

**FORMULASI DISPERSI PADAT ERITROMISIN STEARAT
DENGAN KITOSAN DAN NATRIUM ALGINAT
MENGUNAKAN TEKNIK *DRYING-HEATING-COOLING***

SKRIPSI

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



Oleh

MUHAMMAD SHOLEH

08061381520034

JURUSAN FARMASI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2019

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : FORMULASI DISPERSI PADAT ERITROMISIN
STEARAT DENGAN KITOSAN DAN NATRIUM
ALGINAT MENGGUNAKAN TEKNIK *DRYING*
HEATING COOLING


Nama Mahasiswa : MUHAMMAD SHOLEH
NIM : 08061381520034
Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 29 Oktober 2019 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 12 November 2019

Pembimbing :


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


(.....)


2. Dr. Ady Mara, M.Si.
NIP. 196404301990031003


(.....)


NIP. 19640430101990031003
1. Rennie Puspa Novita, M.Farm Klin., Apt.
NIPUS. 198711272013012201


(.....)

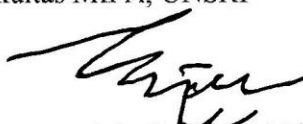
2. Dr. Hj. Budi Untari M.Si., Apt.
NIP. 195810261987032002


(.....)

3. Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt.
NIP. 199201182019032023


(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI


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

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertandatangan di bawah ini :

Nama Mahasiswa : M. Sholeh
NIM : 08061381520034
Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 23 Desember 2019



M. Sholeh

NIM.08061381520034

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

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

Nama Mahasiswa : Muhammad Sholeh
NIM : 08061381520034
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 royalti non-eksklusif” (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Formula Dispersi Padat Eritromisin Stearat dengan Kitosan dan Natrium Alginat Menggunakan Teknik *Drying-Heating-Cooling*” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif 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 desember 2019
Penulis,

Muhammad Sholeh
NIM. 08061381520034

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

*Segala puji bagi Allah SWT, atas rahmat dan karunia-Nya
Sholawat serta salam selalu dicurahkan
kepada Rasulullah Muhammad SAW*

*Teriring doa dan rasa syukur
Saya persembahkan skripsi ini untuk
Keluarga yang selalu memberikan doa dan dukungan dan
Sahabat yang selalu beriringan menjadi bagian kisah kehidupan*

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

MOTTO

Hidup Mulia atau Mati Syahid

KATA PENGANTAR

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

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

1. Allah SWT, Berkat izin dan kehendak-Nya penulis dapat menyelesaikan studi.
2. Orang tua penulis, H. Hasan Danial, Hj.Erlina tersayang, tercinta, dan terkasih, kakak ku Ari afisa dan adik-adikku Bambang, Bayu Aptriono, Fatimah, putra (Sunan) dan Muhammad Zulkarnain atas seluruh jasa, doa, semangat, kasih sayang, dukungan, serta nasihat yang selalu diberikan kepada penulis.
3. Tersayang, tercinta, dan terkasih, Istriku Reafy Anjani, Komarudin, Dra. Katijah (Alm), dan Umi Kulsum, S.IP. kakak-kakakku Qory Erlytha Luthfi, S.I.Kom dan Muhammad Arief Ma'ruf, S.I.P adik-adikku Zahid Arbidanta serta Berika Faaghna
4. Seluruh anggota keluarga H. Ahmad Sanusi dan Seluruh anggota keluarga H. Danial
5. Bapak Prof. Dr. Ir. H. Anis Saggaf, MSCE., selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Prof. Dr. Ishaq Iskandar, M.Sc., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt., selaku Ketua Program Studi Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini berjalan dengan lancar.
6. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt., selaku dosen pembimbing pertama atas seluruh bantuan, bimbingan, doa, dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi hingga selesai.
7. Bapak Dr Ady Mara, M.Si selaku dosen pembimbing kedua atas seluruh bantuan, ide, kepercayaan, dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis selama proses penyusunan skripsi.
8. Ibu Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt., Ibu Herlina, M.Kes., Apt., Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si., Ibu Nikita Surya Dharma, M.Farm., Apt., dan Bapak Yosua Maranatha Sihotang, M.Si., Apt., selaku dosen pembahas atas saran yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi.

9. Seluruh dosen, staf, dan analis laboratorium Program Studi Farmasi dan Laboratorium Dasar Bersama, Universitas Sriwijaya, atas ilmu, bantuan, dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis.
10. Sahabat sekaligus keluarga terhebat KMM, Yovia Rizki Arrahman, S.Farm., Elan Aprio, Kurnia Magcia, Abu Malik, Rosmiati Harahap, Nurul Baiti Septianoba, Resi Purnamasari, Eka Novianti, dan Dwi Purnama Sari atas kebersamaan, dukungan dan semua bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian, dan penyusunan skripsi hingga selesai.
11. Sahabat seperjuangan Iwan Santoso, S.Farm., M.Adrizal Arsyad Syam, S.Farm., Sandy Yoga Ramadhan, S.Farm., Aan Sidik, S.Farm., Indah Putri Ramadhani, S.Farm., Dwika Zella Putri, S.Farm., Dwi Rahmawati, S.Farm., Dwi Aprilianti S.Farm., Yasrina S.Farm., Jella Iranda S.Farm., Ina suci S.Farm., M.Rizky Ednadio S.Farm., Berliana, Runiani, Regina Astriani S.Farm., Firnando S.Farm., Ernawati S.Farm., Wibisono, dan seluruh mahasiswa Farmasi Universitas Sriwijaya angkatan 2013, atas kebersamaan dan semua bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian, dan penyusunan skripsi hingga selesai.
12. Kakak-kakak yang telah banyak membantu penulis penyusunan skripsi hingga selesai.
13. Seluruh mahasiswa Farmasi Universitas Sriwijaya angkatan 2011, 2012, 2014, 2015, 2016, 2017 dan 2018 atas bantuan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian, dan penyusunan skripsi hingga selesai.
14. Seluruh pihak yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai.

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

Inderalaya, Desember 2019
Penulis,

Muhammad Sholeh
NIM. 08061381520034

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN MAKALAH SEMINAR HASIL.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH.....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH	v
UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIK.....	vi
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vii
KATA PENGANTAR	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
ABSTRACT.....	xiv
ABSTRAK.....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Polimorfisme	4
2.2 Sistem Dispersi Padat.....	5
2.2.1 <i>Continous dan Discontinuous Solid Solutions</i>	9
2.2.2 <i>Substional, Interstitial, dan Amorphous Solid Solutions</i>	9
2.2.3 Metode Pembuatan Sistem Dispersi Pada	11
2.2.3.1 Metode Peleburan Panas.....	11
2.2.3.2 Metode Pelarutan.....	12
2.2.3.3 Metode Pelarutan dan Peleburan	13
2.3 Komponen Penyusun Sistem Dispersi Padat Eritromisin	16
2.3.1 Eritromisin Stearat	16
2.3.1.1 Sifat Fisika dan Kimia Eritromisin Stearat.....	17
2.3.1.2 Farmakokinetika Eritromisin Stearat.....	18
2.3.1.3 Farmakodinamik Eritromisin Stearat.....	19
2.3.1.4 Sediaan, Penggunaan dan Dosis dari Eritromisin Stearat.....	19
2.3.1.5 Indikasi dan Kontraindikasi Eritromisin Stearat ...	19
2.3.1.6 Efek Samping Eritromisin Stearat	20
2.3.1.7 Mekanisme Kerja Eritromisin Stearat	21
2.3.1.8 Prevalensi penggunaan ERS	22

2.3.2 Natrium Alginat	23
2.3.3 Kitosan	24
2.4 Karakterisasi Dispersi Padat Eritromisin	26
2.5 Morfologi Dispersi Padat Eritromisin	26
2.5.1 Studi Interaksi Kimia dengan FTIR.....	26
2.5.2 X-Ray Diffraction (XRD).....	28
2.5.2.1 Penafsiran Spektra XRD.....	28
2.5.3 Morfologi Dispersi Padat Eritromisin Stearat	29
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 Metode Penelitian <i>drying-Heating-Cooling</i>	32
3.4 Preparasi Bahan.....	32
3.4.1 Preparasi Eritromisin stearat	32
3.4.2 Preparasi Kitosan	32
3.4.3 Preparasi Natrium Alginat	33
3.5 Formula	33
3.6 Pembuatan Dispersi Padat Kitosan dan Natrium Alginat Pembawa Eritromisin Stearat.....	33
3.7 Evaluasi dan Karakterisasi <i>Solid Dispersi</i>	34
3.7.1 Uji Kelarutan.....	34
3.7.1.1 Akuades	35
3.7.1.2 Larutan NaOH 5%	35
3.7.1.3 Larutan NaHCO ₃ 5%	35
3.7.1.4 Larutan HCL 5%	36
3.7.1.5 Larutan <i>Simulated Intestinal Fluid (SIF)</i>	36
3.7.1.6 Larutan <i>Simulated Gastric Fluid (SGF)</i>	36
3.7.1.7 Larutan HCL Pekat.....	37
3.7.2 Karakterisasi <i>X-Ray Diffraction (XRD)</i>	37
3.7.3 <i>Fourier Transform Infrared (FTIR)</i>	38
3.7.4 Morfologi Dispersi Padat Eritromisin <i>Scanning Electron Microscope</i>	38
3.7.5 <i>Percent value</i>	38
3.8 Analisis Data	39
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	40
4.1 Preparasi Formula Dispersi Padat Eritromisin Stearat	40
4.2 Prediksi Interaksi antar Zat Aktif	42
4.2.1 Interaksi Fisika ERS dengan Kitosan	42
4.2.2 Interaksi Fisika Kitosan dengan Na Alginat	43
4.3 Penentuan Formula Terbaik Dispersi Padat Eritromisin Stearat.	45
4.4 Pengujian Formula Dispersi Padat Ertromisin Stearat.....	46
4.4.1 Uji Kelarutan	46

4.4.1.1 Kurva Kalibrasi Serta Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Eritromisin Stearat	49
4.4.2 Hasil <i>X-Ray Diffraction</i> (X-RD).....	50
4.4.3 Hasil Studi Interaksi Kimia dengan FTIR	56
4.4.4 Morfologi Formula terbaik Dispersi Padat ERS.....	64
4.4.5 Uji <i>Percent value</i>	68
 BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	 69
5.1 KESIMPULAN.....	69
5.2 SARAN	69
 DAFTAR PUSTAKA	 70
LAMPIRAN.....	77
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	94

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Formula Dispersi Padat ERS Menggunakan Polimer Kitosan dan Na Alginat.....	33
Tabel 2. Kriteria Formula Terbaik.....	45
Tabel 3. Interpretasi Analisa X-RD.....	53
Tabel 4. Interpretasi Spektra IR Eritromisin Murni dan Formula Terbaik Dispersi Padat Eritromisin Stearat.....	63

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Diagram Fase Sistem Dispersi Padat	9
Gambar 2. <i>Substional, Interstitial, dan Amorphous Solid Solutions</i>	10
Gambar 3. Struktur kimia dari eritromisin dan stearat	16
Gambar 4. Struktur senyawa natrium alginat	23
Gambar 5. Struktur kimia kitosan.....	24
Gambar 6. Interaksi fisika ERS dengan Kitosan	43
Gambar 7. Interaksi fisika Kitosan dengan Na Alginat	44
Gambar 8. Kristalografi formula dispersi padat ERS dengan menggunakan X-RD (a) ERS Murni, (b) kitosan, (c) natrium alginat (d) formula 1 dispersi padat ERS	51
Gambar 9. kristalografi formula 1 dispersi padat ERS, formula 2 dispersi padat ERS, formula 3 dispersi padat ERS, formula 4 dispersi padat ERS dan ERS murni dengan menggunakan X-RD	53
Gambar 10. Ilustrasi Perbedaan Antara (a) Kristal Tunggal , (b) Polikristalin, dan (c) Amorf Bahan	55
Gambar 11. Spektra IR ERS Murni, formula 1 dispersi padat ERS, formula 2 dispersi padat ERS, formula 3 dispersi padat ERS dan formula 4 dispersi padat ERS	58
Gambar 12. Spektra IR ERS Murni, Kitosan, Na Alginat dan formula Terbaik dispersi padat ERS.....	60
Gambar 13. Spektra IR ERS Murni dan formula Terbaik dispersi padat ERS	62
Gambar 14. Morfologi formula dispersi padat eritromisin stearat dengan menggunakan <i>scanning electron microscope</i> (a) eritromisin stearat, (b) kitosan, (c) natrium alginat (d) formula 1 dispersi padat eritromisin stearat.....	66

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum	77
Lampiran 2. Skema Pembuatan dispersi padat eritromisin stearat.....	78
Lampiran 3. Karakterisasi Dispersi Padat Eritromisin Stearat.....	79
Lampiran 4. <i>Certificate of Analysis</i> Eritromisin Stearat.....	80
Lampiran 5. Sertifikat Dari Analisis Kitosan.....	81
Lampiran 6. Sertifikat dari Analisis natrium alginat.....	82
Lampiran 7. Uji <i>percent Value</i>	83
Lampiran 8. Kurva Baku Eritromisin Stearat dalam <i>Methanol</i>	84
Lampiran 9. Spektrum λ maks Eritromisin Stearat.....	85
Lampiran 10. Uji Penampilan Fisik dan pH.....	86
Lampiran 11. Hasil uji <i>X-Ray Diffraction</i> Formulasi Dispersi Padat ERS.....	89
Lampiran 12. Hasil Uji <i>Fourier Transform Infrared</i> Formulasi Dispersi Padat ERS.....	90
Lampiran 13. Hasil Uji Scanning Electron Mycroscope Formulasi Dispersi Padat ERS.....	92

DAFTAR SINGKATAN

ERS	= eritromisin stearat
BAF	= bahan aktif farmasi
BCS	= <i>biopharmaceutical classification system</i>
X-RD	= <i>X-Ray Diffraction</i>
FTIR	= <i>fourier transform infrared spectroscopy</i>
IR	= <i>infrared</i>
SEM	= <i>scanning electron microscopy</i>
rpm	= <i>rotation per minute</i>
UV-Vis	= <i>ultraviolet visible</i>
COA	= <i>certificate of analysis</i>
HCl	= asam klorida
SIF	= <i>simulated intestinal fluid</i>
SGF	= <i>simulated gastrid fluid</i>
λ_{maks}	= panjang gelombang maksimum
NaCl	= natrium klorida
NaOH	= natrium hidroksida
NaHCO ₃	= natrium bikarbonat

**FORMULATION OF SOLID ERITROMICIN STEARAT DISTANCE IN
CHITOSAN IN VARIATION OF NATRIUM ALGINATE
CONCENTRATION WITH DRYING-HEATING-COOLING
TECHNIQUES**

**MUHAMMAD SHOLEH
08061381520034**

Abstract

Research has been on the formulation of erythromycin stearate solid dispersions in chitosan at various variations of sodium alginate concentration by drying-heating-cooling technique. Erythromycin stearate is formulated with chitosan and sodium alginate as its polymer. Erythromycin stearate preparation into solid dispersion forms using chitosan and sodium alginate polymers with drying-heating-cooling technique aims to increase the solubility of steart erythromycin. Solid dispersion component consisting of erythromycin steaart and chitosan by using variations in the concentration of sodium alginate and temperatures of 60°C and 40°C. This is evidenced by testing the physical solubility and pH of the formula, decreasing the peak of the crystal in the best formula can be seen in the XRD results indicate the change in the shape of particles from crystals to amorphous in solid dispersion preparations. Percent value test was also conducted to see differences in the weight of the preparation before and after it was dispersed. The results of FTIR research showed that no chemical interactions occurred, so that erythromycin stearate could be formulated into a solid dispersion preparation containing erythromysis stearate with chitosan and sodium alginate polymers. The results of SEM studies show that there is a change in the initial form of erythromysis stearate from rood to ball-like after dispersion.

Keywords: : eritromisin stearat, XRD, FTIR, SEM, solid dispersions

**FORMULASI DISPERSI PADAT ERITROMISIN STEARAT DALAM
KITOSAN PADA BERBAGAI VARIASI KONSENTRASI NATRIUM
ALGINAT DENGAN TEKNIK *DRYING-HEATING-COOLING***

**MUHAMMAD SHOLEH
08061381520034**

Abstract

Telah dilakukan penelitian mengenai formulasi dispersi padat eritromisin stearat dalam kitosan pada berbagai variasi konsentrasi natrium alginat dengan teknik *drying-heating-cooling*. Eritromisin stearat diformulasi dengan kitosan dan natrium alginat sebagai polimernya. Preparasi eritromisin stearat menjadi bentuk sediaan dispersi padat menggunakan polimer kitosan dan natrium alginat dengan teknik *drying-heating-cooling* bertujuan untuk meningkatkan kelarutan eritromisin stearat. Komponen dispersi padat yang terdiri dari eritromisin stearat dan kitosan dengan menggunakan variasi konsentrasi natrium alginat serta suhu 60°C dan 40°C. Formula terbaik yang didapatkan memiliki kelarutan yang lebih baik jika dibandingkan dengan eritromisin stearat murni, hal ini dibuktikan dengan pengujian kelarutan secara fisik dan pH terhadap formula. menurunnya puncak kristal pada formula terbaik dapat terlihat pada hasil XRD menunjukkan terjadinya perubahan bentuk partikel dari Kristal menjadi amorf pada sediaan dispersi padat. Uji percent value juga dilakukan untuk melihat perbedaan bobot sediaan sebelum dan sesudah di dispersikan. Hasil studi FTIR menunjukkan tidak terdapat interaksi kimia yang terjadi, sehingga eritromisin stearat dapat diformulasi menjadi sediaan dispersi padat yang mengandung eritromisin stearat dengan polimer kitosan dan natrium alginat. Hasil studi SEM menunjukkan terjadinya perubahan bentuk awal eritromisin stearat dari berbentuk *rod* menjadi menyerupai bola setelah di dispersikan.

Kata Kunci: eritromisin stearat, XRD, FTIR, SEM, dispersi padat

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Secara umum penggunaan obat dilakukan dengan dua macam cara yaitu: *medicamentum ad usum internum* (pemakaian dalam) melalui oral dan *medicamentum ad usum eksternum* (pemakaian luar) melalui implantasi, injeksi, membran mukosa, rektal, vagina, dan nasal. Pemakaian oral lebih disukai karena murah, aman, mudah dikonsumsi, formulasi, dan terkait dengan proses produksi (Syamsuni, 2006). Obat oral dapat berupa sirup, serbuk, tablet, dan kapsul. Dimana keuntungan tablet dan kapsul yaitu: dapat berisi lebih dari satu macam obat baik inert atau tidak, dosis dapat disesuaikan, waktu *drug release* lebih terkontrol, rasa dan bau obat dapat dihilangkan (Syamsuni, 2006).

Penggunaan obat menjadi kebutuhan mutlak dalam kehidupan manusia, sebagai contoh tablet antibiotik. Kebutuhan obat Indonesia meningkat pertahun sebesar 12-13%, sebagian besar telah dipenuhi perusahaan farmasi dalam negeri meskipun 90% bahan bakunya diimpor (Kementerian Kesehatan RI, 2013). Karakteristik tablet dipengaruhi oleh dua faktor yaitu formulasi dan proses pengempaan tablet. Pembuatan antibiotik eritromisin stearat (ERS) melibatkan energi termal dan mekanik yang berpotensi menyebabkan interaksi fisik antar komponen dalam formulasi (Hosaka, *et al.* 2005). Interaksi dapat terjadi selama pengempaan sehingga terjadi permasalahan kelarutan (Sweetman, 2009).

ERS termasuk ke dalam *biopharmaceutics classification system* (BCS) kelas III yang memiliki kelarutan baik dan permeabilitas rendah sehingga mempengaruhi kemampuan obat terabsorpsi dalam tubuh. Upaya meningkatkan

kelarutannya dapat dilakukan dengan sistem dispersi padat, hal ini terbukti dengan berbagai teknik yang ada diantaranya lebur panas, pelarut dan gabungan keduanya. Metode ini memiliki mekanisme dimana obat yang memiliki kelarutan buruk dalam pelarut air, kemudian dilarutkan dalam pembawa dengan kelarutan baik dalam pelarut air dengan tujuan memperbaiki bioavailabilitas oral obat dan menurunkan dosis penggunaan obat (Leuner *and* Dressman, 2000). ERS berguna untuk infeksi pneumonia pada anak-anak dan orang dewasa Prevalensi pneumonia di Jawa Timur sebesar 27,08% (84.392 orang) (Febiana, 2012)

ERS berbentuk kristal, sehingga setelah dibuat tablet kelarutannya menurun yang disebabkan adanya pengempaan yang mengakibatkan deformasi ERS menjadi memadat membuat tablet sulit hancur, selanjtnya laju disolusi pun akan menurun. Sifat-sifat fisika kristal BAF dan tekanan kompresi merupakan parameter yang dapat mempengaruhi stabilitas, *procesability* dan bioavailabilitas (setyawan dkk.,2016). Setelah ini pembuatan sediaan oral ERS lebih baik dengan bentuk kapsul untuk menghindari terjadinya pengempaan yang mengakibatkan ERS sulit melarut.

Teknik *drying-heating-cooling* dipilih guna memperoleh teknik baru namn juga memperhatikan titik leleh tinggi BAF, hal ini dikarena selama pembuatan menggunakan panas baik pencampuran maupun *drying*. Panas digunakan untuk mengurangi atau menghilangkan pelarut selama proses pengeringan. *Cooling* berguna agar BAF yang terkandung tidak rusak dan mempercepat pengeringan.

Berdasarkan uraian diatas pada penelitian ini akan dilakukan pembuatan dispersi padat ERS. Metode yang digunakan untuk mengkarakterisasi adanya polimorfisme diantaranya menggunakan metode kristalografi *x-ray diffraction*

(XRD), spektroskopi IR dan untuk lebih memperkuat hasil analisa menggunakan *scanning electron microscopy* (SEM) (Gozali dkk., 2014).

1.2 Rumusan Masalah

Adapun yang melatar belakangi penelitian ini yakni :

1. Berapa konsentrasi optimal natrium alginat yang mampu menghasilkan formula dispersi padat eritromisin stearat dengan kelarutan terbaik?
2. Berapa temperatur optimal yang mampu menghasilkan formula dispersi padat eritromisin stearat terbaik, dengan evaluasi meliputi difraksi sinar-x (XRD), *fourier transform infrared* (FTIR), dan *scanning electron microscope* (SEM).
3. Bagaimana kelarutan eritromisin setelah menjadi dispersi padat eritromisin stearat?

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan penelitian ini bertujuan untuk :

1. Menentukan konsentrasi terbaik natrium alginat yang mampu meningkatkan kelarutan eritromisin stearat.
2. Temperatur maksimum dari formula yang mampu meningkatkan kelarutan eritromisin stearat.
3. Mengetahui kelarutan eritromisin setelah dilakukan sistem dispersi padat.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan menjadi rujukan dalam pembuatan dispersi padat eritromisin stearat serta sebagai pembanding untuk mengembangkan bentuk sediaan yang mampu meningkatkan kelarutan dan permeabilitas eritromisin stearat.

DAFTAR PUSTAKA

- Alatas, F., Sundani, N.S., Lucy, S. & Ismunandar. 2014, Kelarutan dan stabilitas kimia kompleks didanosin dengan nikotinamid atau l-arginin, *Jurnal Sains Materi Indonesia*, **15**: 94-102.
- Anggaraeni, N. D., 2008, Analisa SEM (Scanning Electron Microscopy) dalam Pemantauan Proses Oksidasi Magnetite menjadi Hematite, Seminar Nasional-VII Rekayasa and Aplikasi Teknik Mesin di Industri, Bandung, p. 50-56.
- Agustinawati, D. 2014, Analisa XRD dan SEM pada lapisan tipis TiC setelah uji oksidasi, *Jurnal Teknik Pomits*, **3(2)**: 2337–3539.
- Annusavice, K.J. 2003, *Philips science of dental materials*, 11th edition, WB Saunders Company, Philadelphia, USA.
- Ariswan. 2013, ‘Struktur kristal, morfologi permukaan dan sifat optik bahan Cd Se hasil preparasi dengan teknik close spaced vapor transport (CSVT) untuk aplikasi sel surya’, *Skripsi*, Universitas Negeri Yogyakarta, Yogyakarta, Indonesia.
- Ayalon, A. 2005, Polymorphic form of atorvastatin calcium, European Patent Application, Patent No. EP 1 535 613 A 2.
- Beg, S., Jena, S.S., Patra, C.N., Rizwan, M., Swain, S., Sruti, J., *et al.* 2012, Development of solid self-nanoemulsifying granules (ssneps) of ondansetron hydrochloride with enhanced bioavailability potential, *Colloid and Surfaces B: Biointerfaces*, **101**:414–423.
- Butler, B.L., Vergano, P.J., Testin, R.F., Bunn, J.M. & Wiles, J.L. 1996, Mechanical and barrier properties of edible chitosan films as affected by composition and storage, *J. Food Sci*, **61(5)**:953–955.
- Braga, D. & Bernstein, J. 2007, dalam Dario B, Grepioni F (eds) Crystal polymorphism: challenges at crossroads of science and technology. Wiley, Weinheim, p 293–314.
- Chiou, W.L. & Riegelman, S. 1971, Pharmaceutical application of solid dispersion system, *journal of pharmaceutical science*. **60(9)**: 81-94.
- Ima, D.A & Husni, P. 2017. Teknik meningkatkan kelarutan obat, Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia.

- DEPKES RI. 2013, Riset kesehatan dasar (riskesda 2013): badan penelitian dan pengembangan kesehatan kementerian kesehatan RI tahun 2013, JakartaEvaani, D., Yanrita & Cahyaningrum, S.E. 2012, Sintesis dan pemanfaatan kitosan-alginat sebagai membrane ultrafiltrasi ion k^+ . *UNESA Journal of Chemistry*, **1(2)**.
- Erizal, Z., Sumirtapura, Y., Soewandhi, S., Halim, A., Uekusa, H. & Fujii, K. 2010, Cocrystalline phase transformation of binary mixture of trimethoprim and sulfamethoxazole by slurry technique. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, **3(26)**.
- Febiana, T. 2012, 'Kajian rasionalitas penggunaan antibiotik di bangsal anak rsup dr. kariadi semarang periode agustus-desember 2011', *Skripsi*, S.Ked, Program Pendidikan Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia.
- Fehragucci, H. 2012, 'Pengaruh penambahan plasticizer dan kitosan terhadap karakter edible film ca-alginat', *Skripsi*, FMIPA, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia.
- Giri, T.K., Badwaik, H., Alexander, A. & Tripathi, D.K. 2010, Solubility enhancement of ibuprofen in the presence of hydrophilic polymer and surfactan, *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology*, **1(2)**: 793-800.
- Goldstein, J. & al, e., 2007, Scanning electron microscopy and x-ray microanalysis, *Springer*, New York, 1-2.
- Gozali, D., Putra, A.F.C. & Sopyan, I. 2014, Pengaruh modifikasi kristal kalium atorvastatin terhadap laju disolusi, *Bionatura Jurnal Ilmu-ilmu Hayati dan Fisik*, **16(2)**:83-88.
- Gyliene, O., Razmute, I., Tarozaitė, R. & Nivinskiene, O. 2003, Chemical composition and sorption properties of chitosan produced from fly larva shells, *Journal Chemical*, **14**: 121 - 127.
- Harry, G. 2009, *Pharmaceutical polymorphism in solids*, 2nd edition, edited by Center for Pharmaceutical Physics Milford, New Jersey:USA Informa Healthcare USA, Inc. 52, Vanderbilt Avenue, New York.
- Hosaka, S., Sato, M., Ozawa, Y., Hamada, C., Takahashi, Y. & Kitamori, N. 2005, Effect of compression on interaction between 1,4-dihydropyridine compounds and lactose monohydrate, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **53(5)**:503-507.

- IMS. 2014, IMS Health Institute for Informatics. Top therapeutic classes by prescriptions. In: The use of medicines in the United States: review of 2010, www.imshealth.com/imshealth/Global/Content/IMS%20Institute/Documents/IHII_UseOfMed_report%20.pdf , 12 Februari 2014
- Janssens ,Sandrien and Mooter ,G.V.d, 2009, physical chemistry of solid dispersions, Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Belgium 61: 1571–1586.
- Janathan. 2007. Karakteristik Fisikokimia Tepung Bekatul Serta Optimasi Formula dan Pendugaan Umur Simpan Minuman Campuran Susu Skim dan Tepung Bekatul. IPB Press. Bogor.
- Kaban, 2006. Pembuatan Membran Kompleks Polielektrolit Alginat Kitosan. Medan: Jurnal Sains Kimia, Vol. **10**, No. 1, hal. 10-16.
- Kar, Ashutosh. 2014. Farmakognosi dan Farmakobioteknologi. Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Karki, S., T. Friscic, L. Fabian, P. R. Laity, G. M. Day, and W. Jones, 2009, Improving Mechanical Properties of Crystalline Solids by Cocrystal Formation: New Compressible Forms of Paracetamol, *J. Adv. Material*, **21**, 3905-3909.
- Katzung, Bertram G, & . 2014. Farmakologi Dasar dan Klinik. Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Khan, T.A., Peh, K.K. & Chang, H.S. 2002, Reporting degree of deacetylation values of chitosan: the influence of analytical methods, *J Pharm Sci*, **5(3)**: 205 - 212.
- Kim, K. 2014, *Chitin and chitosan derivatives*, CRC Press, New York, USA.
- Leuner, C., dan Dressman, J. (2000). Improving Drug Solubility For Oral Delivery Using Solid Dispersion. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **40(7)**: 47-60.
- Mardiyanto. 2015, Preparation and characterization of submicro particles of PLGA incorporation rifampisin using emulsion solvent diffusion method, *Proceed International Conference ICB Pharma 2nd*, **1**: 13 - 16.
- McMurry, J. 2007, *Organic chemistry*, 7th edition, Thomson Learning Inc, New York, USA..
- Mirza, S., I. Miroshnyk , J. Heinamaki, and J. Yliruusi, 2009, Co Crystal: An Emerging Approach for Enhancing Properties of Pharmaceutical Solids,

Dosis, **24**, 90-96.

MIMS, 2014, Macrolides Eye Anti-Infectives & Antiseptics Acne Treatment Preparations, <http://www.mims.com/INDONESIA/Home/GatewaySubscription/?generic=erythro mycin>, 12 Februari 2014.

Moradhaseli, S., Abbas, Z.M., Ali, S., Nasser, M.D., Saman, S. & Mehrasa, R.B. 2013, Preparation and characterization of sodium alginate nanoparticle containing ICD-85 (venom derived peptides), *International journal of innovation and applied studies*, **4**: 534 - 542.

Mulder, M. 1996, *Basic principles of membrane technology*, 2th edition, Kluwer Academic Publishers, London, UK.

Nongnuj, M. 2004. Structure Determination of Diclofenac in A Diclofenac-Containing Chitosan Matrix Using Conventional X-ray Powder Diffraction Data. *J. Appl. Cryst.* **37**, P. 284-288. Qiao, N., M. Li, W. Schlindwein, N. Malek, A. Davies, and G. Trappitt, 2011, Pharmaceutical Cocrystals: An Overview, *Int. J. of Pharmaceutics*, 419(1-2), 1-11.

Pachauu, L., Malsawmtluangi, Nath, N.K., Ramdinsangi, H., Vanlalfakawma, D.C. & Tripathi, S.K. 2013, Physicochemical and functional characterization of microcrystalline cellulose from bamboo (*Dendrocalamus longispatus*), *PharmTech*, **5(4)**:1561–1571.

Pinilih, P.P. 2014, Optimasi kombinasi matriks natrium alginat dan *hydroxypropyl methylcellulose* untuk tablet lepas lambat kaptopril dengan system mucoadhesive, *Jurnal Pangan Indonesia*, **21**: 1 - 14.

Pingkan C, Heedy Tjirosantoso, Paulina V.Y. Yamlean. 2014. Evaluasi Kerasionalan Penggunaan Antibiotik Pada Pengobatan Pneumonia Anak Di Instalasi Rawat Inap RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado Periode Januari-Desember 2013. *PHARMACON* Vol. **3** No 3.

Pointcross, Inc. 2009. Crystal Properties and Polymorphism. Available online at: <http://www1.pointcross.com/source/ddg/steps/preclinical/preformulation/Crystal/index.html> [agustus 10, 2018].

Purwanto ,C,C., Ishartani , D ,& Rahadian, D, 2013, Kajian sifat fisika dan kimia tepung labu kuning (cucurbita maxima) dengan perlakuan blanching dan perendaman natrium metabisulfit (Na₂S₂O₅), *Jurnal Teknosains Pangan* Vol **2** No, Universitas Sebelas Maret, Surakarta.

Rakhmaningtyas, A.W. 2012, ‘preparasi dan karakterisasi nanopartikel sambung

silang kitosan-natrium tripolifosfat dalam sediaan film bukal verapamil hidroklorida', *Skripsi*, Ekstensi Farmasi, MIPA, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.

- Reiza, Z. 2010, 'Perbandingan penggunaan metode granulasi basah dan granulasi kering terhadap stabilitas zat aktif tablet parasetamol', *Skripsi*, S.Farm, Farmasi, Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta, Indonesia.
- Rina Wahyuni, Salman Umar, Zulfareda Putri.2016. studi sistem dispersi padat ibuprofen-manitol dengan metode pelarutan. *Jurnal Farmasi Higea*, **Vol. 8**, No. 1.
- Sahoo, S., Chakraborti, C K., Misshra, S. C., Nanda, U. N., Naik. S. (2011) FTIR and XRD Investigation of some Fluoroquinolones. *Int J Pharm Sci*. 15(1): 165-170.
- Sari,Y.Novita., Syofyan, Yella Matagi. 2015. Karakterisasi kompleks inklusi ketokenazol- β -siklodekstrin menggunakan metode *co-gridinding* berdasarkan variasi mol. *Jurnal Farmasi Higea*, **Vol. 7**, No. 2.
- Sakaguchi, R.L. & Powers, J.M. 2012, *Craig's restorative dental materials*, 13th edition, Mosby Elsevier, New Jersey, USA.
- Sekiguchi K, & Obi N, 1961, Studies on absorption of eutectic mixture I. A comparison of the behaviour of eutectic mixture of sulfathiazole and that of ordinary sulfathiazole in man. *Chem Pharm Bull*; 9: 866–872.
- Setyawan D., Yeyet C. Sumirtapura, Sundhani Nurono S, 2011, Effect of Compression Force on Crystal Properties of Erythromycin Stearate, *Proceeding International Conference of Medicinal Chemistry*, Bandung Indonesia
- Setyawan, D., Isadiartuti, D., Betari, S. D., & Paramita, D. P. (2016). Physical Characterization of Ibuprofen-Stearic Acid Binary Mixture Due to Compression Force. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 27(1), 28-34.
- Shargel, L., Pong, S.W., Yu, A., 2005, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, Edisi 5, 432-436, The McGraw-Hill, Singapore.
- Sharma D, Soni M, Kumar S, and GD Gupta. 2009. Solubility enhancement—eminent role in poorly soluble drugs. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2(2) : 220–224.
- Siregar, Mukhlis. 2009. Pengaruh Berat Molekul Kitosan Nanopartikel Untuk Menurunkan Kadar Logam Besi (Fe) Dan Zat Warna Pada Limbah

- Industri Tekstil Jeans. Tesis. Medan: Universitas Sumatera Utara.
- Siregar,C., dkk, 1995, Formulasi Sediaan Tablet dari 21 Macam Zat Aktif yang Digunakan sebagai Obat Esensial Nasional, Laporan Penelitian Hibah Bersaing III/1, Institut Teknologi Bandung
- Sigma-Aldrich. 2016, *Chitosan catalog product*, diakses tanggal 13 agustus 2018, <<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/448877?lang=en®ion=ID>>.
- Smallman, R., & Bishop, R. 1999, *Modern physics metallurgy and materials engineering*, Butterworth-Heinemann, Oxford, England.
- Soares, J. P., Santos, J. E., Chierice, G. O. and Cavalheiro, E. T. G. 2004. Thermal behavior of alginic acid and its natrium salt. *Ecl*, Sao Paulo, 29(2): 57-63.
- Subaryono. 2010, Modifikasi alginate dan pemanfaatan produknya, *Squalen*, **5(1)**: 1-7.
- Suptijah, P., Salamah, E., Sumaryanto, H., Purwaningsih, S., Santosa, J. 1992. Pengaruh berbagai metode isolasi kitin dari kulit udang terhadap kadar dan mutunya. Bogor : Laporan penelitian Faperikan. IPB.
- Sugihartono.2012. Analisis Faktor Risiko Kejadian Pneumonia Pada Balita Di Wilayah Kerja Puskesmas Sidorejo Kota Pagar Alam.Jurnal Kesehatan Lingkungan Indonesia Vol. **11** No. 1.
- Sumardjo, D., 2008, Pengantar Kimia Buku Panduan Kuliah Mahasiswa Kedokteran and Program Starat I Fakultas Bioeksakta, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, p.26.
- Suryanarayana C., Norton M.G.2000.*X-Ray Diffraction*. Plenum Press: New York.
- Sutriyo, Rosmaladewi, Febrian Hevike Filosane. 2005, pengaruh polivinil pirolidon terhadap laju disolusi furosemid dalam sistem dispersi padat. ISSN:1693-9883. Majalah Ilmu Kefarmasian. **Vol. II**, No.1.
- Sweetman, S.C. 2009, *Martindale: the complete drug reference*, 16th edition, Pharmaceutical Press, London, UK.
- Syamsuni, 2006, Farmasetika Dasar dan Hitungan Farmasi, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, p.34, 49,71.

- Thwala, L.N. 2010, 'Preparation and characterization of chitosan-alginate nanoparticle as a drug delivery system for lipophilic compounds', *Disertasi*, Departement of Pharmacy, Faculty of Science, University of Johannesburg, Johannesburg, South Africa.
- Takeuchi, Y. 2008. Padatan Kristalin dan Amorf. Tersedia di: http://www.chem-is-try.org/materi_kimia/kimia_dasar/padatan1/padatankristalin-dan-amorf/ [13 agustus 2018].
- Taimiyah, A.F., 2017. 'Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel Kitosan Natrium Alginat Pembawa Vitamin D dengan Metode Gelasi Ionik Menggunakan *Cross Linker* CaCl₂', *Skripsi*, Jurusan Farmasi, MIPA, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- Zhang, G. G. Z., Law, D., Schmitt, E. A., & Qiu, Y. (2004). Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56, 371-390.