini terjadi karena polimer penyusun matriks hidrofilik mempunyai sifat dapat membentuk gel. Proses hidrasi ini berkaitan dengan meningkatnya ukuran molekul polimer sebagai konsekuensi dari masuknya cairan ke dalam sistem matriks, pada lapisan terluar matriks terbentuk suatu daerah dimana polimer mengalami transisi dari fasa kristalin menjadi *rubbery state* atau dikenal sebagai lapisan gel (*the swelling front*). Semakin banyak air yang memasuki sistem matriks maka semakin tebal lapisan gel yang terbentuk. Pada saat yang bersamaan hampir seluruh rantai polimer yang telah terbasahi secara bertahap mengalami relaksasi sampai hilang konsistensinya dan terjadi erosi (*the erosion* atau *dissolution front*). Lapisan tempat terjadinya difusi (*Diffusion Front*) berada di antara *the swelling front* dan *the dissolution front* dan memisahkan daerah matriks yang telah menjadi gel yang mengandung obat yang sudah terlarut dalam medium dengan daerah matriks yang mengandung obat yang belum terlarut (Akbari dkk., 2020)

Kompleks karagenan – obat yang terbentuk secara elektrostatik dapat memperbaiki bioavailabilitas dan efek obat, mencegah timbulnya modifikasi atau konjugasi kovalen, dapat meningkatkan kelarutan obat, meningkatkan pemuatan obat serta mencegah timbulnya perubahan sifat senyawa obat yang dimuatkan (Liu *et al.*, 2015). Tingkat kecepatan rotasi alat disolusi juga mempengaruhi kecepatan pelepasan obat. Semakin cepat rotasi alat disolusi akan menurunkan integritas lapisan gel dan mempercepat pelepasan obat (Akbari dkk, 2020)

Hasil uji disolusi dispersi asam mefenamat, diperoleh peningkatan jumlah asam mefenamat terdisolusi yang dapat dilihat pada Gambar 2.15. Asam mefenamat memiliki laju disolusi yang rendah dalam medium air

suling, disebabkan kelarutan senyawa sukar larut dalam air. Persentase konsentrasi asam mefenamat yang terdisolusi setelah 120 menit, hanya 0,54% sedangkan dispersi padat asam mefenamat pada F1 (1:1) sebesar 4,51% dari asam mefenamat, F2 (1:3) sebesar 3,21% dari asam mefenamat, F3 (1:5) sebesar 3,33% dari asam mefenamat, F4 (1:7) sebesar 3,12 % dari asam mefenamat, dan F5 (1:9) sebesar 1,92 % dari asam mefenamat. Formula dispersi padat asam mefenamat dengan mobilitas molekuler yang tinggi mengalami penurunan konsentrasi obat saat dimasukkan kedalam medium disolusi, karena kecenderungan rekristalisasi dalam sistem dispersi padat yang disebabkan oleh adanya pengaruh kelembapan. Peningkatan laju pelepasan obat atau disolusi dari dispersi padat ini dapat disebabkan karena adanya pengurangan ukuran kristal obat, peningkatan luas permukaan, penghambatan agregasi dan aglomerasi obat, perubahan obat dari bentuk kristal menjadi bentuk amorf, penghambatan pertumbuhan kristal dan peningkatan keterbasahan oleh polimer (Pawar *et al.*, 2016).

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa:

1. κ -karagenan mampu meningkatkan stabilitas amorf asam mefenamat dalam sistem dispersi padat dengan memperbaiki sifat fisikokimia dari asam mefenamat meliputi: kiralinitas, sifat termodinamika, dan gugus fungsi sehingga terjadi peningkatan kelarutan dan laju disolusi.
2. Semua formula κ -karagenan:asam mefenamat mampu mempertahankan bentuk amorf asam mefenamat dalam sistem dispersi padat yang dibuktikan dengan penurunan intensitas Kristal ditandai dengan *peak* yang melandai pada difraktogram. Analisis termal menunjukkan terjadinya peningkatan titik transisi gelas (T_g) dan titik lebur (T_m) dispersi padat asam mefenamat. Analisis *infra red* menunjukkan terjadinya pergeseran ikatan C=O dan ikatan O-H dalam dispersi padat asam mefenamat. Kelarutan dan laju disolusi dispersi padat asam mefenamat meningkat signifikan pada F1 masing-masing sebesar 1,06 kali dan 4,51%.

5.2 Saran

Saran yang dapat diberikan pada penelitian selanjutnya yaitu:

1. Dilakukan evaluasi serbuk dispersi padat asam mefenamat-k-karagenan meliputi laju alir, sudut istirahat dan indeks kompresibilitas
2. Dilakukan preformulasi serbuk dispersi padat asam mefenamat-k-karagenan dalam bentuk sediaan tablet
3. Dilakukan studi Bioavailabilitas/Bioekivalensi pada tablet dispersi padat asam mefenamat-k-karagenan

DAFTAR PUSTAKA

- Akbari, W., Chaerunisaa, A. Y. and Abdassah, M. 2020. Pengaturan Pelepasan Obat dari Tablet dengan Sistem Matriks Karagenan. *Majalah Farmasetika*, 5(3), pp. 124–136. doi: 10.24198/mfarmasetika.v5i3.26488.
- Alshehri, S, Imam, S.S, Hussain A, Altamimi M.A, Alruwaili N.K, Alotaibi F., Alanazi A., Shakeel F. 2020. Potential of solid dispersions to enhance solubility, bioavailability, and therapeutic efficacy of poorly water-soluble drugs: Newer formulation techniques, current marketed scenario and patents. *Drug Deliv*, 27, 1625–1643.
- Alshehri, S. M., Shakeel, F., Ibrahim, M. A., Elzayat, E. M., Altamimi, M., Mohsin, K., Almeanazel, O. T., Alkholief, M., Alshetaili, A., Alsulays, B., Alanazi, F. K., & Alsarra, I. A. 2019. Dissolution and bioavailability improvement of bioactive apigenin using solid dispersions prepared by different techniques. *Saudi pharmaceutical journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society*, 27(2), 264–273. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2018.11.008>
- Alshehri, S., Shakeel, F., Elzayat, E., Almeanazel, O., Altamimi, M., Shazly, G., Kazi, M., Almutairy, B., Alsulays, B., Alshetaili, A., Alalaiwe, A., & Repka, M. 2019. Rat palatability, pharmacodynamics effect and bioavailability of mefenamic acid formulations utilizing hot-melt extrusion technology. *Drug development and industrial pharmacy*, 45(10), 1610–1616. <https://doi.org/10.1080/03639045.2019.1645161>
- Alshehri, S., Shakeel, F., Ibrahim, M., Elzayat, E., Altamimi, M., Shazly, G., Mohsin, K., Alkholief, M., Alsulays, B., Alshetaili, A., Alshahrani, A., Almalki, B., & Alanazi, F. 2017. Influence of the microwave technology on solid dispersions of mefenamic acid and flufenamic acid. *PloS one*, 12(7), e0182011. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182011>
- Alwossabi, A. M., Elamin, E. S., Ahmed, E. M. M., & Abdelrahman, M. 2022. Solubility enhancement of some poorly soluble drugs by solid dispersion using Ziziphus spina-christi gum polymer. *Saudi pharmaceutical journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society*, 30(6), 711–725. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2022.04.002>
- Apsari, K. and Chaerunisa, A. Y. 2020. Review Jurnal: Upaya Peningkatan Kelarutan Obat, *Farmaka*, 18(2), pp. 56–68.
- Ashira, T. V., Rafeeqe, T. M., Maanvizhi, S., Kathirvel, S., Indukala, P. C. and Safeetha, S. 2021. Review for Analytical Methods for the Determination of Mefenamic Acid”, *Journal of Pharmaceutical Research International*, 33(43B), pp. 426-437. doi: 10.9734/jpri/2021/v33i43B32572.

- Astuti, S. I. Puji L., Tri A., Titi Z.S, Gilar C. 2022. Pengaruh suhu terhadap kelarutan dan viskositas pada gula pasir, *INKUIRI: Jurnal Pendidikan IPA* Vol.11(1), pp. 19–21. doi: 10.20961/inkuiri.v11i1.52179.
- Azeman, N. H., Arsad, N. and Bakar, A. A. A. 2020. Polysaccharides as the sensing material for metal ion detection-based optical sensor applications. *Sensors (Switzerland)*, 20(14), pp. 1–22. doi: 10.3390/s20143924.
- Azhary, D. P. 2020. Peningkatan Laju Disolusi Atorvastatin Dengan Dispersi Padat Menggunakan Pembawa Karagenan, *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*, 3(1), pp. 44–50. doi: 10.29313/jiff.v3i1.5049.
- Bayryamov, S. and Nikolova, M. P. 2019. A review of methods and techniques for characterization of structure, morphology, and dispersion stability of microcapsules. *Proceedings of University of Ruse*, 58(March 2020), pp. 57–63.
- Bhujbal, S.V, Mitra B, Jain U, Gong Y, Agrawal A, Karki S, Taylor L.S, Kumar S, Zhou Q. 2021. Pharmaceutical amorphous solid dispersion: A review of manufacturing strategies. *Acta Pharm. Sin. B*, 11, 2505–2536.
- Butarbutar, M. E. T., Wathoni, N. and Wardhana, Y. W. 2020. Characterization Methods of Amorphous Form Stability in Solid Dispersion : A Review. *Indonesian Journal of Pharmaceutics*, 2(2), p. 55. doi: 10.24198/idjp.v2i2.27123.
- Cuzzucoli Crucitti, V., Migneco, L. M., Piozzi, A., Taresco, V., Garnett, M., Argent, R. H., & Francolini, I. (2018). Intermolecular interaction and solid state characterization of abietic acid/chitosan solid dispersions possessing antimicrobial and antioxidant properties. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V*, 125, 114–123. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.01.012>
- Dahan, A., Beig, A., Lindley, D., Miller, J.M. 2016. The solubility–permeability interplay and oral drug formulation design: Two heads are better than one. *Advanced Drug Delivery Reviews*. V,101, 99–107. ISSN 0169-409X, <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.04.018>.
- Devi I.A.S, Q.A. Shodiquna, N.W.S.D.Eni , C.I.S. Arisanti, P.O. Samirana. 2018. Optimasi Konsentrasi Polivinil Piroolidon (PVP) sebagai Bahan Pengikat terhadap Sifat Fisik Tablet Ekstrak Etanol Rimpang Bangle (Zingiber cassumunar Roxb)', *Jurnal Farmasi Udayana*, 7(2), p. 45. doi: 10.24843/jfu.2018.v07.i02.p02.
- Dewi, F. A., Sopyan, I. and Rusdiana, T. 2021. Pemilihan Jenis Koformer dan Metode Preparasi dalam Sistem Penghantaran Sediaan Ko-Amorf', *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 8(3), p. 242. doi: 10.25077/jsfk.8.3.242-257.2021.
- Diharmi, A., Fardiaz, D., Andarwulan, N., Heruwati, E. S. 2017. Chemical and physical characteristics of carrageenan extracted from *Eucheuma spinosum*

harvested from three different Indonesian coastal sea regions. *Phycological Research*, vol. 65, no. 3, pp. 256-261.

- Fadhila, M., Umar, S. and Zaini, E. 2020. Pembentukan Kokristal Asam Usnat – N-Methyl-DGlucamine dengan Metode Penguapan Pelarut dan Pengaruhnya terhadap Penurunan Interleukin-8 pada Tikus Inflamasi. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 7(1), p. 23. doi: 10.25077/jsfk.7.1.23-30.2020.
- Fathoni, Alam dan Desti Apri Arisandi. 2020. Kualitas Karaginan Rumput Laut (*Eucheuma cottonii*) pada Lahan yang Berbeda di Kecamatan Bluto Kabupaten Sumenep. *Juvenil: Jurnal Ilmiah Kelautan dan Perikanan*, 1(4), pp. 548–557. Available at: <https://journal.trunojoyo.ac.id/juvenil/article/view/8994>.
- Fatimah, S., Ragadhita, R., Husaeni, D., Nandiyanto, A. 2021. How to Calculate Crystallite Size from X-Ray Diffraction (XRD) using Scherrer Method. *ASEAN Journal of Science and Engineering*, 2(1), 65-76. doi:<https://doi.org/10.17509/ajse.v2i1.37647>
- Ferdiansyah, R., C, A. Y. and Abdassah, M. 2017. Karakterisasi Kappa Karagenan Dari *Eucheuma Cottonii* Asal Perairan Kepulauan Natuna Dan Aplikasinya Sebagai Matriks Tablet Apung, *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, VI(1), pp. 14–26.
- Guan, Jian & Liu, Qiaoyu & Zhang, Xiaofei & Zhang, Yeli & Chokshi, Rina & Wu, Haiyang & Mao, Shirui. 2019. Alginate as a potential diphase solid dispersion carrier with enhanced drug dissolution and improved storage stability. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 114(May), pp. 346–355. doi: 10.1016/j.ejps.2017.12.028.
- Gupta, D. K. ., Negi, R., Kala, S., Juyal, D. and Rawat, G. 2014. A review on solid dispersion: a modern formulation approach in drug delivery system ”, *Journal of Applied Pharmaceutical Research*. Raipur, India, 2(4), pp. 27-32. Available at: <https://www.japtronline.com/index.php/joapr/article/view/36>
- Hairunnisa, H., Sopyan, I. and Gozali, D. 2019. Ko-Kristal: Nikotinamid Sebagai Koformer’, *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, 10(2), p. 113. doi: 10.52434/jfb.v10i2.652.
- Hari Vedha B.N., Begum Yasmin A., Devi Ramya D. 2012. Solid State Modification for the Enhancement of Solubility of Poorly Soluble Drug : Carrageenan as Carrier. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. Vol. 4. Issues 2 : 1-7.
- Indra, I., Fauzi, A. and Aryani, R. 2019. Karakterisasi dan Uji Disolusi Aspirin Hasil Rekrystalisasi Penguapan Pelarut’, *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 6(2), p. 164. doi: 10.25077/jsfk.6.2.164-170.2019.
- Iyer, R., Petrovska Jovanovska, V., Berginc, K., Jaklič, M., Fabiani, F., Harlacher, C., Huzjak, T., & Sanchez-Felix, M. V. 2021. Amorphous Solid Dispersions

- (ASDs): The Influence of Material Properties, Manufacturing Processes and Analytical Technologies in Drug Product Development. *Pharmaceutics*, 13(10), 1682. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13101682>
- J. Liu *et.al.* 2015. Review for Carrageenan-Based Pharmaceutical Biomaterials: Favourable Physical Features Versus Adverse Biological Effects. *Carbohydrate Polimer* 121, 27-36.
- Jakubowska E, Lulek J. 2021. The application of freeze-drying as a production method of drug nanocrystals and solid dispersions – A review. *J Drug Deliv Sci Technol*, 62 (August 2020).
- Kanojiya, P. S., Y. Charde, J. Gev Avari, R. N. Wadetwar. 2022. Solid Dispersion of Lumefantrine Using Soluplus® by Solvent Evaporation Method: Formulation, Characterization and in-vitro Antimalarial Screening', *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 56(1), pp. 121–132. doi: 10.5530/ijper.56.1.15.
- Karagianni, A., Malamataris, M., & Kachrimanis, K. 2018. Pharmaceutical Cocrystals: New Solid Phase Modification Approaches for the Formulation of APIs. *Pharmaceutics*, 10(1), 18. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10010018>
- Keerthi S, Rajeshpawan A., Hindustan A.A, Naveena C., Yuvasree S., Venkataramana V, Raghu. 2019. Valuing Best Poloxamer Carrier for Meloxicam Solid Dispersions by novel microwave fusion: Designing and Characterization. *Abasyn Journal of Life Science*, Volume 2, Issue 1: 1-15.
- Kwon J, Giri BR, Song ES, Bae J, Lee J, Kim DW. 2019. Spray-Dried Amorphous Solid Dispersions of Atorvastatin Calcium for Improved Supersaturation and Oral Bioavailability. *Pharmaceutics*, 11(9): 1-13. DOI: 10.3390/pharmaceutics11090461
- Leyva-Porras, César, Pedro Cruz-Alcantar, Vicente Espinosa-Solís, Eduardo Martínez-Guerra, Claudia I. Piñón- Balderrama, Isaac Compean Martínez and María Z. Saavedra-Leos. 2020. Application of differential scanning calorimetry (DSC) and modulated differential scanning calorimetry (MDSC) in food and drug industries', *Polymers*, 12(1). doi: 10.3390/polym12010005.
- Ma, X. and Williams, R. O. 2019. Characterization of amorphous solid dispersions: An update', *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 50(January), pp. 113–124. doi: 10.1016/j.jddst.2019.01.017.
- Malkawi, R., Malkawi, W. I., Al-Mahmoud, Y., & Tawalbeh, J. 2022. Current Trends on Solid Dispersions: Past, Present, and Future. *Advances in pharmacological and pharmaceutical sciences*, 2022, 5916013. <https://doi.org/10.1155/2022/5916013>
- Mansour RSH, Deb PK, Tekade RK. 2018. Role of Amorphous State in Drug Delivery. *Dosage Form Design Parameters*. 105–154 p.

- Manzoor, M., Raza, S. A., Asim, M. H., Bukhari, N. I., Arshad, S., & Zafar, U. 2022. Safety and Pharmaceutical Evaluation of a Novel Natural Polymer, Ocimum, as Solubility and Dissolution Enhancer in Solid Dispersion. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 15(7), 869. <https://doi.org/10.3390/ph15070869>
- Mujiyanti, Dwi Rasy, Surianthy, Meirina, Junaidi, Ahmad. 2019. Kajian Karakterisasi Nanosilika dari Tetraethylorthosilicate (TEOS) dengan Penambahan Polivinil Alkohol (PVA) Menggunakan *Scanning Electron Microscopy* dan *Particle Size Analyzer*. *Jurnal Fisika Flux: Jurnal Ilmiah Fisika FMIPA Universitas Lambung Mangkurat*. 16. 103. <https://doi.org/10.20527/flux.v16i2.5613>
- Najih, Y. A., Y. Nailufa, D. Nurlita Rakhma, B. Widjaja, M. W. Fatkhur Dzariasil. 2021. Karakterisasi dispersi padat meloksikam dengan matriks campuran PEG 6000 dan poloxamer 188 yang dibuat menggunakan metode kombinasi, *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 2021(2), pp. 113–117.
- Nalluri, Abhishek, Lakshman Kumar Dogiparthi, Arghya Chakravorty, Gulzar Ahmed Rather, Lekshmi Gangadhar, Siva Sankar Sana. 2021. Chapter 14 - Physicochemical characterization of nanomaterials for production of biofuel and bioenergy. *Nanomaterials. Academic Press*. Pages 309-329. ISBN 9780128224014. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822401-4.00039-8>.
- Nandiyanto, A., Oktiani, R., & Ragadhita, R. 2019. How to Read and Interpret FTIR Spectroscopy of Organic Material. *Indonesian Journal of Science and Technology*, 4(1), 97-118. doi:<https://doi.org/10.17509/ijost.v4i1.15806>
- Narsa, A. C. 2012. Peningkatan Kelarutan Ketokonazol dengan Teknik Dispersi Padat Menggunakan Eudragit® E 100”, *Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry*, 2(1), pp. 1–7. doi: 10.25026/jtpc.v2i1.42.
- Nasir, S., Hussein, M.Z., Zainal, Z., Yusof, N.A., Zobir, S., & Alibe, I.M. 2019. Potential Valorization of By-product Materials from Oil Palm: A review of Alternative and Sustainable Carbon Sources for Carbon-based Nanomaterials Synthesis. *Bioresources*, 14, 2352-2388.
- Nikam, V. K., Shete, S. K. and Khapare, J. P. 2020. Most promising solid dispersion technique of oral dispersible tablet’, *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 9(1). doi: 10.1186/s43088-020-00086-4.
- Noval dan Rosyifa. 2021. Solid Dispersion for Increasing Dissolution Rate of Sodium Diclofenac With Variations of Polyvinyl Pyrrolidone K30. *Journal of Pharmaceutical Care Anwar Medika*, 3(2), pp. 86–98. doi: 10.36932/jpcam.v3i2.46.
- Noviza, Deni & Fitriani, Lili & Fauzi, Riana. 2018. Dispersi Padat Asam Usnat dengan Teknik Freeze Drying menggunakan Poloxamer 188 sebagai Polimer. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*. 5 (1), pp. 41–48. 10.25077/jsfk.5.1.41-48.2018.

- Octavia, M. D., Halim, A. and Afrinda, M. 2015. Karakterisasi Kompleks Inklusi Simvastatin – B -Siklodekstrin Metoda Co-Grinding Dengan Variasi Waktu Penggilingan. *Jurnal Farmasi Higea*. 7(1), pp. 30–43.
- Pawar J, Tayade A, Gangurde A, Moravkar K, Amin P. 2016. Solubility and dissolution enhancement of efavirenz hot melt extruded amorphous solid dispersions using combination of polymeric blends: A QbD approach. *Eur J Pharm Sci* [Internet], 88:37–49. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2016.04.001>
- Peratiwi, R. P. Alatas, F.N., Wahyuni, F., Sugandi, R.M., Ratih, H., & Hermanto, F. 2016. Pengaruh Pembentukan Ko-Kristal Pirimetamin-Asam Fumarat Terhadap Kelarutan Dan Laju Disolusinya. *Kartika Jurnal Ilmiah Farmasi*, 4(1). doi: 10.26874/kjif.v4i1.55.
- Prasad, E., Robertson, J. and Halbert, G. W. 2022. Mefenamic acid solid dispersions: Impact of formulation composition on processing parameters, product properties and performance, *International Journal of Pharmaceutics*, 616(January), p. 121505. doi: 10.1016/j.ijpharm.2022.121505.
- Prihastuti, D. and Abdassah, M. 2019. Karagenan dan Aplikasinya di Bidang Farmasetika', *Farmasetika.com (Online)*, 4(5), pp. 146–154. doi: 10.24198/farmasetika.v4i5.23066.
- Pumpente, Obyn Imhart, Lilik Pujantoro Eko Nugroho, Rizal Syarif. 2019. Physical Quality and Yield of Alkali Treated Cottonii at Various Levels of NaOH Concentration, Temperature and Extraction Time', *Jurnal Keteknik Pertanian*, 07(1), pp. 57–64. doi: 10.19028/jtep.07.1.57-64.
- Putranti, W., Widiyastuti, L. and Ulfani, F. 2019. Enhancing the dissolution rate of mefenamic acid with solid dispersion system using avicel PH-101, *Pharmaciana*, 9(1), p. 119. doi: 10.12928/pharmaciana.v9i1.10809.
- Rančić, D. 2019. Polarized Light Microscopy. In: Vucelić Radović, B., Lazić, D. and Nikšić, M. (eds.) *Application of Molecular Methods and Raman Microscopy/ Spectroscopy in Agricultural Sciences and Food Technology*, Pp. 193–198. London: *Ubiquity Press*. DOI: <https://doi.org/10.5334/bbj.p>. License: CC-BY 4.0
- Sagala, R. J. 2019. Review: Metode Peningkatan Kecepatan Disolusi Dikombinasi Dengan Penambahan Surfaktan', *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, 5(1), pp. 84–92. doi: 10.22487/j24428744.2019.v5.i1.12360.
- Sanklecha, V. M. 2020. A Systematic Review on Solid Dispersion: Enhancing the Solubility of Poorly Soluble Drug, *Austin Journal of Nanomedicine & Nanotechnology*, 8(1), p. 1059.
- Santosh Kumar, R. and Kumari, A. 2019. Formulation and Evaluation of Mefenamic Acid Solid Dispersions Employing Starch Citrate-A New

- Solubility Enhancer. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 9(s), pp. 48–52. Available at: <http://jddtonline.info>.
- Santoso, B., Pitayati, P. A. and Pambayun, R. 2013. The use of Carrageenan and Gum Arabic for Hydrocolloid Based Edible Film', *Agritech*, 33(2), pp. 140–145.
- Sarabu, S., Kallakunta, V. R., Bandari, S., Batra, A., Bi, V., Durig, T., Zhang, F., & Repka, M. A. 2020. Hypromellose acetate succinate based amorphous solid dispersions via hot melt extrusion: Effect of drug physicochemical properties. *Carbohydrate polymers*, 233, 115828. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.115828>
- Sarker MDS, Barman RK, Md. Ali A, Noguchi S, Iwao Y, Itai S, Wahed MII. 2018. Formulation Development and In-Vivo Evaluation of Atorvastatin Calcium Solid Dispersion in Streptozotocin Induced Diabetic Mice. *Pharmacology & Pharmacy*, 9(9).
- Sedayu, B. B., Cran, M. J. and Bigger, S. W. 2019. A Review of Property Enhancement Techniques for Carrageenan-based Films and Coatings, *Carbohydrate Polymers*, 216(November 2018), pp. 287–302. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.04.021.
- Seethalekshmi, S. and Row, T. N. G. 2012. Conformational polymorphism in a non-steroidal anti-inflammatory drug, mefenamic acid. *Crystal Growth and Design*, 12(8), pp. 4283–4289. doi: 10.1021/cg300812v.
- Shadambikar G, Kipping T, Di-Gallo N, Elia AG, Knüttel AN, Treffer D, *et al.* 2020. Vacuum compression molding as a screening tool to investigate carrier suitability for hot-melt extrusion formulations. *Pharmaceutics*, 12(11):1–17.
- Shaker, M.A. 2018. Dissolution and bioavailability enhancement of Atorvastatin: Gelucire semi-solid binary system. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 43, 178-184.
- Shariff, S.J., Saleem, S.M., Kumar, A.N., Kumar, B.A., & Madhusudhan, P. 2013. Formulation and Evaluation of Mefenamic Acid Solid Dispersions Using Peg-4000', *International Research Journal of Pharmacy*, 4(5), pp. 155–159. doi: 10.7897/2230-8407.04532.
- Shishkina, S. V., Yevhenii A. Vaksler, Irina S. Konovalova, Victoriya V. Dyakonenko, and Victoriya V. Varchenko. 2022. Quantum Chemical Study on Mefenamic Acid Polymorphic Forms. *ACS Omega*, 7(21), pp. 17544–17554. doi: 10.1021/acsomega.1c06967.
- Sholikhati, A., Rahmawati, R. P. and Kurnia, S. D. 2022. Analisis Mutu Fisik Granul Ekstrak Kulit Manggis Dengan Metode Granulasi Basah. *Indonesia Jurnal Farmasi*, 7(1), pp. 1–9.
- Shrestha, N., Bouttefeux, O., Vanvarenberg, K., Lundquist, P., Cunarro, J., Tovar, S., Khodus, G., Andersson, E., Keita, Å.V., Gonzalez Dieguez, C., Per Artursson, Véronique Prémat and Ana Beloqui. 2018. The stimulation of

GLP-1 secretion and delivery of GLP-1 agonists via nanostructured lipid carriers. *Nanoscale* 10 (2), 603–613.

- Srivastava, Rajat, Mishra, Manoj, Patel, Amit, Singh, Abhishek & Kushwaha, Krishna. 2019. An insight of non-steroidal anti-inflammatory drug mefenamic acid: A review. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*. 7. 052-059. 10.30574/gscbps.2019.7.2.0066.
- Stefani, CD., Lodovichi J., Albonetti, L., Salvatici, MC., Quintela, JC., Bilia, AR., Bergonzi, MC. 2022. Solubility and Permeability Enhancement of Oleanolic Acid by Solid Dispersion in Poloxamers and γ -CD. *Molecules*. 27 (9); 3042
- Tambe, S., Jain, D., Meruva, S. K., Rongala, G., Juluri, A., Nihalani, G., Mamidi, H. K., Nukala, P. K., & Bolla, P. K. 2022. Recent Advances in Amorphous Solid Dispersions: Preformulation, Formulation Strategies, Technological Advancements and Characterization. *Pharmaceutics*, 14(10), 2203. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14102203>
- Tekade, A. R., & Yadav, J. N. 2020. A Review on Solid Dispersion and Carriers Used Therein for Solubility Enhancement of Poorly Water Soluble Drugs. *Advanced pharmaceutical bulletin*, 10(3), 359–369. <https://doi.org/10.34172/apb.2020.044>
- Tran P, Pyo YC, Kim DH, Lee SE, Kim JK, Park JS. 2019. Overview of the manufacturing methods of solid dispersion technology for improving the solubility of poorly water-soluble drugs and application to anticancer drugs. *Pharmaceutics*, 11(3):1–26.
- Trianggani, D. F. and Sulistiyarningsih 2018. Artikel Tinjauan: Dispersi Padat. *Farmaka*, 16(1), pp. 93–102.
- Wahyuni, R., Umar, S. and Putri, Z. 2016. Studi sistem dispersi padat ibuprofen – manitol dengan metode pelarutan, *Jurnal Farmasi Higea*, 8(1), p. 13.
- Wardhana YW, Soewandhi SN, Wikarsa S, Suendo V. Observation Of Polymorphic Transformation Of Amorphous Efavirenz During Heating And Grinding Processes Using Raman Spectroscopy. 2017. *Res J Pharm Biol Chem Sci* [Internet], 280–6.
- Widia, I, M. Abdassah, A. Y. Chaerunisaa, T. Rusdiana. 2018. Karakterisasi Serbuk Selulosa Mikrokrystal Asal Tanaman Rami (*Boehmeria nivea* L. Gaud)', *Farmaka*, 4(15), pp. 37–46.
- Windriyati, Y. N. 2014. Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik, *Disolusi Asam Mefenamamat dalam Sistem Dispersi Padat Dengan PEG 4000*, 11(2), pp. 37–41.
- Wirasti, Ulfah, F. and Slamet 2020. Karakterisasi Sediaan Suspensi Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Afrika (*Vernonia amygdalina* Del). *Cendekia Journal Of Pharmacy*, 4(2), pp. 138–148. Available at: <http://cjp.jurnal.stikescendekiautamakudus.ac.id>.

- Wulandari, A. and Sugiyono. 2017. Formulasi Tablet Hisap Ekstrak Etanol Daun Pare (*Momordica charantia* L) Dengan Pemanis Sukrosa- Laktosa- Aspartam', *Jurnal Ilmiah Cendekia Eksakta* 9, 1(1), pp. 9–16.
- Yadav B and Tanwar YS., 2015. Applications of Solid Dispersions, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 7(2): 965-978. ISSN: 0975-7384
- Yenti, R., Siregar, E., & Ben, E. 2022. Pembuatan Sistem Dispersi Padat Asam Mefenamat Menggunakan PVA sebagai Pembawa dengan Metode Penguapan Pelarut. *PROSIDING SEMINAR KESEHATAN PERINTIS*, 4(2), 37-43. Retrieved from <https://jurnal.upertis.ac.id/index.php/PSKP/article/view/722>
- Zaini, E., Novitasari, N. and Octavia, M. D. 2017. Pembentukan Sistem Dispersi Padat Amorf Azitromisin Dihidrat dengan Hiksroksipropil Metilselulosa (HPMC). *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 3(2), p. 165. doi: 10.29208/jsfk.2017.3.2.140.
- Zhang, X., X. Peng, S.W. Zhang. 2017. Science and Principles of Biodegradable and Bioresorbable Medical Polymers. *Biodegradable medical polymers: Fundamental sciences*. Woodhead Publishing, Pages 1-33, ISBN 9780081003725. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100372-5.00001-5>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780081003725000015>)
- Zhang, Z.; Xie, B.; Li, J.; Fang, B.; Lin, Y. 2018. CdS nanodots preparation and crystallization in a polymeric colloidal nanoreactor and their characterizations. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects.*, 546, 203–211. ISSN 0927-7757. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2018.03.020>.

LAMPIRAN

LAMPIRAN 1

SURAT IZIN MELAKSANAKAN PENELITIAN



SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN DIRGAHAYU SAMARINDA

Jl. Pasundan No.21 Telp (0541) 748335, Fax.(0541) 748335

E-mail: stikesdirgahayusamarinda@gmail.com Website: www.stikesdirgahayusamarinda.ac.id
SAMARINDA - 75122 - KALIMANTAN TIMUR

Samarinda, 1 Februari 2023

Nomor : 1S/STIKDS-Far/II/2023
Perihal : Surat Izin Melaksanakan Penelitian

Dengan Hormat,

Yang bertandatangan di bawah ini, Wakil Ketua I dan Ketua Program Studi Farmasi STIKES Dirgahayu Samarinda, menyatakan bahwa mahasiswa/I,

Nama : Nova Tandi Parerungan
NIM : 191148201087
Program Studi/Institusi : Farmasi / STIKES Dirgahayu Samarinda
Judul Penelitian : Peningkatan Stabilitas Amorf Asam Mefenamat dengan Metode *Solvent Evaporation* Menggunakan Kappa Karagenan
Tempat Penelitian : Laboratorium Farmasetika dan Teknologi Farmasi STIKES Dirgahayu Samarinda
Waktu Penelitian : Februari 2023 – Mei 2023

Telah memenuhi kaidah akademik dan diizinkan untuk melaksanakan penelitian skripsi.

Wakil Ketua I

Bonifasius Hat, S.Kep., MSN,
NIK. 0673.A4.08

Ketua Program Studi

apt. I. Jhuati-Geografi, M.Sc.
NIK. 0419.A4.25

LAMPIRAN 2

SURAT PERMOHONAN IZIN PENELITIAN DI STIKES SAMARINDA



Nomor : 284/STIKSAM.WK1/LAB/II/2023
Lampiran : -
Perihal : Permohonan Izin Penelitian

Kepada Yth
Ketua Program Studi S1 Farmasi Stikes Dirgahayu
Di
Samarinda

Dengan hormat,
Menindaklanjuti Surat Ketua Program Studi S1 Farmasi Stikes Dirgahayu No : 13S/STIKDS-Far/II/2023 tanggal 13 Februari 2023 perihal izin penelitian, pada prinsipnya kami menyetujui permohonan tersebut atas nama


Nama : Nova Tandri Parerungan
NIM : 191148201087
Judul TA : Peningkatan Stabilitas Amorf Asam Mefenammat dengan metode Solvent Evaporation menggunakan Kappa karagenan

Yang bersangkutan dapat melakukan penelitian di laboratorium STIKSAM pada tanggal 20 Februari 2023 hingga selesai dan biaya akan menyesuaikan dengan pemakaian alat dan bahan. Sebelum melakukan penelitian di Laboratorium STIKSAM harap membawa sertifikat vaksin covid-19, cara kerja/prosedur dan mentaati semua tata tertib laboratorium serta melaksanakan protokol kesehatan.

Terkait teknis pelaksanaan dan administrasi dapat menghubungi kepala UPT Lab STIKSAM.

Demikian surat pemberitahuan ini, atas kerjasamanya kami ucapkan terima kasih.

Samarinda, 20 Februari 2023
Wakil Ketua I


apt. Yulia Sukawaty, S.Far., M.Sc
NIDN 1109077701

LAMPIRAN 3

SURAT PERMINTAAN PENGUJIAN SAMPEL DI INSTITUT TEKNOLOGI KALIMANTAN (ITK)



**KEMENTERIAN PENDIDIKAN,
KEBUDAYAAN, RISET DAN TEKNOLOGI
INSTITUT TEKNOLOGI KALIMANTAN
PUSAT LABORATORIUM TERPADU - LPPM**

Kampus ITK Karang Joang, Balikpapan
76127 Telepon (0542) 8530800 Faksimile
(0542) 8530801

Surat elektronik : humas@itk.ac.id laman : www.itk.ac.id

FORMULIR PERMINTAAN PENGUJIAN SAMPEL

No. Permintaan : _____

Nama Pelanggan : Nova Tandri Parerungan
Alamat Pelanggan : Jl. Gunung Merbabu, No. 62, Samarinda Ulu, Kota Samarinda
Instansi/Jurusan/Umum : STIKes Dirgahayu Samarinda/Farmasi
No.KTM/NIM/NIP/KTP : 191148201087
Judul Penelitian (bila ada) : Peningkatan Stabilitas Amorf Asam Mefenamat dengan
Metode Solvent Evaporation menggunakan Kappa Karagenan
Nomor Hp : 085332870925
Email : novaparerungan@gmail.com

Sampel

Kode Sampel : A1, F1, F2, F3, F4, F5
Tanggal Terima :
Nama Sampel : Asam Mefenamat murni dan Dispersi Padat Asam Mefenamat :
Kappa Karagenan
Jenis Sampel : Serbuk
Jumlah Sampel : 6 buah
Jenis Analisa : Spektrofotometri UV-Vis
Parameter Uji : -
Catatan Khusus Pengujian : -

Pengerjaan Sampel

Lama Pengerjaan :

Hasil Analisa :

Rawdata

Report

Report + Analisis Data

Pelanggan

Administrasi

(Nova Tandri P.)

()

LAMPIRAN 4
SURAT PERMINTAAN PENGUJIAN SAMPEL KE BADAN RISET DAN
INOVASI NASIONAL (BRIN)



Metode Pembuatan Sampel

1. Sampel Asam Mefenamat murni (A1)
2. Sampel κ -karagenan murni (A2)
3. Sampel Dispersi Padat
 - a) Perbandingan 1:1 (F1)
 - b) Perbandingan 1:3 (F2)
 - c) Perbandingan 1:5 (F3)
 - d) Perbandingan 1:7 (F4)
 - e) Perbandingan 1:9 (F5)

Metode yang digunakan adalah metode *solvent evaporation* (penguapan pelarut). Dispersi padat asam mefenamat : κ -karagenan dibuat dengan perbandingan 1:1; 1:3; 1:5; 1:7 dan 1:9 b/b. Ditimbang serbuk asam mefenamat masing-masing sebanyak 100 mg. Setelah itu, dilarutkan secara terpisah menggunakan pelarut etanol 96% PA 1: 2 b/b (Yenti dkk, 2022). κ -karagenan ditimbang masing-masing sesuai dengan perbandingan. Larutkan κ -karagenan sebanyak 1,5 gram dalam 100 mL air suling pada suhu $\pm 100^{\circ}\text{C}$ dengan *hot plate* menggunakan *magnetic stirrer* pada suhu $70-80^{\circ}\text{C}$ selama ± 30 menit (Fathoni dkk., 2020). Larutan κ -karagenan dicampurkan perlahan-lahan ke dalam larutan asam mefenamat hingga homogen. Larutan asam mefenamat- κ -karagenan yang terbentuk kemudian dituangkan ke dalam wadah *stainless steel*. Campuran diuapkan dalam oven pada suhu $40-50^{\circ}\text{C}$ hingga terbentuk *film*. Setelah membentuk *film*, sampel tersebut dikeluarkan dari dalam wadah *stainless steel* dan ditimbang. Kemudian dihaluskan lalu dilewatkan melalui ayakan 60 *mesh*. Campuran fisik yang didapatkan disimpan dalam desikator (Yenti dkk., 2022).¹

NB: Kolaborasi Riset STIKES Dirgahayu Samarinda dan Kelompok Riset Bioherbal, PRBB.



Prosedur pengujian X-Ray Diffractometer (XRD)

Analisis pola difraksi sinar-X serbuk dilakukan untuk mengevaluasi perubahan sifat padatan senyawa obat setelah dibuat dengan sistem dispersi padat (Zaini et al., 2017). Sampel ditimbang masing-masing 10 mg lalu dimasukkan kedalam glass holder hingga penuh dan diratakan untuk mencegah orientasi partikel selama penyiapan sampel. Glass holder yang sudah terisi oleh sampel kemudian dimasukkan kedalam instrumen XRD. Suhu yang digunakan yaitu suhu ruang dan diamati pada rentang sudut difraksi $2\theta = 5-50^\circ$ menggunakan voltase 40 kV dan arus 40 mA (Najih et al., 2021; Zaini et al., 2017).

Mengetahui,

Dosen Pembimbing

Maria Elvina Tresia Butar Butar M, Farm
NIDN: 1117049501

Peneliti

Andrian Fernandes
NIP: 198109262009121003



Ka Lab STIKES Dirgahayu Samarinda

Yovita Erin S., M. Kes
NIDN: 1124117402

Mahasiswa

Nova Tandi Parerungan
NIM: 191148201087



Prosedur pengujian Differential Scanning Calorimeter (DSC)

Analisis termal DSC dilakukan untuk mengetahui sifat termodinamika suatu padatan atau reaksi padat antara kedua komponen baik senyawa obat-senyawa obat atau senyawa obat dengan eksipien (Zaini et al., 2017). Sampel ditimbang masing-masing 10 mg dan dipindahkan dalam pan aluminium kemudian dimasukkan kedalam instrumen DSC. Instrumen DSC diatur dengan kecepatan pemanasan 10°C/menit, aliran gas nitrogen 20 ml/menit dan diamati pada rentang suhu 30°C-300°C (Najih et al., 2021).

Mengetahui,

Dosen Pembimbing

Maria Elvina Tresia Butar Butar M, Farm
NIDN: 1117049501

Peneliti

Andrian Fernandes
NIP: 198109262009121003

Ka. Lab STIKES Dirgahayu Samarinda



Yorina Erin S., M. Kes
NIDN: 1124117402

Mahasiswa

Nova Tandi Parerungan
NIM: 191148201087



Prosedur pengujian Fourier Transform Infrared (FTIR)

Spektroskopi FTIR dilakukan untuk mengetahui ada atau tidaknya interaksi antara obat dan pembawa dalam keadaan dispersi padat (Najih dkk., 2021). Sampel diperiksa menggunakan metode pellet/cakram KBr. Sebesar 1% b/b sampel KBr disiapkan dengan menggerus serbuk sampel dan KBr dalam mortir hingga homogen. Kemudian campuran tersebut dimasukkan kedalam vakum pengering lalu ditekan dengan penekan hidrolik hingga diperoleh cakram transparan. Cakram yang terbentuk diletakkan pada sample holder dan disinari dengan cahaya inframerah, lalu diamati pita serapan pada gelombang 4000-400 cm⁻¹ (Keerthi et al., 2019).

Mengetahui,

Dosen Pembimbing

Maria Elvina Tresia Butar Butar M. Farm
NIDN: 1117049501

Peneliti

Andrian Fernandes
NIP: 198109262009121003

Ka. Lab. STIKES Dirgahayu Samarinda



Xovita Ern S. M. Kes
NIDN: 1124117402

Mahasiswa

Nova Tahdi Parerungan
NIM: 191148201087

LAMPIRAN 5

CERTIFICATE OF ANALYSIS κ -KARAGENAN



CERTIFICATE OF ANALYSIS

1. Name of the Product: Refined kappa Carrageenan (food Grade)

2. Supplier : M/s. TOP P&P CO., LTD, NO.8, Ronghua RD, FFTZ, China. Tel: 86-755-28728078

Email: toppnp@gmail.com

3. CERTIFICATE OF ANALYSIS

COMMODITY : refined Kappa Carrageenan

BATCH NO : 20010101

MANUFACTURING DATE : May.1,2020

MATURITY DATE : May.31,2020

ITEMS AND RESULTS OF ANALYSIS:

Item Standard Result

Appearance: Light than Snowy White Powder

Particle Size(mesh): 95% min. thru 120 mesh

Moisture(%) ≤ 12 : 8.21

Total Ash Content (%) ≤ 30 18.24

Viscosity(cps) ≥ 5 120 (max)

KCL Gel Strength ≥ 400 538

Transparency(T%) ≥ 70 83

PH level of 7-9 8.4

Lead (Pb,ppm) ≤ 5 Confirmed

Arsenic content (ppm) ≤ 2 Confirmed

Total Plant Count (cfu/g) ≤ 5000 400

Yeasts and Molds(cfu/g) ≤ 300 Confirmed

Salmonella Negative in 10g Confirmed

E. coli Negative in 5g Confirmed

TOP P&P CO., LTD
Add: 2328, No.8, Ronghua Road, Futian Free Trade Zone, Shenzhen, China
Tel: +86-755-28729078 Fax: +86-10-80115555 ext 776773
Email: toppnp@gmail.com / info@hktp.com

LAMPIRAN 6

CERTIFICATE OF ANALYSIS ASAM MEFENAMAT



宁波斯迈克制药有限公司

NINGBO SMART PHARMACEUTICAL CO., LTD.

地址：中国浙江省宁波市北仑区小港义成路1号

ADD:NO.1,YI CHENG ROAD, XIAO GANG, BEILUN DISTRICT, NINGBO, CHINA

TEL: +86-574-86221816, 86235712 FAX: +86-574-8622227 E-MAIL: smart@smart-pharm.com

Certificate of Analysis 成品检验报告

Issued No./检验单号: QR3-190961

Product 名称	Mefenamic Acid 甲芬那酸	Mfg. Date 生产日期	Dec. 24. 2019 2019年12月24日
Lot No. 批号	MFAR-1912491-J	Quantity 数量	950Kg
		Ret. Date 复验日期	Dec. 23. 2024 2024年12月23日
Testing Specifications 检验标准	USP41	Rep. Date 报告日期	Dec. 29. 2019 2019年12月29日
Testing Items 检验项目	Specifications 标准规定	Results 检验结果	
1. Description 性状	White to off-white crystalline powder 白色或几乎白色结晶粉末。	White crystalline powder 白色结晶粉末	
2. Identification A (IR) 红外吸收	Conform to the reference standard 应与化学对照标准品图谱一致	Conform to the reference standard 与对照品图谱一致	
3. Identification B (LC) 液相鉴别	The retention time of the major peak of the Sample solution corresponds to that of the Standard solution, as obtained in the Assay 按含量项下检测，主峰与对照品保留时间一致	The retention time of the major peak of the Sample solution corresponds to that of the Standard solution 样品的主峰保留时间与对照品一致	
4. Loss on Drying 干燥失重	≤1.0%	0.03%	
5. Residue on Ignition 炽灼残渣	≤0.1%	0.05%	
6. Assay 含量 (dried basis 按干品计)	98.0% ~ 102.0%	100.0%	
7. Organic Impurities 相关物质	Any Impurity 单个未知杂质 ≤0.07% Total impurity 总杂质≤0.5%	<0.03% <0.03%	
8. Residual Solvents 残留溶剂	Toluene 甲苯 ≤890ppm	Not detected 未检出	
	DMF N,N 二甲基甲酰胺≤880ppm	32ppm	
Conclusion 结论	This product is tested according to the current SOP-QC-250, and the results comply with the requirements of USP41 本品按现行 SOP-QC-250 进行检验，结果符合 USP41		

Reported by
报告人

[Signature] 2019.12.21

Reviewed by
审核人

[Signature]

Approved by
批准人

[Signature] 2019.12.21



R-SOP-QC1-010-03-1

LAMPIRAN 7

CERTIFICATE OF ANALYSIS ETANOL 96% PRO ANALISIS



Specification

1.07017.4000 Ethanol absolute for analysis EMPARTA® ACS

	Specification	
Purity (GC)	≥ 99.5	%
Identity (IR)	conforms	
Color	≤ 10	Hazen
Solubility in water	conforms	
Titration acid	≤ 0.0005	meq/g
Titration base	≤ 0.0002	meq/g
Acetone (GC)	≤ 0.001	%
Methanol (GC)	≤ 0.1	%
2-Propanol (GC)	≤ 0.01	%
Acetone, Isopropyl Alcohol (ACS)	conforms	
Substances reducing potassium permanganate (as O)	≤ 0.0002	%
Substances reducing permanganate (ACS)	conforms	
Readily carbonizable substances	conforms	
Evaporation residue	≤ 0.001	%
Water	≤ 0.2	%

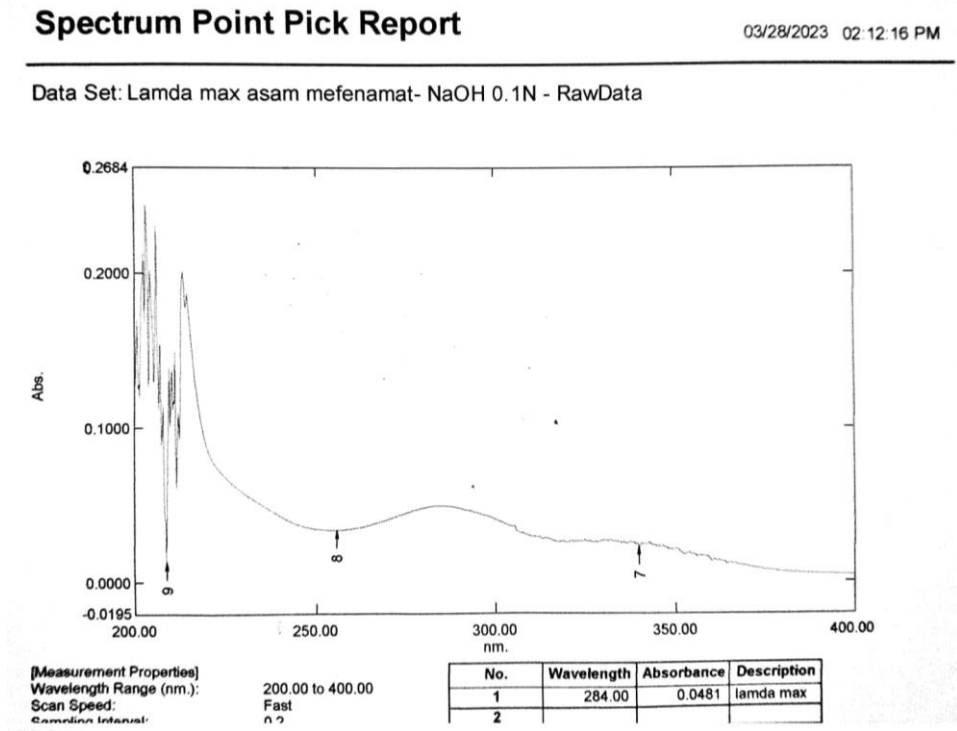
Jeannette David
Responsible laboratory manager quality control

This document has been produced electronically and is valid without a signature.

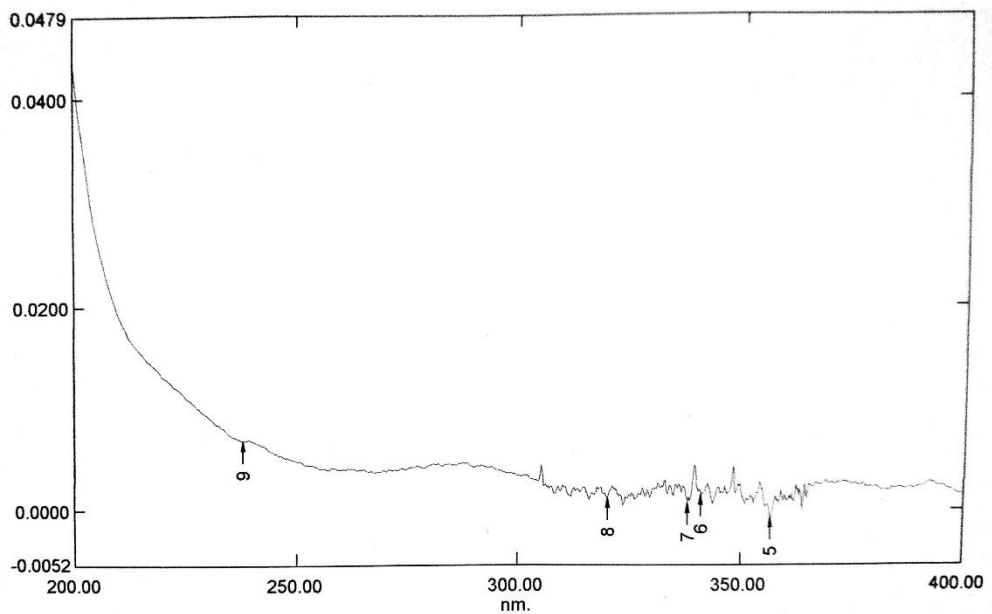
LAMPIRAN 8

DATA ABSORBANSI KURVA SERAPAN UJI KELARUTAN DAN LAJU DISOLUSI

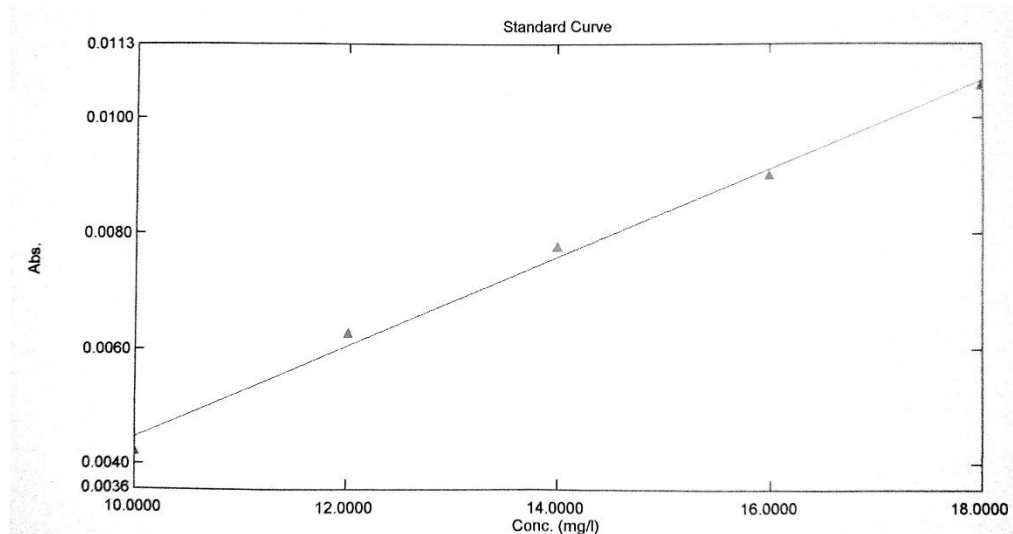
1. Kurva serapan Asam Mefenamat dalam pelarut NaOH pada λ 284 nm



2. Kurva serapan asam mefenamat dalam pelarut air dengan penambahan SLS 0,25% pada λ 284 nm



3. Data dan kurva kalibrasi asam mefenamat dalam media air dengan penambahan SLS 0,25%



4. Data serapan kurva kalibrasi asam mefenamat dalam media air dengan penambahan SLS 0,25% pada λ 284 nm dengan persamaan garis $y = 0,00077x - 0,00326$, dengan $r = 0,99317$

Konsentrasi (ppm)	Serapan (A)
10	0.0042
12	0.0062
14	0.0078
16	0.0090
18	0.0106

Perhitungan persamaan garis kurva kalibrasi secara regresi linear

Persamaan garis $y = a + bx$

$$a = \frac{(\sum y)(\sum x^2) - (\sum x)(\sum xy)}{n(\sum x^2) - (\sum x)^2}$$

$$b = \frac{(\sum xy) - (\sum x)(\sum y)}{n(\sum x^2) - (\sum x)^2}$$

$$r = \frac{n(\sum xy) - (\sum x)(\sum y)}{\sqrt{n(\sum x^2) - (\sum x)^2} \cdot \sqrt{(\sum y^2) - (\sum y)^2}}$$

Keterangan :

x = konsentrasi (ppm)

y = serapan

a = intersep

b = slope

r = koefisien korelasi

5. Data hasil uji kelarutan asam mefenamat dan dispersi padat selama 24 jam

Formula	Absorbansi			Rata-rata ± SD	Rata-rata yang digunakan	Konsentrasi	$y = 0,00077x - 0.00326$	% konsentrasi	Peningkatan kelarutan
	I	II	III						
A1	0.297	0.297	0.297	0.297± 0	0.297	0.06118	0.12236	12.236	-
F1	0.315	0.315	0.315	0.315± 0	0.315	0.06489	0.12978	12.978	1.060606061
F2	0.295	0.296	0.296	0.295666667± 0.00057735	0.295	0.01266	0.12154	12.154	0.993265993
F3	0.241	0.246	0.246	0.244333333± 0.002886751	0.241	0.04964	0.09928	9.928	0.811447811
F4	0.305	0.305	0.305	0.305± 0	0.305	0.06283	0.12566	12.566	1.026936027
F5	0.25	0.25	0.25	0.25± 0	0.25	0.0515	0.103	10.3	0.841750842

6. Hasil pengukuran absorbansi asam mefenamat dalam media air dengan penambahan SLS 0,25% yang dilepaskan tiap satuan waktu dari dispersi aadat asam mefenamat – κ -karagenan

Formula	Waktu (menit)	Absorbansi			Rata-rata \pm SD	Rata-rata yang digunakan	Konsentrasi	$y = 0,00077x - 0.00326$	% konsentrasi
		I	II	III					
A1	5	0.0098	0.0096	0.0102	0.009866667 \pm 0.00031	0.0097	0.001998	0.003996	0.3996
	10	0.0062	0.0071	0.0094	0.007566667 \pm 0.00165	0.00665	0.001369	0.002738	0.2738
	15	0.0112	0.0111	0.0103	0.010866667 \pm 0.00049	0.010866667	0.0022386	0.0044772	0.44772
	20	0.0096	0.0115	0.0101	0.0104 \pm 0.00098	0.00985	0.0020291	0.0040582	0.40582
	25	0.0097	0.0088	0.0065	0.008333333 \pm 0.00165	0.00925	0.001905	0.00381	0.381
	30	0.0061	0.0076	0.0063	0.006666667 \pm 0.00081	0.0062	0.0012772	0.0025544	0.25544
	35	0.0066	0.0059	0.0064	0.0063 \pm 0.00036	0.0063	0.001297	0.002594	0.2594
	40	0.0049	0.0044	0.0051	0.0048 \pm 0.00036	0.0048	0.00988	0.01976	1.976
	45	0.0092	0.0096	0.0063	0.008366667 \pm 0.0018	0.0094	0.001936	0.003872	0.3872
	50	0.0064	0.0069	0.0068	0.0067 \pm 0.00026	0.0067	0.00138	0.00276	0.276
	55	0.0134	0.0137	0.0139	0.013666667 \pm 0.00025	0.013666667	0.00281	0.00562	0.562
	60	0.0125	0.0102	0.0093	0.010666667 \pm 0.00165	0.00975	0.002	0.004	0.4
	90	0.0244	0.0239	0.0237	0.024 \pm 0.00036	0.024	0.00494	0.00988	0.988
	120	0.0169	0.0162	0.0162	0.016433333 \pm 0.0004	0.0162	0.00333	0.00666	0.666

Formula	Waktu (menit)	Absorbansi			Rata-rata ± SD	Rata-rata yang digunakan	Konsentrasi	$y = 0,00077x - 0,00326$	% konsentrasi
		I	II	III					
F1	5	0.0444	0.0443	0.0441	0.044266667 ± 0.000152753	0.0441	0.00908	0.01816	1.816
	10	0.1464	0.1466	0.1467	0.146566667 ± 0.000152753	0.1464	0.03015	0.0603	6.03
	15	0.0615	0.0616	0.0615	0.061533333 ± 5.7735E-05	0.0615	0.01266	0.02532	2.532
	20	0.1033	0.1035	0.1036	0.103466667 ± 0.000152753	0.1033	0.02127	0.04254	4.254
	25	0.1288	0.1288	0.1287	0.128766667 ± 5.7735E-05	0.1287	0.02651	0.05302	5.302
	30	0.1098	0.1099	0.1099	0.109866667 ± 5.7735E-05	0.1098	0.02261	0.04522	4.522
	35	0.1353	0.1355	0.1355	0.135433333 ± 0.00011547	0.1353	0.02787	0.05574	5.574
	40	0.1654	0.168	0.1683	0.167233333 ± 0.001594783	0.1654	0.03407	0.06814	6.814
	45	0.1071	0.1071	0.1072	0.107133333 ± 5.7735E-05	0.1071	0.02206	0.04412	4.412
	50	0.1094	0.1097	0.1094	0.1095 ± 0.000173205	0.1094	0.02253	0.04506	4.506
	55	0.1109	0.111	0.1101	0.110666667 ± 0.000493288	0.1101	0.02268	0.04536	4.536
	60	0.1063	0.1068	0.1069	0.106666667 ± 0.000321455	0.1063	0.02189	0.04378	4.378
	90	0.1093	0.1098	0.1105	0.109866667 ± 0.000602771	0.10955	0.02256	0.04512	4.512
120	0.0981	0.0977	0.0982	0.098 ± 0.000264575	0.0977	0.02012	0.04024	4.024	

Formula	Waktu (menit)	Absorbansi			Rata-rata \pm SD	Rata-rata yang digunakan	Konsentrasi	$y = 0,00077x - 0.00326$	% konsentrasi
		I	II	III					
F2	5	0.0588	0.0588	0.0602	$0.059266667 \pm 0.00080829$	0.0588	0.01211	0.02422	2.422
	10	0.0453	0.0452	0.045	$0.045166667 \pm 0.000152753$	0.045	0.00927	0.01854	1.854
	15	0.0763	0.0765	0.0772	$0.076666667 \pm 0.000472582$	0.0764	0.01573	0.03146	3.146
	20	0.0485	0.0487	0.0489	0.0487 ± 0.0002	0.0486	0.01001	0.02002	2.002
	25	0.0909	0.0896	0.0886	0.0897 ± 0.001153256	0.0891	0.01835	0.0367	3.67
	30	0.1056	0.1051	0.1057	$0.105466667 \pm 0.000321455$	0.1051	0.02165	0.0433	4.33
	35	0.0773	0.0787	0.0791	$0.078366667 \pm 0.000945163$	0.0773	0.01592	0.03184	3.184
	40	0.0802	0.0794	0.0813	0.0803 ± 0.000953939	0.0798	0.01643	0.03286	3.286
	45	0.073	0.0717	0.0714	$0.072033333 \pm 0.00085049$	0.07203333	0.01483	0.02966	2.966
	50	0.1909	0.1914	0.1918	$0.191366667 \pm 0.000450925$	0.1909	0.03932	0.07864	7.864
	55	0.0687	0.0672	0.0649	$0.066933333 \pm 0.001913984$	0.0649	0.01336	0.02672	2.672
	60	0.076	0.0723	0.0679	$0.072066667 \pm 0.004055038$	0.0679	0.01398	0.02796	2.796
	90	0.0659	0.0636	0.062	$0.063833333 \pm 0.001960442$	0.0628	0.01293	0.02586	2.586
120	0.0637	0.0651	0.0646	$0.064466667 \pm 0.00070946$	0.0637	0.011312	0.022624	2.2624	

Formula	Waktu (menit)	Absorbansi			Rata-rata ± SD	Rata-rata yang digunakan	Konsentrasi	$y = 0,00077x - 0.00326$	% konsentrasi i
		I	II	III					
F3	5	0.067	0.0701	0.0712	0.069433333 ± 0.002177919	0.067	0.0138	0.0276	2.76
	10	0.092	0.0925	0.0939	0.0928 ± 0.000984886	0.09225	0.019	0.038	3.8
	15	0.0953	0.095	0.0919	0.094066667 ± 0.001882374	0.0919	0.01893	0.03786	3.786
	20	0.0731	0.0736	0.0739	0.073533333 ± 0.000404145	0.0731	0.01505	0.0301	3.01
	25	0.092	0.0921	0.0932	0.092433333 ± 0.000665833	0.09205	0.01896	0.03792	3.792
	30	0.0917	0.0919	0.0922	0.091933333 ± 0.000251661	0.0918	0.01891	0.03782	3.782
	35	0.0636	0.064	0.041	0.0562 ± 0.013165105	0.041	0.00844	0.01688	1.688
	40	0.0778	0.0774	0.0779	0.0777 ± 0.000264575	0.0774	0.01594	0.03188	3.188
	45	0.0796	0.0788	0.0785	0.078966667 ± 0.000568624	0.07865	0.0162	0.0324	3.24
	50	0.0889	0.0898	0.0908	0.089833333 ± 0.000950438	0.08935	0.0184	0.0368	3.68
	55	0.1015	0.0946	0.0883	0.0948 ± 0.006602272	0.09145	0.01883	0.03766	3.766
	60	0.0737	0.0736	0.0737	0.073666667 ± 5.7735E-05	0.0736	0.01516	0.03032	3.032
90	0.0841	0.081	0.08	0.0817 ± 0.002137756	0.0805	0.01658	0.03316	3.316	
120	0.0948	0.0937	0.0922	0.093566667 ± 0.001305118	0.0922	0.01899	0.03798	3.798	

Formula	Waktu (menit)	Absorbansi			Rata-rata \pm SD	Rata-rata yang digunakan	Konsentrasi	$y = 0,00077x - 0.00326$	% konsentrasi
		I	II	III					
F4	5	0.1122	0.1087	0.1042	0.108366667 \pm 0.004010403	0.1042	0.02146	0.04292	4.292
	10	0.0573	0.0558	0.054	0.0557 \pm 0.001652271	0.054	0.01112	0.02224	2.224
	15	0.0867	0.0774	0.0803	0.081466667 \pm 0.004758501	0.07885	0.01624	0.03248	3.248
	20	0.0564	0.0582	0.056	0.056866667 \pm 0.001171893	0.0562	0.01157	0.02314	2.314
	25	0.0987	0.0896	0.0891	0.092466667 \pm 0.005404011	0.08935	0.0184	0.0368	3.68
	30	0.1005	0.1031	0.1057	0.1031 \pm 0.0026	0.1018	0.02097	0.04194	4.194
	35	0.0547	0.0587	0.0602	0.057866667 \pm 0.00284312	0.0547	0.01126	0.02252	2.252
	40	0.0847	0.0905	0.0869	0.087366667 \pm 0.002928026	0.0858	0.01767	0.03534	3.534
	45	0.0774	0.0742	0.0771	0.076233333 \pm 0.001767295	0.0742	0.01528	0.03056	3.056
	50	0.0919	0.0916	0.0915	0.091666667 \pm 0.000208167	0.09155	0.01885	0.0377	3.77
	55	0.0809	0.0785	0.0775	0.078966667 \pm 0.001747379	0.078	0.01606	0.03212	3.212
	60	0.0737	0.0709	0.0696	0.0714 \pm 0.002095233	0.07025	0.01447	0.02894	2.894
	90	0.0607	0.0626	0.0624	0.0619 \pm 0.001044031	0.0607	0.0125	0.025	2.5
120	0.065	0.0637	0.062	0.063566667 \pm 0.001504438	0.062	0.01277	0.02554	2.554	

Formula	Waktu (menit)	Absorbansi			Rata-rata ± SD	Rata-rata yang digunakan	Konsentrasi	$y = 0,00077x - 0.00326$	% konsentrasi
		I	II	III					
F5	5	0.0434	0.0527	0.056	0.0507± 0.006533758	0.0434	0.00894	0.01788	1.788
	10	0.0539	0.0507	0.058	0.0542± 0.003659235	0.0523	0.01077	0.02154	2.154
	15	0.0533	0.0538	0.0485	0.051866667± 0.002926317	0.0485	0.00999	0.01998	1.998
	20	0.0496	0.0503	0.0474	0.0491± 0.001513275	0.0474	0.00976	0.01952	1.952
	25	0.0645	0.0651	0.0669	0.0655± 0.001249	0.0648	0.01334	0.02668	2.668
	30	0.0599	0.062	0.0499	0.057266667± 0.00646555	0.0499	0.01027	0.02054	2.054
	35	0.0564	0.0549	0.0521	0.054466667± 0.002182506	0.0521	0.01073	0.02146	2.146
	40	0.048	0.0469	0.0573	0.050733333± 0.005713434	0.04745	0.00977	0.01954	1.954
	45	0.0488	0.0457	0.0444	0.0463± 0.002260531	0.04505	0.00928	0.01856	1.856
	50	0.0436	0.0402	0.0373	0.040366667± 0.003153305	0.03875	0.00798	0.01596	1.596
	55	0.0443	0.0379	0.0361	0.039433333± 0.004309679	0.037	0.00762	0.01524	1.524
	60	0.0434	0.0431	0.0442	0.043566667± 0.000568624	0.04325	0.0089	0.0178	1.78
	90	0.0408	0.0551	0.048	0.047966667± 0.007150058	0.0408	0.0084	0.0168	1.68
120	0.0443	0.0521	0.0596	0.052 ± 0.00765049	0.0443	0.00912	0.01824	1.824	

LAMPIRAN 9

ORGANOLEPTIS ASAM MEFENAMAT, κ -KARAGENAN DAN DISPERSI PADAT ASAM MEFENAMAT: κ -KARAGENAN



A1 (asam mefenamat)



A2 (k-karagenan)



F1 (1:1)



F2 (1:3)



F3 (1:5)



F4 (1:7)



F5 (1:9)

BIOGRAFI PENULIS



Penulis dengan nama lengkap Nova Tandi Parerungan, lahir di Samarinda 1 November 2001. Penulis merupakan anak pertama dari Paulus Tandi Parerungan dan Yuliana Tangana.

Penulis menempuh pendidikan di SDN 023 Loa Janan Ulu (2005-2013), SMP Katolik Makale (2013-2016), SMA Katolik Makale (2016-2019) dan menyelesaikan studi S1 Program Studi Farmasi di STIKES Dirgahayu Samarinda (2019-2023).

Selama masa studi, penulis aktif dalam beberapa kegiatan kemahasiswaan seperti Badan Eksekutif Mahasiswa Keluarga Mahasiswa (BEM-KM) selama 2 periode (2020-2022), Program Kreativitas Mahasiswa (PKM 2021). Selama studi, penulis juga pernah mengikuti lomba NUDC (2021).