

**FORMULASI DISPERSI PADAT AZITROMISIN DENGAN
POLYETILEN GLIKOL (PEG) 6000 DAN ASAM STEARAT
MENGUNAKAN TEKNIK *CO-GRINDING***

SKRIPSI

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



Oleh:

NAWFAL HADY PRASETYO

08061281924069

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

2023

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : Formulasi Dispersi Padat Azitromisin Dengan Polyetilen Glikol (PEG) 6000 dan Asam Stearat Menggunakan Teknik *Co-Grinding*

Nama Mahasiswa : Nawfal Hady Prasetyo

Nim : 08061281924069

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 13 April 2023 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 1 Mei 2023

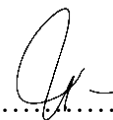
Pembimbing :

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

()

Pembahas :

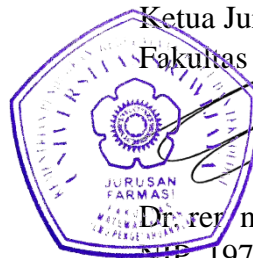
1. Dr. Nirwan Syarif,M.Si.
NIP. 197010011999031003
2. Dr. Shaum Shiyon, M.Sc., Apt.
NIP. 198605282012121005


()

()

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI




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

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : Formulasi Dispersi Padat Azitromisin Dengan Polyetilen Glikol (PEG) 6000 dan Asam Stearat Menggunakan Teknik *Co-Grinding*

Nama Mahasiswa : Nawfal Hady Prasetyo

Nim : 08061281924069

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 17 Mei 2023 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan masukan panitia siding skripsi.

Inderalaya, 17 Mei 2023

Ketua:

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

(.....)

Anggota :

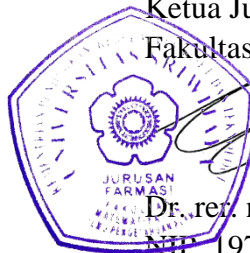
1. Dr. Shaum Shiyon, M.Sc., Apt.
NIP. 198605282012121005

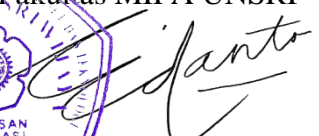
(.....)

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

(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI




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

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Nawfal Hady Prasetyo

NIM : 08061281924069

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, 21 Mei 2023

Penulis,



Nawfal Hady Prasetyo
NIM. 08061281924069

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

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

Nama : Nawfal Hady Prasetyo

NIM : 08061281924069

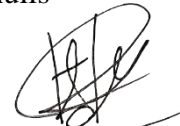
Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi

Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif” (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul “Formulasi Dispersi Padat Azitromisin Dengan Polyeten Glikol (PEG) 6000 dan Asam Stearat Menggunakan Teknik *Co-Grinding*” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/memformat, 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, 21 Mei 2023
Penulis



Nawfal Hady Prasetyo
NIM. 08061281924069

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)

-Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah ﷻ, Nabi Muhammad ﷺ, bapak, ibu, adik, serta keluarga besar, pembimbing tersayang, dosen, almamater, sahabat serta teman seperjuangan di Farmasi Unsri 2019 dan orang disekeliling saya yang selalu berusaha memberikan semua yang terbaik untuk saya dan selalu menemani dalam kondisi apapun-

لَا يُكَلِّفُ اللَّهُ نَفْسًا إِلَّا وُسْعَهَا

*“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya”
(QS. Al-Baqarah: 286)*

فَإِنَّ مَعَ الْعُسْرِ يُسْرًا إِنَّ مَعَ الْعُسْرِ يُسْرًا

*“Maka sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan,
Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan”
(QS. Al-Insyirah: 5-6)*

حَسْبُنَا اللَّهُ وَنِعْمَ الْوَكِيلُ نِعْمَ الْمَوْلَى وَنِعْمَ النَّصِيرُ

*“Cukuplah Allah menjadi Penolong kami dan Allah adalah sebaik-baik Pelindung”
(QS. Al Imron: 173)*

Motto:

“Tidak ada hal yang sia-sia dalam belajar karena ilmu akan bermanfaat pada waktunya”

“Take the risk or lose the chance”

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah Subhanahu wa Ta'ala. Tuhan Semesta Alam yang telah melimpahkan rahmat, berkat, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Formulasi Dispersi Padat Azitromisin Dengan Polyetilen Glikol (PEG) 6000 dan Asam Stearat Menggunakan Teknik *Co-Grinding*”. Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Peneliti menyadari dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini tentu tidak lepas dari bantuan, bimbingan, serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh sebab itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Allah Subhanahu wa Ta'ala, berkat ridho, izin, dan kehendak-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dan mendapatkan ilmu yang berharga, serta Baginda Nabi Muhammad Shalallaahu 'Alayhi Wasallam yang memberikan suri tauladan untuk umatnya.
2. Kedua orang tua penulis, Bapak Agung Supriyatno dan Ibu Noviyanti yang sangat penulis cintai dan selalu tanpa henti memberikan doa, nasihat, motivasi, cinta, kasih sayang, semangat, serta perhatian moril dan materil yang luar biasa kepada penulis yang tiada henti, sehingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dan skripsi ini dengan lancar.
3. Kepada adikku (Nawwar Rifqi Septyo, Nakhwan Satria Adji, dan Nanda Mutiara), Nenekku (Zarianum) yang selalu mendoakan, memberikan semangat dan menghibur penulis. Terimakasih atas dukungan dan harapan sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap masa perkuliahan dan skripsi dengan baik dan lancar.
4. Bapak Prof. Dr. Ir. H. Anis Saggaf, MSCE., selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Hermansyah, S.Si., M.Si., PhD., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Bapak Dr. rer. nat. apt.

Mardiyanto, M.Si., selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini berjalan dengan lancar.

5. Bapak Dr. rer. nat. apt. Mardiyanto, M.Si., selaku Dosen Pembimbing yang telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, mendoakan dan memberikan semangat serta motivasi kepada penulis dalam menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini.
6. Ibu apt. Vitri Agustiarini, M.Farm. selaku Dosen Pembimbing Akademik atas semua dukungan dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi selesai.
7. Bapak Dr. apt. Shaum Shiyan, M.Sc.dan Bapak Dr. Nirwan Syarif, M.Si., selaku Dosen Pembahas yang telah meluangkan waktu dan memberikan saran kepada penulis.
8. Kepada semua dosen-dosen Jurusan Farmasi, Bapak Dr. rer. nat. apt. Mardiyanto, M.Si.; Ibu apt. Herlina, M.Kes.; Ibu Dr. apt. Hj. Budi Untari, M.Si.; Ibu apt. Fitriya, M.Si.; Bapak Dr. apt. Shaum Shiyan, M.Sc.; Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si.; Ibu apt. Dina Permata Wijaya, M.Si.; Bapak apt. Adik Ahmadi, S.Farm., M.Si.; Ibu apt. Vitri Agustiarini, M.Farm.; Ibu apt. Elsa Fitria Apriani, M.Farm.; Ibu apt. Indah Solihah, M.Sc.; Ibu apt. Viva Starlista, M.Pharm.Sci.; Ibu apt. Annisa Amriani, S. M.Farm.; dan Ibu apt. Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin. yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan dalam studi selama perkuliahan.
9. Seluruh staf (Kak Ria dan Kak Erwin) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Erwin, Kak Fit, Kak Isti, dan Kak Fitri) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan sehingga penulis bisa menyelesaikan studi tanpa hambatan.
10. Partner di akhir masa skripsi ku Amelia Wibowo Rencong dan Diko Fahri, terima kasih telah hadir dan selalu kebersamai disaat tersulit di masa skripsi ini, yang selalu kebersamai disaat ada rintangan, yang selalu memberikan motivasi untuk selalu mengejar progress di masa-masa akhir ini, yang selalu membantu penulis selama masa penelitian.

11. Sahabat Jantan 19 Fadhil Abdillah, Fariz Al-Farazi, Nauval Dzaki, M. Zulfadli, Broery Randika, Jerry Firmansyah, Arif Maulana, Agrian Rafif, Adhani Vansurna, Adam Rizqi, Diko F., dan Rafi Hasan, yang menjadi saksi lika-liku perkuliahanku di farmasi, bahkan sejak PK2, terima kasih telah menjadi sahabat yang selalu ada untuk menghibur dan menemani penulis disaat suka maupun duka, terimakasih selalu menemani penulis dan mau berbagi keluh kesah baik selama masa perkuliahan maupun selama masa pengerjaan tugas akhir.
12. Sahabat seperjuanganku BPH Kabinet Harmoni HKMF yang telah berjuang bersama dalam pengembangan diri penulis selama masa organisasi. Terimakasih telah bersabar dan selalu memberikan dukungan kepada penulis dalam setiap masa-masa sulit, terimakasih telah memberikan sebuah kenangan yang tidak terlupakan dalam masa perkuliahan, terimakasih atas kebersamaan dan pengalaman yang telah terlewati.
13. Temanku dari Kastrad HKMF UNSRI yang tiada henti memberikan dukungan dan doanya selama masa penelitian penulis, yang selalu memberikan kebersamaan dan tempat berbagi cerita.
14. Seluruh keluarga HKMF UNSRI yang telah menjadi tempat pengembangan karakter penulis sehingga kuat dan mampu bertahan hingga saat ini.
15. Kakak asuhku Ridha Safira Agoes yang telah membantu penulis di masa perkuliahan, memberikan saran dan masukkannya, serta memberikan semangat kepada penulis.
16. Adik asuhku Atina Rahmah dan Ghina Mutiara Chantika yang telah membantu penulis dalam masa penelitian, yang telah memberikan doa dan dukungannya kepada penulis.
17. Fima Amalia Ashfa yang telah memberikan dukungan dan doa kepada penulis. Terimakasih selalu ada di setiap suka maupun duka. Selalu memberikan semangat dan motivasi kepada penulis sehingga dapat melewati masa-masa sulit penulis.
18. Sahabatku dari Keluarga Cemara (Febrisha Amanda, Olivia Annisa, Nauval Dzaki, dan Naisa Cornelia) yang selalu mendoakan dan mendukung penulis,

yang telah mau mendengarkan setiap keluh kesah penulis, dan menemani penulis selama masa penelitian.

19. Temanku Nadiya Shelanda Putri, Kintan Fariza, dan Diga Nadila yang selalu memberikan dukungannya selama penelitian penulis. Terimakasih selalu berbagi cerita dan menghibur penulis agar kuat dalam masa penyelesaian tugas akhirnya.
20. Keluarga besarku yang selalu mendoakan serta memberi dukungan dan semangat kepada penulis.
21. Teman-teman seperjuangan Farmasi angkatan 2019 terutama Farmasi A terima kasih atas kebersamaan dan pengalaman yang telah dilewati selama kurang lebih 4 tahun ini.
22. Kakak-kakak Farmasi 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017 dan 2018 yang telah memberikan arahan serta dukungannya selama perkuliahan dan penelitian. Adik-adik 2020, 2021 dan 2022 yang telah membantu dan mendoakan penulis.
23. Diriku sendiri, yang telah mampu bertahan sampai saat ini, yang telah berjuang melawan rasa malas dan berkerja keras untuk menyelesaikan skripsi ini, terima kasih untuk diriku sendiri yang tidak pernah menyerah dan berhenti berjuang.

Semoga Allah Subhanahu wa Ta'ala. memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan kepada penulis dan semoga doa baik yang telah diberikan dapat menjadi penolong untuk diri kalian sendiri.

Inderalaya, 21 Mei 2023
Penulis



Nawfal Hady Prasetyo
NIM. 08061281924069

**FORMULATION OF SOLID DISPERSION AZITHROMYCIN WITH
POLYETHYLENE GLYCOL (PEG) 6000 AND STEARIC ACID USING
CO – GRINDING TECHNIQUE**

NAWFAL HADY PRASETYO

08061281924069

ABSTRACT

Azithromycin has properties as a macrolide-derived antibiotic, but has low solubility in water. So that it is grouped into the biopharmaceutical classification system (BCS) class II. Various methods have been carried out to increase the dissolution rate, one of which is by solid dispersion. Solid dispersions are mixtures consisting of one or more active substances in an inert carrier. PEG 6000 has the advantage of increasing drug solubility and increasing the glass transition temperature. Stearic acid can increase the effectiveness of PEG 6000. The purpose of this study was to determine the effect of making solid dispersions with PEG 6000 polymer and stearic acid on increasing the dissolution rate of azithromycin. The method of making solid dispersions uses the co-grinding method, where this method has the advantage of being environmentally friendly and does not cause aggregates. Solid dispersion of azithromycin was made into four formulations by varying the amount of PEG 6000. Tests carried out on solid dispersion samples of azithromycin were XRD, FTIR, SEM, solubility tests, and dissolution tests. Test results on azithromycin solid dispersions showed that there was an effect of the amount of PEG 6000 on decreasing the intensity of azithromycin crystals. and increased dissolution rate of azithromycin solid dispersion. It was concluded that azithromycin solid dispersion prepared by co-grinding could increase the dissolution rate and improve azithromycin solubility, the amount of PEG 6000 could affect the decrease in azithromycin crystal intensity by increasing the glass transition temperature in the solid dispersion.

Kata Kunci: Azithromycin, PEG 6000, Co-Grinding, Solid Dispersion, Solubility, Dissolution Rate, FTIR, XRD.

**FORMULASI DISPERSI PADAT AZITROMISIN DENGAN
POLYETILEN GLIKOL (PEG) 6000 DAN ASAM STEARAT
MENGUNAKAN TEKNIK *CO - GRINDING***

NAWFAL HADY PRASETYO

08061281924069

ABSTRAK

Azitromisin mempunyai sifat sebagai antibiotik turunan makrolida, namun memiliki kelarutan yang rendah dalam air. Sehingga dikelompokkan kedalam sistem klasifikasi biofarmasetika (BCS) kelas II. Berbagai cara telah dilakukan untuk meningkatkan laju disolusi, salah satunya dengan dispersi padat. Dispersi padat adalah campuran yang terdiri dari satu atau lebih zat aktif dalam pembawa yang bersifat *inert*. PEG 6000 memiliki keuntungan berupa dapat meningkatkan kelarutan obat, dan meningkatkan suhu transisi gelas. Asam stearat dapat meningkatkan efektivitas dari PEG 6000. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pembuatan dispersi padat dengan polimer PEG 6000 dan asam stearat terhadap peningkatan laju disolusi azitromisin. Metode pembuatan dispersi padat menggunakan metode *co-grinding*, dimana metode ini memiliki keuntungan berupa ramah lingkungan dan tidak menimbulkan agregat. Dispersi padat azitromisin dibuat kedalam empat formulasi dengan dilakukan variasi jumlah PEG 6000. Pengujian yang dilakukan terhadap sampel dispersi padat azitromisin adalah uji XRD, FTIR, SEM, uji kelarutan, dan uji disolusi. Hasil pengujian terhadap dispersi padat azitromisin menunjukkan adanya pengaruh jumlah PEG 6000 terhadap penurunan intensitas kristal azitromisin, tidak adanya interaksi kimia antara azitromisin dengan zat pembawa, perbedaan morfologi partikel azitromisin murni dengan dispersi padat, kelarutan dispersi padat dalam medium SIF, dan peningkatan laju disolusi dispersi padat azitromisin. Disimpulkan bahwa dispersi padat azitromisin yang dipreparasi dengan *co-grinding* dapat meningkatkan laju disolusi dan memperbaiki kelarutan azitromisin, jumlah PEG 6000 dapat mempengaruhi penurunan intensitas kristal azitromisin dengan meningkatkan suhu transisi gelas pada dispersi padat.

Kata Kunci: Azitromisin, PEG 6000, *Co-Grinding*, Dispersi Padat, Kelarutan, Laju Disolusi, FTIR, XRD.

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	1
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH.....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR	vii
<i>ABSTRACT</i>	xi
ABSTRAK	xii
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviii
DAFTAR SINGKATAN	xix
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Polimorfisme	5
2.2 Disolusi.....	6
2.3 Sistem Dispersi Padat.....	7
2.4 Metode Pembuatan Sistem Dispersi Padat.....	9
2.4.1 Metode Solvent Evaporation.....	9
2.4.2 Metode <i>Melting</i>	9
2.4.3 Metode Co – Grinding	10
2.4.4 Metode Campuran.....	10
2.5 Komponen Penyusun Sistem Dispersi Padat Azitromisin.....	11
2.5.1 Azitromisin.....	11
2.5.2 Sifat Fisika dan Kimia Azitromisin.....	12
2.5.3 Farmakokinetik Azitromisin	13

2.5.4	Farmakodinamik Azitromisin	14
2.5.5	Indikasi dan Kontraindikasi Azitromisin	15
2.5.6	Mekanisme Kerja	16
2.6	Polietilen Glikol 6000 (PEG 6000)	16
2.7	Asam Stearat.....	17
2.8	<i>Scanning Electron Microscope</i> (SEM)	17
2.9	<i>X – Ray Diffraction</i> (XRD).....	18
2.10	<i>Fourier Transform Infrared</i> (FTIR)	20
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....		22
3.1	Waktu dan Tempat Penelitian	22
3.2	Alat dan Bahan	22
3.2.1	Alat.....	22
3.2.2	Bahan.....	22
3.3	Preparasi Bahan.....	23
3.3.1	Preparasi Campuran Fisik	23
3.3.2	Preparasi Dapar Fosfat pH 6,0	23
3.3.3	Analisis azithromisin dihidrat	23
3.4	Formula.....	24
3.5	Pembuatan Dispersi Padat	24
3.6	Evaluasi dan Karakterisasi Dispersi Padat	25
3.6.1	Uji Kelarutan.....	25
3.6.2	Uji Disolusi	25
3.6.3	<i>X – Ray Diffraction</i> (XRD).....	25
3.6.4	<i>Fourier Transform Infrared</i> (FTIR).....	26
3.6.5	Morfologi Dispersi Padat Azitromisin	26
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		27
4.1	Preparasi Formula Dispersi Padat Azitromisin	27
4.2	Analisis Azitromisin Dihidrat.....	28
4.3	Analisis Karakterisasi Dispersi Padat Azitromisin.....	30
4.3.1	Uji X-Ray Diffraction (XRD)	30
4.3.2	<i>Fourier Transform Infrared</i> (FTIR).....	37
4.3.3	Morfologi Dispersi Padat Azitromisin	41
4.4	Evaluasi Dispersi Padat Azitromisin	44
4.4.1	Uji Kelarutan.....	44

4.4.2 Uji Disolusi	48
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	51
5.1 Kesimpulan.....	51
5.2 Saran.....	51
DAFTAR PUSTAKA	52
LAMPIRAN	59
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	76

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Formula dispersi padat azitromisin	24
Tabel 2. Ukuran kristal.....	36
Tabel 3. Bilangan gelombang dan gugus fungsi pada spektra FTIR	38
Tabel 4. Hasil Uji Kelarutan	47

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur Kimia Azitromisin.....	12
Gambar 2. Hasil analisis XRD	34
Gambar 3. Perbandingan hasil FTIR.....	40
Gambar 4. Morfologi azitromisin	43
Gambar 5. Morfologi physical mixture.....	43
Gambar 6. Morfologi dispersi padat	44
Gambar 7. Hasil uji kelarutan	46
Gambar 8. Grafik rata – rata persen pelepasan disolusi.....	48

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum	59
Lampiran 2. Skema Kerja Formulasi Dispersi Padat Azitromisin.....	60
Lampiran 3. Bahan yang Digunakan.....	61
Lampiran 4. Hasil Uji Kelarutan.....	65
Lampiran 5. Kurva Kalibrasi Azitromisin	67
Lampiran 6. Perhitungan Hasil Uji Disolusi	68
Lampiran 7. Hasil Olah Data SPSS.....	71
Lampiran 8. Sertifikat COA Azitromisin.....	73
Lampiran 9. Sertifikat COA PEG 6000	74
Lampiran 10. Sertifikat COA asam stearat	75

DAFTAR SINGKATAN

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

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Azitromisin merupakan salah satu senyawa antibiotik yang paling banyak digunakan di dunia dan merupakan senyawa antibiotik turunan makrolida. Azitromisin diberikan secara oral untuk mengobati infeksi pada bronkus, infeksi kulit, dan peradangan pada tonsil. Azitromisin diketahui memiliki kelarutan yang rendah dalam air, sehingga absorpsinya setelah diberikan secara oral sangat rendah. Hal ini dapat mempengaruhi efektivitas terapetiknya. Berdasarkan sistem klasifikasi biofarmasetika (BCS), azitromisin masuk ke dalam kategori kelas II yaitu senyawa dengan kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi. Proses absorpsi azitromisin dalam tubuh akan dibatasi oleh laju disolusinya yang rendah. Sehingga peningkatan laju disolusi obat ini akan sangat bermakna (Zaini, 2017).

Azitromisin dalam dua tahun terakhir dikenal karena diketahui memiliki potensi sebagai agen terapeutik untuk infeksi COVID-19. Efek azitromisin sebagai antivirus telah dibuktikan secara *in vitro*, meskipun tidak semua sampel telah diujikan secara *in vivo*. Azitromisin diketahui dapat memediasi eksaserbasi pada penyakit saluran napas, khususnya asma. Efeknya dipelajari terhadap virus yang menyebabkan infeksi saluran napas seperti rhinovirus. Azitromisin menghambat replikasi dan pelepasan rhinovirus dalam sel epitel bronkial manusia. Berbagai pengujian efektivitas obat terhadap SARS-CoV2, azitromisin ditemukan sebagai target dalam investigasi skrining bioinformatik dari jalur yang berpotensi dapat diubah menjadi bentuk yang dapat diterima secara farmasi (Dinos, 2022).

Polyethylene glycol (PEG) dengan berat molekul 6000 adalah polimer alam non ionik yang larut dalam air. PEG 6000 merupakan pembawa paling banyak digunakan sebagai pembawa dispersi padat dan terbukti memberikan peningkatan kecepatan disolusi dalam sediaan (Binarjo, 2017). Kelebihan dari menggunakan PEG 6000 sebagai bahan pembawa salah satunya yaitu dapat mengubah partikel obat menjadi bersifat lebih amorf sehingga kecepatan disolusi obat dapat menjadi lebih baik (Najih *et al.* 2021).

Polietilen glikol (PEG) dengan berat molekul 1.500-20.000 banyak digunakan dalam preparasi dispersi padat. Keuntungan khusus PEG dalam pembentukan dispersi padat adalah memiliki kelarutan yang baik dalam pelarut organik. Titik leleh PEG berada di bawah 65⁰ C dalam setiap kasus, misalnya rentang titik leleh PEG 1000, PEG 4000, dan PEG 6000 masing-masing adalah 30-40, 50-58, dan 55-63⁰ C. Titik leleh PEG yang relatif rendah menguntungkan untuk pembuatan dispersi padat dengan metode peleburan (Biswal *et al.* 2008).

PEG secara umum telah banyak digunakan sebagai pembawa untuk sediaan dispersi padat. Hal ini dikarenakan PEG memiliki titik leleh yang rendah, tingkat pembekuan yang cepat, kemampuan untuk membentuk larutan padat dan toksisitas yang rendah. Dispersi padat dengan polimer pembawa PEG 6000 mempunyai stabilitas penyimpanan yang lebih baik bila dibandingkan dengan kitosan 16 kDa, PVP k30, kitosan 11 kDa, dan PEG 4000. Berat molekul dari PEG 6000 yang lebih tinggi menghasilkan laju disolusi yang lebih tinggi. Hal ini dikarenakan dengan viskositas yang lebih tinggi dapat menghambat rekristalisasi (Najih, 2021).

Asam stearat merupakan asam lemak jenuh yang mempunyai 18 atom karbon. Asam stearate memiliki titik leleh yang jauh lebih tinggi daripada suhu tubuh manusia (Apadiah, 2020). Asam stearat ditambahkan kedalam formula dispersi padat sebagai lubrikan dan zat pelarut. Pelumas digunakan untuk mencegah zat aktif menggumpal dan menempel pada bola penggiling, dan untuk memastikan bahwa pembuatan sediaan dapat terjadi dengan gesekan rendah antara sediaan dispersi padat dengan dinding cetakan (Corvis,2011). Penggunaan asam stearat dalam sediaan dispersi padat dapat bertindak sebagai kontrol pelepasan obat. Asam stearat bertindak sebagai zat pelarut yang memberikan pelepasan awal yang lebih tinggi pada sediaan dispersi padat (Kamalakkannan *et al*, 2013).

Metode *co-grinding* merupakan metode yang dilakukan dengan mencampur zat aktif dan zat pembawa menggunakan blender pada kecepatan tertentu. Campuran yang telah halus akan dimasukkan ke dalam *planetary ball mill*. Sampel campuran yang telah halus dalam *planetary ball mill* dikumpulkan dan disimpan pada suhu kamar dalam botol kaca. (Helsinta *et al*.2021).

Sistem dispersi padat yang dibuat dengan menggunakan metode *co-grinding* akan membuat padatan kristalin mengalami transformasi menjadi fase *co-crystal* dalam rantai-rantai polimer atau menurunkan derajat kristanilitas. Teknik *co-grinding* apabila dibandingkan dengan teknik pembuatan sistem dispersi padat yang lain, memiliki keuntungan berupa cara yang sederhana dan ramah lingkungan karena tidak memerlukan pelarut organik. Metode *co-grinding* dilakukan dengan penggilingan bola berenergi tinggi yang umumnya digunakan untuk pengurangan ukuran partikel hingga skala nanometer. Teknik *co-grinding* dengan alat *ball mill* paling banyak digunakan dalam pengecilan ukuran partikel (Hilaliyati, 2017).

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana pengaruh PEG 6000 dan asam stearat sebagai zat pembawa terhadap fasa *co-crystal* partikel, kelarutan, dan laju disolusi dispersi padat Azitromisin?
2. Berapa jumlah PEG 6000 yang diperlukan untuk mendapatkan formula dispersi padat azitromisin terbaik?
3. Bagaimana morfologi partikel dispersi padat azitromisin yang dipreparasi dengan *co – grinding*.

1.3 Tujuan

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Mengetahui pengaruh PEG 6000 dan asam stearat sebagai zat pembawa terhadap fasa *co-crystal* partikel, kelarutan, dan laju disolusi dispersi padat Azitromisin.
2. Mengetahui jumlah PEG 6000 yang diperlukan untuk mendapatkan formula dispersi padat azitromisin terbaik.
3. Mengetahui morfologi partikel dispersi padat azitromisin yang di preparasi dengan *co – grinding*.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi solusi dalam memperbaiki laju disolusi Azitromisin dengan menggunakan metode dispersi padat dan PEG 6000 sebagai zat pembawanya, sehingga dapat bermanfaat bagi masyarakat dan menjadi referensi dalam penentuan formulasi dispersi padat serta diharapkan dapat dikembangkan sebagai sediaan yang dapat dipasarkan.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdulbaqi, *et al.* 2020, Liquid and Solid Self Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS) as Carriers for the Oral Delivery of Azithromycin: Optimization, In Vitro Characterization and Stability Assessment. *Pharmaceutics*, **12(1052)**: 1-29.
- Adeli, Ehsan. 2014, A Comparative Evaluation Between Utilizing SAS Supercritical Fluid Technique and Solvent Evaporation Method in Preparation of Azithromycin Solid Dispersions for Dissolution Rate Enhancement. *The Journal of Supercritical Fluids*, **87(2)**: 9-21.
- Adeli, Ehsan. 2016, Preparation and Evaluation of Azithromycin Binary Solid Dispersion Using Various Polyethylene Glycols For The Improvement of The Drug Solubility and Dissolution Rate. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **52(1)**: 1-13.
- Alkautsar, Malika, Zuriahtul, Deanisa, dkk. 2022, Peningkatan Laju Disolusi Bahan Aktif Farmasi Dalam Sistem Dispersi Padat. *Camellia*, **1(1)**: 1-7.
- Al – Rimawi, Fuad, Kharoaf, Maher. 2010, Analysis of Azithromycin and its Related Compounds by RP-HPLC with UV Detection. *Journal of Chromatographic Science*, **48(10)**: 86-90.
- Aspadih, V., Wahyuningrum, N.S., Fristiohady, A. 2020, Penggunaan Lipid Asam Stearat Dalam Sistem Penghantaran Obat Berbasis Nanopartikel. *Media Farmasi*, **16:2**, 141-154.
- Bakheit, Ahmed, H.H., *et al.* 2014, Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology. *Elsevier*, **39(2)**: 1-13.
- Bernado, Montejo, J. Granda, G.S., *et al.* 2005, An Easy and General Method for Quantifying Azithromycin Dihydrate in a Matrix of Amorphous Azithromycin. *Arkivoc*, **2005(9)**: 321-331.

- Bhimani, *et al.* 2016, Development of The UV Spectrophotometric Method of Azithromycin in API and Stress Degradation Studies. *International Letters of Chemistry, Physics, and Astronomy*, **68(2)**: 48-53.
- Binarjo, Annas, Khotimah, Husnul. 2017, Disolusi Kapsul Dispersi Padat Piroksikam - PEG 6000 Selama Penyimpanan. *IJPST*, **4(1)**: 18-26.
- Biswal, *et al.* 2008, Enhancement of Dissolution Rate of Gliclazide Using Solid Dispersions With Polyethylene Glycol 6000. *American Association of Pharmaceutical Scientists*, **9(2)**: 563-570.
- Bolourchian, Noushin, *et al.* 2013, The Effect of PEG Molecular Weight on Dissolution Behavior of Simvastatin in Solid Dispersions. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, **12(3)**: 11-20.
- Bunaciu, A., Andrei, *et al.* 2015, *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, Taylor & Francis, London, Great Britain.
- Chairunnisa, S.P., Wardhana, Windhu, Y. 2016, Karakterisasi Kristal Bahan Padat Aktif Farmasi. *Farmaka*, **14(1)**: 17-32.
- Chen *et al.* 2022, Effect of Ball-Milling Treatment on the Structure, Physicochemical Properties and Allergenicity of Proteins from Oyster (*Crassostrea gigas*). *Food Science and Technology*, **6(6)**: 1-9.
- Choudhary, Rajeev. 2018, Application of “Independent t – Test” by Using SPSS for Conducting Physical Education Researches. *International Journal of Physical Education, Sport, and Health*, **5(1)**: 237-241.
- Corvis, Y., Negrier, P., Espeau, P. 2011, Physicochemical Stability of Solid Dispersions of Enantiomeric or Racemic Ibuprofen in Stearic Acid. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **100(12)**: 5235-5243.
- Dinos, George, Kournoutou, G. 2022, Azithromycin Through the Lens of the COVID – 19 Treatment. *Antibiotics*, **11(8)**: 1-12.

- Donsu, Christania, Yosefien, Hasmono, Didik. 2020, Tinjauan Azitromisin Pada Penyakit Virus Korona 2019 (COVID – 19). *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, **17(2)**: 133-147.
- Ejuh, W.G., Fonkem, C., dkk. 2020, Study of The Structural, Chemical Descriptors and Optoelectronic Properties of The Drugs Hydroxychloroquine and Azithromycin. *Heliyon*, **6(8)**: 1-11.
- Fatimah, *et al.* 2022, How to Calculate Crystallite Size From X-Ray Diffraction (XRD) Using Scherrer Method. *ASEAN Journal of Science and Engineering*, **2(1)**: 65-76.
- Firth, A., Prathapan, Praveen. 2020, Azithromycin: The First Broad – Spectrum Therapeutic. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **207**: 1-9.
- Fitriani, L., Ramadhani, S., Zaini, Erizal. 2017, Preparation and Characterization of Solid Dispersion Famotidine-Manitol By Co-Grinding Method. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, **10(3)**: 249-253.
- Grumezescu, Mihai, Alexandru. 2017, *Multifunctional Systems for Combined Delivery: Biosensing and Diagnostics*, Elsevier Inc, Amsterdam, Netherlands.
- Helsinta, N., *et al.* 2021, Solid Dispersion of Fenofibrate Using Poly Ethylene Glycol 6000. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Medicine*, **6(6)**: 42-51.
- Hilaliyati, Najmi, Ben, S.E., Zaini, Erizal. 2017, Peningkatan Laju Disolusi Ketoprofen dengan Teknik *Co-Grinding* Menggunakan Polimer Hidroksipropil Metilselulosa E6. *Jurnal Sains Farmasi dan Klinis*, **3(2)**: 193-201.
- Hyun, J., *et al.* 2010, Effect of the Solid Dispersion Method on the Solubility and Crystalline Property of Tacrolimus. *International Journal of Pharmaceutics*, **395(2)**: 161-166.

- Jiale, L., Zhang, H., *et al.* 2022, Preparation Of Azithromycin Amorphous Solid Dispersion by Hot – Melt Extrusion: An Advantageous Technology With Taste Masking and Solubilization Effects. *Polymers*, **14(495)**: 1-15.
- Kamalakkanannan, V., *et al.* 2013, Development and Characterization of Controlled Release Polar Lipid Microparticles of Candesartan Cilexetil by Solid Dispersion. *Research in Pharmaceutical Sciences*, **8(2)**: 125-136.
- Karagianni, Anna, Kachrimanis, K., Nikolakakis, I. 2018, Co – Amorphous Solid Dispersion for Solubility and Absorption Improvement of Drugs: Composition, Preparation, Characterization and Formulations for Oral Delivery. *Pharmaceutics*, **10(3)**: 1-26.
- Kauss *et al.* 2013, Pharmaceutical Development and Optimization of Azithromycin Suppository for Paediatric Use. *International Journal of Pharmaceutics*, **441(2)**: 218-226.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesi. 2020, *Farmakope Indonesia Edisi VI*, Kemenkes RI, Jakarta, Indonesia.
- Klika, Zdenek, *et al.* 2020, Quantitative Evaluation of Crystalline and Amorphous Phases in Clay Based Cordierite Ceramic. *Minerals*, **10(12)**: 1-13.
- Mortazavi, Alireza *et al.* 2013, Design, Formulation and Evaluation of Azithromycin Binary Solid Dispersions Using Kolliphor Series for the Solubility and In Vitro Dissolution Rate Enhancement. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, **44(2)**: 119-131.
- Najih, A.Y., Nailufa, Yuyun, *et al.* 2021, Karakterisasi Sistem Dispersi Padat Meloksikam Dengan Matriks PEG 6000 dan Poloxamer 188 Dibuat Dengan Menggunakan Metode Peleburan. *Journal of Islamic Pharmacy*, **6(1)**: 46-51.

- Najih, Ainun, *et al.* 2021, Karakterisasi Dispersi Padat Meloksikam Dengan Matriks Campuran PEG 6000 dan Poloxamer 188 yang Dibuat Menggunakan Metode Kombinasi. *Pharmaceutical Journal Of Indonesia*, **6(2)**: 113-117.
- Nandiyanto, *et al.* 2019, How to Read and Interpret FTIR Spectroscopy of Organic Material. *Indonesian Journal of Science & Technology*, **4(1)**: 9-118.
- Neikov, D., *et al.* 2019, *Handbook of Non-Ferrous Metal Powders Second Edition*, Elsevier, Amsterdam, Netherland.
- Nyman, J., Day, M., Graeme. 2016, Modelling Temperature-Dependent Properties Of Polymorphic Organic Molecular Crystals. *Physical Chemistry Chemical Physics*, **45(18)**: 31132-31143.
- Octavia, D.M., Zaini, Erizal, Oktavia, Vina. 2015, Studi Sistem Dispersi Padat Asam Mefenamat Menggunakan Polivinilpirolidon K-30. *Jurnal Farmasi Higea*, **7(2)**: 173-180.
- Omidi, Meisam, *et al.* 2017, *Biomaterials For Oral and Dental Tissue Engineering*, Woodhead Publishing, Swaston, Great Britania.
- Piaggi, M.P., Parrinello, Michele. 2018, Predicting Polymorphism in Molecular Crystals Using Orientational Entropy. *PNAS*, **15(41)**: 10251-10256.
- Pouretedal, Reza, Hamid. 2014, Preparation and Characterization of Azithromycin Nanodrug Using Solvent/Antisolvent Method. *Int Nano Lett*, **4(103)**: 1-9.
- Prabhu, Taraka, Yendrapati, *et al.* 2014, X-Ray Analisis by Williamson-Hall and Size-Strain Plot Methods of ZnO Nanoparticles with Fuel Variation. *World Journal of Nano Science and Engineering*, **4(1)**: 21-28.
- Rowe, C.R., Sheskey, J.P., Quinn, E.M. (ed.) 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth Edition*, Pharmaceutical Press, London, England.

- Sagala, Juliani, Reynalda. 2019, Metode Peningkatan Kecepatan Disolusi Dikombinasi Dengan Penambahan Surfaktan. *Jurnal Farmasi Galenika*, **5(1)**: 84-92.
- Saita, Grazia, Maria, *et al.* 2018, pH-Dependent Stability of Azithromycin in Aqueous Solution and Structure Identification of Two Degradation Products. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **158**: 47 - 53.
- Salma, U.K., Gozali, D., Hanifa, L.H. 2020, Peningkatan Kelarutan Atorvastatin Dengan Berbagai Metode Dispersi Padat. *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*, **4(1)**: 6-16.
- Sekovanic, L., *et al.* 2011, Precipitation of Amorphous SiO₂ Particles and Their Properties. *Brazilian Journal of Chemical Engineering*, **28(1)**: 89-94.
- Soewandhi, N.S., Partogi, Timbul, dkk. 2014, Preparasi dan Karakterisasi Polimorfisme Obat Anti Malaria Artesunate. *Jurnal Sains Materi Indonesi*, **15(2)**: 88-94.
- Sultan, A., *et al.* 2019, Peningkatan Kadar Ketoprofen Terdisolusi Melalui Pembentukan Dispersi Padat Menggunakan Polivinil Alkohol (PVA). *Jurnal Farmasi Galenika*, **5(1)**: 43-48.
- Tomoda, T.B., *et al.* 2020, *Bipolimer Membranes and Films*, Elsevier Inc., Amsterdam, Netherland.
- Torres, M.J., Stafford, M.C., Vogt, D.B. 2009, Elastic Modulus of Amorphous Polymer Thin Films: Relationship to the Glass Transition Temperature. *American Chemical Society*, **3(9)**: 2677-2685.
- Tran, Phuong, *et al.* 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.

- Wahid, Zaharah, Latif, I.A., Ahmad, Kartini. 2017, Application of One-Way ANOVA in Completely Randomized Experiments. *Journal of Physics*, **949(1)**: 1-6.
- Wigayati, M., E., Purawiardi, Ibrahim, Raden. 2015, Analisis Pengaruh *Mechanical Milling* Menggunakan *Planetary Ball Milling* Terhadap Struktur Kristal dan Struktur Mikro Senyawa LiBOB. *Jurnal Sains Materi Indonesia*, **16(3)**: 126 - 132.
- Xuechao, L., *et al.* 2015, Preparation and Characterization of Azithromycin-Aerosol 200 Solid Dispersions With Enhanced Physical Stability. *International Journal of Pharmaceutics*, **486(1)**: 1-10.
- Younis, A., Mahmoud. 2017, Solid Dispersion Teknologi, A Contemporary Overview On A Well Established Technique. *Universal Journal Of Pharmaceutical Research*, **2(3)**: 15-19.
- Zaini, E., Novitasari, Netty, Octavia, D.M. 2017, Pembentukan Sistem Dispersi Padat Amorf Azitromisin Dihidrat dengan Hiksroksipropil Metilselulosa (HPMC). *Jurnal Sains Farmasi dan Klinis*, **3(2)**: 165-171.