

**PREPARASI DAN KARAKTERISASI SUBMIKRO PARTIKEL
POLY(LACTIC-CO-GLYCOLIC ACID) PEMBAWA AZITROMISIN
DENGAN STABILIZER *POLY(VINYL ALCOHOL)***

SKRIPSI

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



Oleh:

JEFFRY YOSUA H.

08121006023

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

2016

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah : PREPARASI DAN KARAKTERISASI SUBMIKRO PARTIKEL *POLY(LACTIC-CO-GLYCOLIC ACID)* PEMBAWA AZITROMISIN DENGAN STABILIZER *POLY(VINYL ALCOHOL)*
Nama Mahasiswa : JEFFRY YOSUA H.
NIM : 08121006023
Program Studi : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Sriwijaya pada tanggal 13 Juni 2016 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 21 Juni 2016

Pembimbing :

1. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. (.....) 
NIP. 197103101998021002
2. Najma Annuria Fitri, S.Farm., M.Sc., Apt. (.....) 
NIP. 198803252015042002

Pembahas :

1. Herlina, M.Kes., Apt. (.....) 
NIP. 197107031998022001
2. Laida Neti Mulyani, M.Si. (.....) 
NIP. 198504262015042002
3. Indah Solihah, M.Sc., Apt. (.....) 
NIPUS. 198803082015107201

Mengetahui
Ketua Program Studi Farmasi
Eka Tjiau

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



HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : PREPARASI DAN KARAKTERISASI SUBMIKRO PARTIKEL *POLY(LACTIC-CO-GLYCOLIC ACID)* PEMBAWA AZITROMISIN DENGAN STABILIZER *POLY(VINYL ALCOHOL)*
Nama Mahasiswa : JEFFRY YOSUA H.
NIM : 08121006023
Program Studi : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Sriwijaya pada tanggal 21 Juli 2016 dan telah diperbaiki, diperiksa, serta disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 22 Juli 2016

Ketua :

1. Herlina, M.Kes., Apt.
NIP. 197107031998022001

(.....)



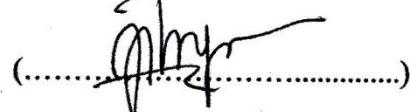
Anggota :

1. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002
2. Shaum Shiyan, M.Sc., Apt.
NIP. 198605282012121005
3. Fitrya, M.Kes., Apt.
NIP. 197212101999032001
4. Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt.
NIPUS. 198711272015107201

(.....)



(.....)



(.....)



(.....)



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertandatangan dibawah ini:

Nama Mahasiswa : Jeffry Yosua H.

NIM : 08121006023

Fakultas/Program Studi : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi

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

Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini yang berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 23 Juli 2016
Penulis,



Jeffry Yosua H.
NIM. 08121006023

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

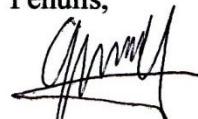
Sebagai sivitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama Mahasiswa : Jeffry Yosua H.
NIM : 08121006023
Fakultas/Program Studi : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalty non-ekslusif” (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel *Poly(Lactic-co-Glycolic Acid)* Pembawa Azitromisin dengan Stabilizer *Poly(Vinyl Alcohol)*” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalty non-ekslusif ini Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalihmedia/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/ pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 23 Juli 2016
Penulis,



Jeffry Yosua H.
NIM. 08121006023

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

Puji dan syukur kepada Tuhan Yesus,
dengan rahmat dan berkat Tuhan Yang Maha Esa
Saya persembahkan skripsi ini untuk
Keluarga,
Teman-teman,
Sahabat,
dan Farmasis

Motto:

Fear the Lord, you His

saints, for those who fear

Him lack nothing ! (Psalms 34:10).

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Tuhan Yesus atas berkat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel *Poly(Lactic-co-Glycolic Acid)* Pembawa Azitromisin dengan *Stabilizer Poly(Vinyl Alcohol)*”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat mendapatkan gelar Sarjana Farmasi di bidang studi Farmasi pada Fakultas MIPA Universitas Sriwijaya. Selain itu, skripsi ini ditulis untuk dapat dijadikan sebagai acuan untuk pembuatan produk sediaan nanosuspensi partikel submikro pembawa azitromisin.

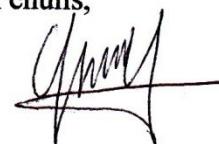
Penulis menyadari bahwa dalam penelitian maupun penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu pada kesempatan ini, dengan segala kerendahan hati penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Papa dan Mama tercinta yang selalu memberikan doa, saran, semangat dan dukungan moril maupun materil selama penelitian dan penyusunan skripsi. Kakak dan adikku tersayang yang selalu memberikan laptopnya saat pemaparan seminar proposal dan hasil, serta dukungan agar selalu semangat mengerjakan penelitian sampai selesai. Emmelia Tiffany Barus yang membantuku dalam penyelesaian skripsi dan selalu memberikanku doa, semangat, pengertian, serta kasih sayang selama penyusunan skripsi.
2. Rektor Universitas Sriwijaya dan Dekan Fakultas MIPA serta Ketua Program Studi Farmasi atas sarana dan prasarana yang diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan studi dengan baik dan lancar.
3. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. selaku pembimbing pertama yang telah memberikan waktu, tenaga, ilmu, arahan, doa, bantuan material, dan motivasi kepada saya selama penelitian dan penulisan skripsi ini.
4. Ibu Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku pembimbing kedua yang telah banyak meluangkan waktu, memberikan tenaga, ilmu, doa, dan motivasi kepada saya selama penelitian dan penulisan skripsi ini.
5. Ibu Akrimah, M.Si. dan Laida Neti Mulyani, M.Si. sebagai dosen pembimbing akademik yang telah banyak membrikanku saran, arahan, pengajaran, semangat, ilmu, dan dukungan dari awal perkuliahan sampai penyelesaian skripsi.

6. Ibu Herlina, M.Si., Apt., Laida Neti Mulyani, M.Si., dan Ibu Indah Solihah, M.Sc. Apt. sebagai dosen pembahas yang telah memberikan kritik dan saran dalam penulisan skripsi ini.
7. Seluruh dosen Program Studi Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah memberikan pengetahuan, wawasan dan bantuan dalam studi penulis baik di dalam maupun di luar lingkungan kampus selama ini.
8. Seluruh staf dan Analis Laboratorium Program Studi Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan sehingga penulis dapat menyelesaikan studi dengan lancar.
9. Teman-teman Farmasi UNSRI dan *Sharing Foundation Team* (Andrew, Try, Lita, Monica, Anis, dan Fanny) yang telah memberikan bantuan, ilmu, pendapat, semangat, dan dukungan selama perkuliahan di Farmasi UNSRI Indralaya.
10. Teman-teman Universitas Islam Indonesia, Benny, Fahmi, dan Fajar yang telah membantu penelitian tugas akhir, menemani berkeliling kota Yogyakarta, energi, ilmu, dan dukungan semangat dalam penyelesaian skripsi.

Penulis sangat bersyukur dan berterima kasih kepada semua pihak yang telah membantu selama penelitian dan penyusunan skripsi ini. Semoga Tuhan YME selalu menyertakan kebaikan dan rahmat-Nya kepada semua pihak yang telah membantu. Penulis menyadari dalam penulisan skripsi ini masih banyak terdapat kekurangan, oleh karena itu penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk perbaikan dimasa yang akan datang. Semoga skripsi ini dapat memberikan banyak manfaat untuk kemajuan ilmu pengetahuan.

Inderalaya, 23 Juli 2016
Penulis,



Jeffry Yosua H.
NIM. 08121006023

Preparation and Characterization of Submicro Particle Poly(Lactic Co-Glycolic Acid) Loading Azithromycin with Stabilizer Polyvinyl Alcohol

**Jeffry Yosua H.
08121006023**

ABSTRACT

Preparation and characterization of submicro particle Poly(Lactic Co-Glycolic Acid) (PLGA) which loads azithromycin with stabilizer Polyvinyl Alcohol (PVA) are able to improve the bioavailability of medicine from class II Biopharmaceutics Classification System (BCS) azithromycin. Submicro PLGA-azithromycin preparation was conducted using emulsion solvent evaporation method with different variation of PVA concentration for F1 (40 mg), F2 (50 mg), and F3 (60 mg). The determination of optimum formula is obtained through the Encapsulation Efficiency percentage test (% EE) using spectrophotometer UV-Vis. The best EE percent of the three formulas was show by F1 which obtained value was $94,751 \pm 0,212\%$, while F2 and F3 was $90,594 \pm 0,385\%$ and $90,594 \pm 0,227\%$ respectively. The results obtained from diameter testing, PDI, and potential zeta on F1 are 246 nm, 0,202, and -8,2 mV. Morphologic particle determination on F1 provides spherical particle. Stability test showed that submicro PLGA-azithromycin is more stable in pH 5,6 marked by diameter change, size distribution, and zeta potential which changed to 10 nm, 0,08, and -1,9 mV during the 14 days observation. F1 dissolution analysis indicates that the result of dissolution efficiency percent is $86,473 \pm 1,737\%$, while the result of conventional azithromycin is $4,019 \pm 0,091\%$. Submicro size (200 – 500 nm) of PLGA-azithromycin is able to increase the rate of medicine release inside the body which can increase the bioavailability of the medicine. The drug release of submicro PLGA-azithromycin and conventional follows orde 0. Mechanism release of PLGA-azithromycin followed super case-II transport model, and conventional azithromycin ensue anomalous transport model.

Keywords: Azithromycin, PLGA, PVA, Submicron Particles, Dissolution

Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel *Poly(Lactic Co-Glycolic Acid)* Pembawa Azitromisin dengan *Stabilizer Polyvinyl Alcohol*

**Jeffry Yosua H.
08121006023**

ABSTRAK

Preparasi dan karakterisasi submikro partikel *Poly(Lactic Co-Glycolic Acid)* (PLGA) pembawa azitromisin dengan *Stabilizer Polyvinyl Alcohol* (PVA) dapat memperbaiki *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II dari azitromisin, sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat. Pembuatan submikro PLGA-azitromisin menggunakan metode *emulsion solvent evaporation* dengan melakukan variasi konsentrasi PVA pada tiga formula yaitu 40 mg PVA untuk formula 1, 50 mg PVA untuk formula 2, dan 60 mg PVA untuk formula 3. Penentuan formula optimum didapatkan dengan melakukan pengujian persen Efisiensi Enkapsulasi (% EE) menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Persen EE yang paling baik, ditunjukkan pada F1 sebesar $94,751 \pm 0,212\%$, sedangkan F2 dan F3 masing-masing sebesar $90,594 \pm 0,385\%$ dan $90,594 \pm 0,227\%$. Hasil yang diperoleh dari pengujian diameter, PDI, dan zeta potensial pada F1 masing-masing sebesar 246 nm, 0,202, dan -8,2 mV. Penentuan morfologi partikel pada F1 menghasilkan partikel berbentuk bulat. Pengujian stabilitas diameter, distribusi ukuran, dan zeta potensial F1 pada pH 5,6; 6 dan 7 menunjukkan bahwa submikro PLGA-azitromisin lebih stabil pada pH 5,6 dengan perubahan diameter sebesar 10 nm, distribusi ukuran sebesar 0,08, dan zeta potensial sebesar -1,9 mV selama 14 hari pengamatan. Analisis disolusi F1 didapatkan hasil persen disolusi efisiensi sebesar $86,473 \pm 1,737\%$, sedangkan pada azitromisin konvensional sebesar $4,019 \pm 0,091\%$. Ukuran sumbikro (200 – 500 nm) dari PLGA-azitromisin dapat meningkatkan laju pelepasan obat dalam tubuh sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat. Laju pelepasan obat submikro PLGA-azitromisin dan konvensional mengikuti orde 0. Mekanisme pelepasan dari PLGA-azitromisin mengikuti model *super case-II transport*, dan azitromisin konvensional mengikuti model *anomalous transport*.

Kata Kunci: Azitromisin, PLGA, PVA, Submikro Partikel, Disolusi

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	ii
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SKRIPSI	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR	vii
<i>ABSTRACT</i>	ix
ABSTRAK.....	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR SINGKATAN	xiii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Perumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Azitromisin	6
2.1.1 Sifat Fisikokimia	7
2.1.2 Farmakokinetik	8
2.1.3 Farmakodinamik	9
2.1.4 Penggunaan dan Dosis	9
2.1.5 Indikasi dan Kontraindikasi	9
2.1.6 Mekanisme Kerja	10
2.1.7 Toksisitas dan Efek Samping	10
2.1.8 BCS Azitromisin	11
2.2 Teknologi Partikel	12
2.3 Metode Pembuatan Submikro Partikel.....	13
2.4 Bahan Pembuat Submikro Partikel	15
2.4.1 Polimer PLGA (<i>PolyLactic-Co-Glycolic Acid</i>)	16
2.4.2 PVA <i>Poly(Vinyl Alcohol)</i>	19
2.5 Karakterisasi Partikel Submikro.....	20
2.5.1 Morfologi Partikel	21
2.5.2 Diameter dan Distribusi Partikel.....	22
2.5.3 Zeta Potensial	24
2.6 Persen Efisiensi Enkapsulasi	25
2.7 Alat Uji Disolusi.....	26
2.7.1 Analisis Laju Uji Disolusi.....	27

BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	31
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	31
3.2 Alat dan Bahan	31
3.2.1 Alat.....	31
3.2.2 Bahan.....	31
3.3 Preparasi Bahan.....	32
3.3.1 Preparasi Dispersi Azitromisin	32
3.3.2 Preparasi PLGA <i>Poly(Lactic-Co-Glycolic Acid)</i>	32
3.3.3 Preparasi PVA <i>Poly(Vinyl Alcohol)</i>	32
3.4 Formula	33
3.5 Preparasi Submikro Partikel PLGA-Azitromisin	33
3.6 Purifikasi Partikel dan Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi	34
3.7 Evaluasi dan Karakterisasi Partikel.....	35
3.7.1 Penentuan Diameter, Distribusi, dan Zeta Potensial Partikel	35
3.7.2 Penentuan Morfologi Partikel	35
3.8 Pengujian Stabilitas	36
3.8.1 Prosedur Pembuatan Dapar Fosfat pH 5,6; 6,0; dan 7,0	36
3.8.2 Uji Stabilitas.....	36
3.9 Pengujian Disolusi.....	37
3.9.1 Prosedur Pembuatan Dapar Fosfat pH 6,8	37
3.9.2 Uji Disolusi	37
3.10 Analisis Data	37
3.10.1 Penafsiran Data Hasil Uji Persen Efisiensi Enkapsulasi.....	37
3.10.2 Penafsiran Data Hasil TEM dan PSA	38
3.10.3 Penafsiran Hasil Disolusi dan Kinetika Pelepasan Obat.....	38
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	40
4.1 Preparasi Bahan.....	40
4.2 Pembuatan Submikro Partikel PLGA-Azitromisin	42
4.3 Penentuan Persen EE (Efisiensi Enkapsulasi).....	44
4.4 Evaluasi dan Karakterisasi Partikel.....	48
4.4.1 Penentuan Diameter, Distribusi Ukuran, dan Zeta Potensial Partikel.....	48
4.4.2 Penentuan Morfologi Partikel	54
4.5 Uji Stabilitas.....	56
4.6 Uji Disolusi	59
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	64
5.1 Kesimpulan.....	64
5.2 Saran.....	65
DAFTAR PUSTAKA	66
LAMPIRAN	72

DAFTAR SINGKATAN

ADI	: <i>Acceptable Daily Intake</i>
API	: <i>Aqua Pro Injection</i>
AUC	: <i>Area Under Curve</i>
BCS	: <i>Biopharmaceutics Classification System</i>
BM	: Berat Molekul
DE	: Disolusi Efisiensi
DLS	: <i>Dynamic Light Scattering</i>
DNA	: <i>Deoxyribon Nucleic Acid</i>
EE	: Efisiensi Enkapsulasi
HHS-FDA	: <i>Health and Human Services-Food and Drug Administration</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HLB	: <i>Hydrophilic-Lipophilic Balance</i>
ISPA	: Infeksi Saluran Pernapasan bagian Atas
LD	: <i>Lethal Dose</i>
LSD	: <i>Least Significant Difference</i>
O/W	: <i>Oil/Water</i>
OMA	: Otitis Media Akut
PGA	: <i>Poly(Glycolic Acid)</i>
pH	: <i>Potential Hydrogen</i>
pKa	: <i>Professionally Known As</i>
PLA	: <i>Poly(Lactic Acid)</i>
PLGA	: <i>Poly(Lactic-co-Glycolic Acid)</i>
PSA	: <i>Particle Size Analyzer</i>
PVA	: <i>Poly(Vinyl Alcohol)</i>
R	: Regresi
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
RSD	: <i>Relative Standard Deviation</i>
SD	: <i>Standard Deviation</i>
SEM	: <i>Scanning Electron Microscopy</i>
SIF	: <i>Synthetic Interstitial Fluid</i>
STEM	: <i>Scanning Transmission Electron Microscopy</i>
TEM	: <i>Transmission Electron Microscopy</i>
Tg	: <i>Transition Glass</i>
UV-Vis	: <i>Ultraviolet Visible</i>
W/O/W	: <i>Water/Oil/Water</i>

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. <i>Apparatus</i> yang Digunakan dalam Sediaan Obat	27
Tabel 2. Interpretasi Mekanisme Pelepasan Obat.....	30
Tabel 3. Formulasi Submikro Partikel PLGA-Azitromisin.....	33
Tabel 4. Hasil Penurunan Diameter, PDI, dan Zeta Potensial Partikel Submikro PLGA-Azitromisin Terhadap Variasi pH selama 14 Hari....	57
Tabel 5. Laju dan Mekanisme Pelepasan Partikel Submikro PLGA-Azitromisin dan Azitromisin Konvensional	62

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur Senyawa Antibiotik Azitromisin.....	7
Gambar 2. Struktur Senyawa PLGA	16
Gambar 3. Reaksi Hidrolisis Senyawa PLGA	18
Gambar 4. Struktur Senyawa PVA	19
Gambar 5. Reaksi Hidrolisis Senyawa PVA.....	20
Gambar 6. Prinsip Kerja TEM	22
Gambar 7. Prinsip Kerja DLS	24
Gambar 8. Prinsip Kerja Spektrofotometer UV-Vis	26
Gambar 9. Ikatan antara Molekul PLGA dan PVA	42
Gambar 10. Grafik Distribusi Ukuran Partikel Submikro PLGA-Azitromisin pada Formula 1 dan Formula 2.....	49
Gambar 11. Hasil Uji Morfologi Partikel Submikro PLGA-Azitromisin Formula 1 menggunakan TEM (a) dan <i>ImageJ</i> ® (b).....	56
Gambar12. Grafik Rata-Rata Persen Pelepasan Kapsul Submikro PLGA-Azitromisin dan Azitromisin Konvensional Terhadap Waktu	59
Gambar 13. Mekanisme Pelepasan <i>Super Case II Transport</i> Submikro PLGA-Azitromisin (a) dan <i>Anomalous Transport</i> (b) Azitromisin Konvensional	63

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum	72
Lampiran 2. <i>Certificate of Analysis</i> Azitromisin	73
Lampiran 3. Submikro PLGA-Azitromisin	75
Lampiran 4. Proses Emulsifikasi dan Homogenisasi Partikel	76
Lampiran 5. Viva-Spin 300 kDa	77
Lampiran 6. Pengukuran Panjang Gelombang Maksimum Azitromisin	78
Lampiran 7. Kurva Kalibrasi Persen EE Azitromisin	79
Lampiran 8. Persen EE PLGA-Azitromisin.....	80
Lampiran 9. Sertifikat Distribusi Ukuran Partikel dan Zeta Potensial	81
Lampiran 10. Sertifikat Ukuran dan PDI Formula 1 PLGA-Azitromisin.....	82
Lampiran 11. Sertifikat Ukuran dan PDI Formula 2 PLGA-Azitromisin.....	83
Lampiran 12. Pengukuran PSA.....	84
Lampiran 13. Hasil Olah Gambar Morfologi Menggunakan <i>Image J</i> ®	86
Lampiran 14. Hasil TEM	87
Lampiran 15. Uji Stabilitas Formula 1 Submikro PLGA-Azitromisin Pada pH 5,6; 6,0; dan 7,0	88
Lampiran 16. Kurva Kalibrasi Uji Disolusi Azitromisin	90
Lampiran 17. Perhitungan Hasil Uji Disolusi Azitromisin.....	91
Lampiran 18. Hasil Olah Data SPSS 21®	101
Lampiran 18. Hasil Evaluasi dan Karakterisasi Submikro Partikel PLGA-Azitromisin.....	116

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Antibiotik azitromisin yang sudah beredar di masyarakat, dapat ditemui dalam bentuk sediaan tablet, kapsul, atau suspensi. Sediaan azitromisin telah banyak digunakan oleh masyarakat untuk terapi penyembuhan penyakit Infeksi Saluran Pernapasan bagian Atas (ISPA). Kelebihan azitromisin antara lain memiliki efek dan durasi aktivitasnya yang lebih tinggi dari pada eritromisin, serta pemberian terapi azitromisin menjadi pilihan utama, untuk pasien yang mengalami resistensi dengan antibiotik golongan penisilin pada penyakit ISPA (Pfizer Labs, 2013).

Azitromisin mempunyai kelemahan antara lain dapat mengakibatkan gangguan kardiovaskular (palpitasi) dan gastrointestinal (dispepsia) yang disebabkan karena penggunaan dosis terapi azitromisin yang besar (500 mg) (BPOM, 2012). Azitromisin mempunyai berat molekul 748,98 Dalton (g/mol) dengan struktur yang kompleks (Drugbank, 2013). Substansi obat yang memiliki berat molekul besar dan kompleks akan mengakibatkan obat lebih bersifat alergenik (Dzuilfikar, 2012). Azitromisin memiliki sifat kelarutan yang rendah dan permeabilitas yang baik, sehingga tergolong dalam BCS (*Biopharmaceutics Classification System*) kelas II (Adebayo and McFarlane, 2014). Sifat kelarutan yang buruk dalam air mengakibatkan disolusinya terbatas serta kecepatan absorbsinya rendah, sehingga dapat menyebabkan penundaan kerja obat (Gandhi *et al.*, 2014).

Kelemahan azitromisin dapat diperbaiki dengan prinsip teknologi partikel, yang dapat mengubah partikel obat yang besar menjadi partikel yang memiliki ukuran submikro (200 – 500 nm) dengan dilapisi polimer dan *stabilizer* sebagai pelindung azitromisin. Kelebihan partikel submikro dapat meningkatkan laju disolusi obat pada cairan tubuh, mengurangi efek samping, melindungi obat, menciptakan obat yang tertarget, dan meningkatkan bioavailabilitas (Pouretedal, 2014). Partikel submikro azitromisin dapat dibentuk dalam sediaan kapsul yang telah melalui proses *freeze dry* atau dalam bentuk sediaan *dry syrup*.

Suspensi partikel submikro azitromisin terdapat 2 komponen penyusun yang penting yaitu polimer dan *stabilizer*. Pada penelitian ini menggunakan kombinasi polimer PLGA (*Poly Lactic-co-Glycolic Acid*) dan PVA (*Polyvinyl Alcohol*) sebagai *stabilizer*. Kombinasi antara PLGA dan PVA dipilih karena menurut Takeuchi *et al.* (1999), PVA akan berikatan dengan PLGA melalui ikatan hidrofobik dan gugus OH dari PVA akan berada di luar permukaan partikel PLGA-PVA.

Kelebihan polimer PLGA memiliki gugus fungsi yang melimpah pada strukturnya sehingga memiliki efisiensi penyerapan yang tinggi, dan pengalamannya klinisnya yang panjang (Martien dkk., 2012). Polimer PLGA pernah digunakan pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Bao *et al.* (2006) yang menunjukkan hasil enkapsulasi sebesar 90,00 %. Kelebihan PVA memiliki panjang rantai karbon dan berat molekul yang tinggi sehingga dapat membentuk rintangan sterik yang besar dan memisahkan partikel air kecil dan fase kontinyu dengan lebih sempurna. Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Kemala *et al.*

(2010) yang menggunakan PVA sebagai *stabilizer* mendapatkan hasil enkapsulasi *poly(lactic acid)* dengan *poly(ε-caprolactone)* yang tinggi mencapai 86,59%.

Pembuatan submikro partikel PLGA-azitromisin menggunakan metode *emulsion-solvent evaporation*, karena antara polimer dan azitromisin yang digunakan memiliki kesamaan sifat kelarutannya. Diameter partikel dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, salah satunya faktor konsentrasi PVA sebagai *stabilizer*, sehingga pada penelitian ini dilakukan variasi konsentrasi PVA pada tiga formula. Partikel submikro yang dihasilkan akan dikarakterisasi parameter morfologi, diameter, distribusi ukuran, zeta potensial, persen efisiensi enkapsulasi (EE), uji stabilitas, dan uji disolusi obat.

Parameter morfologi partikel untuk mengetahui bentuk partikel. Diameter dan distribusi ukuran untuk mengetahui partikel termasuk dalam rentang submikro. zeta potensial dan uji stabilitas untuk mengetahui kestabilan suspensi partikel. Persen EE untuk mengetahui jumlah obat yang terjerab dalam polimer dan uji disolusi obat untuk mengetahui peningkatan laju pelepasan obat. Berdasarkan kelebihan dari sediaan partikel submikro, maka peneliti termotivasi untuk melakukan penelitian tentang preparasi dan karakterisasi submikro partikel PLGA pembawa azitromisin dengan *stabilizer* PVA.

1.2 Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas dapat dirumuskan masalah dalam penelitian Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel PLGA-azitromisin sebagai berikut:

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi PVA terhadap persen EE dari submikro partikel PLGA-azitromisin?

2. Bagaimana pengaruh kedua konsentrasi PVA dengan nilai persen EE tertinggi terhadap diameter, distribusi ukuran, dan nilai zeta potensial dari submikro partikel PLGA-azitromisin?
3. Bagaimana pengaruh pemakaian PVA yang optimal terhadap bentuk morfologi submikro partikel PLGA-azitromisin?
4. Bagaimana pengaruh pH 5,6; 6,0; dan 7,0 terhadap stabilitas diameter, distribusi ukuran, dan zeta potensial formula optimum submikro partikel PLGA-azitromisin selama 14 hari?
5. Bagaimana hasil peningkatan laju disolusi dan mekanisme pelepasan obat dari formula optimal submikro partikel PLGA-azitromisin, yang dibandingkan dengan azitromisin murni?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan memiliki beberapa tujuan, yaitu:

1. Mengetahui pengaruh variasi konsentrasi PVA terhadap persen EE dari submikro partikel PLGA-azitromisin.
2. Mengetahui pengaruh kedua konsentrasi PVA dengan nilai persen EE tertinggi terhadap diameter, distribusi ukuran, dan nilai zeta potensial dari submikro partikel PLGA-azitromisin.
3. Mengetahui pengaruh pemakaian PVA yang optimal terhadap bentuk morfologi submikro partikel PLGA-azitromisin.
4. Mengetahui pengaruh pH 5,6; 6,0; dan 7,0 terhadap stabilitas diameter, distribusi ukuran, dan zeta potensial formula optimum submikro partikel PLGA-azitromisin selama 14 hari.

5. Mengetahui hasil peningkatan laju disolusi dan mekanisme pelepasan obat dari formula optimal submikro partikel PLGA-azitromisin, yang dibandingkan dengan azitromisin murni.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari hasil penelitian ini yaitu dapat dijadikan sebagai acuan untuk pembuatan produk sediaan nanosuspensi partikel submikro pembawa azitromisin yang memiliki efektivitas dan keamanan obat yang lebih baik dalam terapi penyembuhan penyakit ISPA. Penelitian nanosuspensi azitromisin juga dapat menambah kajian ilmiah mengenai preparasi formula nanosuspensi antibiotik golongan makrolida.

DAFTAR PUSTAKA

- Adebayo, S.A. & McFarlane, N. 2014, Model-based bioequivalence assessment of a commercial azithromycin capsule against pfizer zithromax tablet marketed in jamaica, *J Appl Pharma Sci*, **4**:62-68.
- Agrawal, C.C., Huang, D., Schmitz, J.P., & Athanasiou, K.A. 1997, Elevated temperature degradation of a 50:50 copolymer of PLA-PGA, *J Farm Sci*, **2**:346-352.
- Albanese, A., Tang, S.P & Chan W.C.W. 2012, The effect of nanoparticle size, shape, and surface chemistry on biological systems, *J Biomed Eng*, **14**:1-16.
- Amri, N.M., Susilo, B. & Hendrawan, Y. 2015, Pengaruh pengendalian suhu berbasis logika fuzzy dan kecepatan pengadukan pada evaporator vakum *double jacket* terhadap karakteristik fisik permen susu, *J Bio Komoditas Tropis*, **3(2)**:9-16.
- Badan Pengawasan Obat dan Makanan. 2012, Informasi untuk dokter azithromycin dan resiko efek samping kardiovaskular, jilid 2, BPOM, Jakarta.
- Bako, I. 2014, ‘Penetapan kadar gliseril, guaiakolat dalam sediaan tablet secara spektrofotometri UV-Vis’, *Skripsi*, S.Farm, Falkutas Farmasi, USU, Medan.
- Bao, W., Zhao, C., Luo, J. & Wu, D. 2006, PLGA microspheres with high drug loading and high encapsulation efficiency prepared by a novel solvent evaporation technique, *J Microencapsul*, **23(5)**:471-479.
- Berial, M.A. 2016, ‘Preparasi dan karakterisasi submikro partikel *poly (lactic co-glycolic acid)* pembawa deksametason dengan *stabilizer polyvinyl alcohol*’, *Skripsi*, S.Farm, Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya.
- Chithrani, D.B. 2011, Optimization of bio-Nano interface using gold nanostructures as a model nanoparticle system, *Insciences Journal*, **1(3)**:115-135.
- Costa, P. & Lobo, C.S. 2001, Modeling and comparison of dissolution profiles, *Eur J Pharm Sci*, **13**:123-133.
- Darmawan, P.D. 2007, ‘Pengembangan awal sistem pembawa obat polimerik berbasis nanopartikel’, *Skripsi*, S.Si, Farmasi, Teknologi Farmasi, Sekolah Farmasi ITB, Bandung.

- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2005, *Pharmaceutical care untuk penyakit infeksi saluran pernapasan*, Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik Dapartemen Kesehatan RI, Jakarta.
- DrugBank. 2013, *Identification azithromycin DB00207*, diakses pada tanggal 2 September 2015, <<http://www.drugbank.ca/drugs/DB00207>>.
- Dzuilfikar, D.L.H. 2012, Tatalaksana alergi obat pada anak di unit gawat darurat, *Jurnal Dapartemen Ilmu Kesehatan Anak FK UNDAP*, **1**:10.
- Farahani, D.T., Entezami, A.A., Mobedi, H. & Abtahi, M. 2005, Degradation of poly(*D,L*-lactide-*co*-glycolide) 50:50 implant in aqueous medium, *Iranian Polymer J*, **14**(8):753-763.
- Food and Drug Administration. 2013, *Azithromycin pharmacologic class indexing J2KLZ20U1M*, diakses pada tanggal 2 September 2015, <<http://www.accessdata.fda.gov/spl/data/9486dbab-89e4-48e5855adf81c945a68c/9486dbab-89e4-48e5-855adf81c945a68c.xml>>.
- Francisco, E.D.L.C., Yudong, Z., Erika, T., Wei, L., Wenhui, S. & Krishna, B. 2012, Zeta potential of modified multi-walled carbon nanotubes in presence of poly (vinyl alcohol) hydrogel, *Int J Electrochem Sci*, **7**:3577- 3590.
- Fusako, K. & Hu, X. 2009, Biochemistry of microbial polyvinylalcohol degradation. *Appl Microbiol Biotechnol*, **84**:227.
- Gandhi, V.S., Rodriguez, W., Khan, M. & Polli, E.J. 2014, Considerations for a pediatric biopharmaceutics classification system (BCS): Application to five drugs, *J Res*, **15**:602-603.
- Gentile, P., Chino, V., Carmagnola, I. & Hatton, V.P. 2014, An overview of poly(lactic-*co*-glycolic) acid (PLGA)-based biomaterials for bone tissue engineering, *Int J Mol Sci*, **15**:3640-3659.
- Gandjar, I.G. 2007, Kimia Farmasi Analisis, Pustaka Pelajar, Yogyakarta, Indonesia.
- Ghasemi, A. & Zahediasl, S. 2012, Normality test for statistical analysis: a guide for non-statisticians, *Int J Endocrinol Metab*, **10**(2):486-489.
- Harmita. 2004, Petunjuk pelaksanaan validasi metode dan cara perhitungannya, *J Pharm*, **1**(3):117-135.
- Hixson, A.W. & Crowell, J.H. 1931, Dependence of reaction velocity upon surface and agitation, *Ind Eng Chem*, **23**:923-931.

- Hörter, D. & Dressman, J.B. 2001, Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract, *Adv Drug Del*, **46**:75–87.
- Ikatan Apoteker Indonesia. 2012, *ISO Indonesia*, Volume 47, Jakarta, ISFI Penerbitan, Jakarta, Indonesia.
- Kemala, T., Budianto, E. & Soegiyono, B. 2010, Preparation and characterization of microspheres based on blend of poly(lactic acid) and poly(e-caprolactone) with poly(vinyl alcohol) as emulsifier, *Arb J Chem*, **5**:103-108.
- Kim, H.J., Lee, M.Y. & Kim, Y.K. 1992, Properties and swelling characteristics of cross-linked poly (vinyl alcohol)/chitosan blend membrane, *J Appl Polymer Sci*, **45**:1711-1717.
- Kriswanto, Pernamasari, A. & Fatimah, S.S. 2014, Pengembangan dan uji validasi metode analisis kadar paracetamol dan kafein dengan kromatografi cair kinerja tinggi, *J Sci Tec Chem*. **5**:51-59.
- Mardiyanto. 2013, ‘Investigation of nanoparticulate formulation intended for caffeine delivery into hair follicle’, *Disertasi*, Dr.rer.nat., Departement of Pharmacy, Faculty of Science, Saarland University, Saarbruecken, Germany.
- Mardliyati, E., Muttaqien, S.E., Setyawati, D.R., Rosidah, I. & Sriningsih. 2012, Preparasi dan aplikasi nanopartikel kitosan sebagai sistem penghantaran insulin secara oral, *Prosiding InSINAS*, **71**:25-30.
- Martien, R., Adhyatmika, Farida, V., Irianto IDK. & Sari, P.D. 2012, Perkembangan teknologi nanopartikel sebagai sistem pengantaran obat, *J Pharm*, **8**:133-139.
- Mohanraj, V.J. & Chen, Y. 2006, Nanoparticle-a review, *Trop J Pharm*, **5**:561-573.
- Moreno, H.D., Silva, C.F.M., & Salgado, N.R.H. 2009, Stability study of azithromycin in ophthalmic preparation, *J Pharm Sci*, **45**(2):220-226.
- Muhaimin. 2013, ‘Study of microparticle preparation by the solvent evaporation method using focused beam reflectance measurement (FEBRM)’, *Disertasi*, Dr. rer. Nat., Dapartement of Biology, Chemistry and Pharmacy, Berlin University, Berlin.
- Mura, S., Hillaireau, H., Nicolas, J., Droumaguet, B.L., Gueutin, C., Zanna, S., et al. 2011, Influence of surface charge on the potential toxicity of PLGA nanoparticles towards calu-3 cells, *Int J Nano*, **6**:2591-2605.

- Naveen, P., Harish, M., Reddy, R.C., Raghu, A. & Kumar, S.M. 2013, Review on dissolution testing for pharmaceutical sciences and research, *Int J Innov Pharma Sci Res*, **1**(2):206-226.
- Newbury, D.C. 2003, *Scanning electron microscopy and x-ray microanalysis*, 1st Edition, Plenum Press, USA.
- Nimesh, S. & Chandra, R. 2011, *Theory, Techniques and Applications of Nanotechnology in Gene Silencing*, River Publisher, Aalborg, Denmark.
- Ortega, M.J.S., Csaba, N., Alonso, M.J., Vinuesa, J.L.O. & Gonzalez, D.B. 2007, Stability and physicochemical characteristics of PLGA, PLGA:poloxamer and PLGA:poloxamine blend nanoparticles a comparative study, *J Colloids And Surfaces*, **296**:132-140.
- Pal, L.S., Jana, U., Manna, P.K., Mohanta, G.P. & Manavalan, R. 2011, Nanoparticle: An overview of preparation and characterization, *J Pharm Sci*, **6**:228-238.
- Parashar, T., Soniya, Singh, F., Singh, G., Tyagi, S., Patel, C. & Gupta, A. 2013, Novel oral sustained release technology, *Int J Res Def Pharm Life Sci*, **2**(2):262-269.
- Pfizer Laboratory. 2013, *Azithromycin tablets and azithromycin for oral suspension*, diakses pada tanggal 10 Oktober 2015, <[http://www\(pfizer.com/products/product-detail/zithromax\)

Pubchem Chemistry Database. 2015, *Azithromycin* CID 447043, diakses pada tanggal 2 September 2015,<<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/azithromycin#section=Top>>.

Pouretedal, R.H. 2014. Preparation and characterization of azithromycin nanodrug using solvent/antisolvent method, *J Int Nano Lett*, **4**:2-9.

Rajeshwari, A., Prathna, T.C., Balajee, J., Chandrasekaran, N., Mandal, A.B. & Mukherjee, A. 2013, Computational approach for particle size measurement of silver nanoparticle from electron microscopic image, *IJPPS*, **5**:619-623.

Rakhmaningtyas, A.W. 2012, ‘Preparasi dan karakterisasi nanopartikel sambung silang kitosan-natrium tripolifosfat dalam sediaan film bukal verapamil hidroklorida’, *Skripsi*, Ekstensi Farmasi, Falkutas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok.

Riwayati, I. 2007, Analisa resiko pengaruh partikel nano terhadap kesehatan manusia, *J Sains*, **3**\(2\):17-18.](http://www(pfizer.com/products/product-detail/zithromax))

- Robinson, R.A. & Stokes, R.H. 1968, Preparation of pH buffer solutions, *J. Lambert and T.A. Muir*, **3**:5.
- Saxena, S.K. 2004, Polyvinyl alcohol (PVA), *Chem Tech Assessment*, **2**:2-4.
- Seigel, J.S. & Makadia, K.H. 2011, Poly lactic-co-glycolic acid (PLGA) as biodegradable controlled drug delivery carrier, *J Polymers*, **3**:1377-1397.
- Setiabudy, R., Syarif, A., Ascobat, P., Stuningtyas, A., Setiawati, A., Muchtar, H., dkk. 2007, *Farmakologi dan terapi*, Edisi ke-5, Balai Penerbit FKUI, Jakarta, Indonesia.
- Shargel, L., Pong, S.W. & Yu, A.B.C. 2004, *Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics*, 5th edition, McGraw-Hill Companies.
- Shi, D. 2004, *Biomedical devices and their application*, 1st edition, Springer-Verlag, New York, USA.
- Siepmann, J. & Peppas, N.A. 2001, Modeling of drug release form delivery system based on hydroxypropyl methylcellose (HPMC), *Adv Drug Deliv Riev*, **48**:139-157.
- Sigma-Aldrich. 2015, *Catalog product*, diakses pada tanggal 10 Desember 2015, <<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/pz0007?lang=en®ion=ID>>.
- Simanjuntak, F.F. 2008, ‘Hubungan permeabilitas beberapa obat yang mempunyai satu gugus asam karboksilat terhadap laju absorpsi usus halus yang dihomogenkan’, *Skripsi*, S. Farm, Jurusan Farmasi, Falkutas Farmasi, USU, Medan.
- Skoog, D.A., Holler, F.J. & Crouch, S.R. 2007, *Handbook of principles of instrumental analysis*, 6th edition, Thomson Brooks, Belmont, USA.
- Stipanuk, H.M. & Caudill, A.M. 2013, Biochemical, physiological, and molecular aspects of human nutrition, 3rd edition, Saunders, Elsevier Inc.
- Takeuchi, H., Kobayashi, M., Murakami, H. & Kawashima, Y. 1999, Preparation of poly(DL-lactide-co-glycolide) nanoparticles by modified spontaneous emulsification solvent diffusion method, *Int J Pharm*, **187**:143-152.
- Tjay, H.T. & Rahardja, K. 2007, *Obat-obat penting*, PT. Alex Media Komputindo Kelompok Gramedia, Jakarta, Indonesia.
- Triyati, E. 1985, Spektrofotometer ultra-violet dan sianr tampak serta aplikasi dalam oseanologi, *Oseana LIPI*, **10(1)**:39-47.

- Usaquén, C. X., Martínez, R. H., Aya, B. & González, M. 2006, Ultrasound-assisted extraction of polyphenols from red-grape (*Vitis vinifera*) residues, IUFoST 38:1315–1324.
- Vandervoort, J. & Ludwig, A. 2002, Biocompatible stabilizers in the preparation of PLGA nanoparticles: A factorial design study, *J PubMed*, **6**:77-92 cit. Pal, L.S., Jana, U., Manna, P.K., Mohanta, G.P. & Manavalan, R. 2011, Nanoparticle: An overview of preparation and characterization, *J Pharm Sci*, **6**:228-238.
- Waghule, N.S., Jain,P.D., Patani, J.C. & Patani, C.A. 2013, Method development and validation of HPLC method for determination of azithromycin, *J Der Pharma Chemica*. **5(4)**:166-172.
- Wahyuni, S., Hardisaputro, S. & Harjono. 2013, Sintesis nanopertikel perak menggunakan metode poliol dengan agen stabilisator polivinilalkohol (PVA), *Jurnal MIPA*, **2**:157-159.
- Westphal, F.J. 2000, Macrolide-induced clinically relevant drug interactions with cytochrome P-450A (CYP) 3A4: An update focused on clarithromycin, azithromycin and dirithromycin, *J Clin Pharmacol*, **50(4)**:285–295.
- Wise, L.D. 2000, *Handbook of Pharmaceutical Release Technology*, 1st edition, Marcel Dekker Inc., New York, USA.
- World Health Organization. 2005, *Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for the who model list of essential medicines immediate release, solid oral dosage forms*, 40th edition, Switzerland.
- Yuan, Y., Gao, Y., Zhao, J. & Mao, L. 2008, Characterization and stability evaluation of β-carotene nanoemulsions prepared by high pressure homogenization under various emulsifying conditions, *Food Res Intl*, **41**:61-68.
- Yuliza, F. 2016, ‘Preparasi dan karakterisasi submikro partikel *poly (lactic co-glycolic acid)* dan kitosan pembawa deksametason dengan stabilizer *polyvinyl alcohol*’, *Skripsi*, S.Farm, Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta.
- Zulfikar. 2008, Kimia Kesehatan, Ed III, Departemen Pendidikan Nasional, Jakarta, Indonesia.