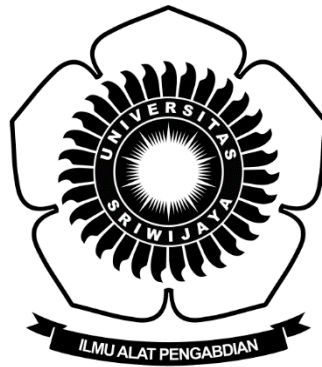


**FORMULASI DISPERSI PADAT AZITROMISIN DENGAN KITOSAN  
DAN NATRIUM ALGINAT MENGGUNAKAN TEKNIK *CO-GRINDING***

**SKRIPSI**

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



**OLEH :**

**DIKO FAHRI FERDIANSYAH**

**08061281924064**

**JURUSAN FARMASI**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM**

**UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2023**

## HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : Formulasi Dispersi Padat Azitromisin Dengan Kitosan dan Natrium Alginat Menggunakan Teknik *Co – Grinding*

Nama Mahasiswa : Diko Fahri Ferdiansyah

Nim : 08061281924027

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 20 Juni 2023 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 3 Juli 2023

Pembimbing :

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

()

Pembahas :

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

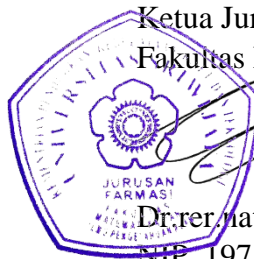
()

2. apt. Indah Solihah, M.Sc.  
NIP. 198803082019032015

()

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 Kitosan dan Natrium Alginat Menggunakan Teknik *Co – Grinding*

Nama Mahasiswa : Diko Fahri Ferdiansyah

Nim : 08061281924027

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 11 Juli 2023 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan masukan panitia siding skripsi.

Inderalaya, 20 Juli 2023

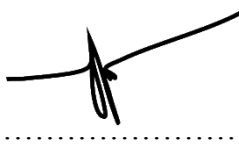
Ketua:

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

()

Anggota :

1. Dr. apt. Shaum Shiyan, M.Sc.  
NIP. 198605282012121005

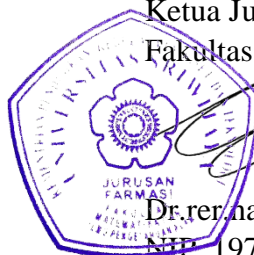
()

2. apt. Indah Solihah, M.Sc.  
NIP. 198803082019032015

()

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 : Diko Fahri Ferdiansyah

NIM : 08061281924027

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, 20 Juli 2023

Penulis,



Diko Fahri Ferdiansyah  
NIM. 08061281924027

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

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

Nama : Diko Fahri Ferdiansyah

NIM : 08061281924027

Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi

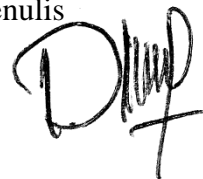
Jenis Karya : Skripsi

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, 20 Juli 2023

Penulis



Diko Fahri Ferdiansyah  
NIM. 08061281924027

## HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah SWT, Nabi Muhammad SAW, kedua orangtua, keluarga, saudara, sahabat, almamater dan orang-orang disekeliling saya yang selalu memberikan semangat serta doa.

*“Karena sesungguhnya, sesudah kesulitan itu ada kemudahan, sesungguhnya, sesudah kesulitan itu ada kemudahan. Maka apabila kamu telah selesai (dari sesuatu urusan), kerjakanlah dengan sungguh-sungguh (urusan) yang lain, dan hanya kepada Rabb-mulah hendaknya kamu berharap”*

**(QS. Al-Insyirah: 5-6)**

### **Motto:**

**“Hatiku tenang karena mengetahui bahwa apa yang melewatkanmu tidak akan pernah menjadi takdirku, dan apa yang ditakdirkan untukku tidak akan pernah melewatkanmu”**

**(Umar bin Khatab)**

## 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 Kitosan dan Natrium Alginat 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 Sutarsono dan Ibu Sarjilah 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 kakak (Andi Setiawan dan Delvi Ginanjar Saraswati), kakak ipar (Siti Fatonah dan Indra Santoso), dan adik (Alwan Zaki Faros), 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 Akademik sekaligus Dosen Pembimbing Tugas Akhir yang telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, mendoakan dan memberikan semangat serta motivasi kepada penulis dalam menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini.
6. Bapak Dr. apt. Shaum Shiyani, M.Sc.dan Ibu apt. Indah Solihah, M.Sc., selaku Dosen Pembahas yang telah meluangkan waktu dan memberikan saran kepada penulis.
7. 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 Shiyani, 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 Agustriarini, 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.
8. 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.
9. Partner di akhir masa skripsiku Nawfal Hady Prasetyo, 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.
10. Sahabat Jantan 19 Agrian Rafif, Fadhil Abdillah, Fariz Al-Farazi, Nauval Dzaki, M. Zulfadli, Broery Randika, Jerry Firmansyah, Arif Maulana, Adhani Vansurna, Adam Rizqi, Nawfal Hady, dan Rafi Hasan, yang



menjadi saksi lika-liku perkuliahan 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.

11. Seluruh keluarga HKMF UNSRI yang telah menjadi tempat pengembangan karakter penulis sehingga kuat dan mampu bertahan hingga saat ini.
12. Kakak asuhku Intan Sanjaya yang telah membantu penulis di masa perkuliahan, memberikan saran dan masukkannya, serta memberikan semangat kepada penulis.
13. Adik asuhku Ayu Diah Lestari yang telah membantu penulis dalam masa penelitian, yang telah memberikan doa dan dukungannya kepada penulis.
14. Sahabatku dari ToSu (Niko Ardianto, Bima Putra, Rizal Arifudin, Pilar Tio, dan Wahid) yang selalu memberikan *support* dan senantiasa menghibur penulis dikala stress.
15. Temanku Desta Chandra, Bang Dika, Angga, Nadia, Rika, dan Kiki yang selalu memberikan dukungannya selama penelitian penulis. Terimakasih selalu berbagi cerita dan menghibur penulis agar kuat dalam masa penyelesaian tugas akhirnya.
16. Keluarga besarku yang selalu mendoakan serta memberi dukungan dan semangat kepada penulis.
17. Teman-teman seperjuangan Farmasi angkatan 2019 terutama Farmasi A terima kasih atas kebersamaan dan pengalaman yang telah dilewati selama kurang lebih 4 tahun ini.
18. 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.
19. Semua pihak yang telah memberikan dukungan dan semangat kepada penulis hingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dan penulisan skripsi ini dengan baik.

20. 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, 20 Juli 2023

Penulis

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Diko Fahri Ferdiansyah', with a stylized flourish at the end.

Diko Fahri Ferdiansyah  
NIM. 08061281924027

# **FORMULATION OF AZITHROMYCIN SOLID DISPERSION WITH CHITOSAN AND SODIUM ALGINATE USING CO-GRINDING TECHNIQUE**

**DIKO FAHRI FERDIANSYAH**

**08061281924027**

## **ABSTRACT**

Azithromycin is a macrolide-derived antibiotic compound that is poorly water soluble. Various technologies are reported to overcome the solubility problem of poorly soluble drugs, one of which is solid dispersion technology. Solid dispersion refers to a group of solid products consisting of at least two different components, generally a hydrophilic matrix and a hydrophobic drug. Solid dispersions have the advantage of dispersing the drug in the carrier and converting the drug from a crystalline to an amorphous form to increase solubility, reduce particle size, and improve wettability. Chitosan can serve as a drug release enhancer for poorly water-soluble drugs due to the increased wettability resulting from the solubility of chitosan in water. The combination of the polymer with sodium alginate can increase the effectiveness of chitosan without producing systemic toxicity on its administration. This study aims to determine the effect of chitosan and sodium alginate as polymers on the dissolution rate of azithromycin solid dispersion. The co-grinding method was chosen as a technique for the preparation of azithromycin solid dispersion due to its easy handling, affordable cost, and environmental friendly. Three formulations of azithromycin solid dispersion were made with varying amounts of sodium alginate. Evaluation and characterization of azithromycin solid dispersion samples were conducted through XRD, FTIR, SEM, solubility test, and dissolution rate test. The test results showed a decrease in the intensity of azithromycin crystals, the absence of chemical interactions between azithromycin and polymers, changes in solid dispersion morphology, solubility of solid dispersion in SIF solution, and an increase in the dissolution rate of azithromycin in solid dispersion. Based on the test results, it can be concluded that the preparation of azithromycin solid dispersion by co-grinding method can increase the solubility and dissolution rate of azithromycin.

**Keywords: Azithromycin, Chitosan, Sodium Alginate, Co-grinding, Solid Dispersion, Dissolution Rate, Solubility, FTIR, XRD, SEM**

# **FORMULASI DISPERSI PADAT AZITROMISIN DENGAN KITOSAN DAN NATRIUM ALGINAT MENGGUNAKAN TEKNIK *CO-GRINDING***

**DIKO FAHRI FERDIANSYAH**

**08061281924027**

## **ABSTRAK**

Azitromisin merupakan senyawa antibiotik turunan makrolida yang sukar larut air. Berbagai teknologi dilaporkan dapat mengatasi masalah kelarutan obat yang sulit larut, salah satunya dengan teknologi dispersi padat. Dispersi padat mengacu pada sekelompok produk padat yang terdiri dari setidaknya dua komponen yang berbeda, umumnya matriks hidrofilik dan obat hidrofobik. Dispersi padat memiliki keunggulan dalam mendispersikan obat dalam pembawa dan mengubah obat dari bentuk kristal menjadi amorf untuk meningkatkan kelarutan, mengurangi ukuran partikel, dan meningkatkan keterbasahannya. Kitosan dapat berfungsi sebagai peningkat pelepasan obat untuk obat yang sukar larut dalam air karena peningkatan keterbasahan yang dihasilkan dari kelarutan kitosan dalam air. Kombinasi polimer dengan natrium alginat dapat meningkatkan efektifitas kitosan tanpa menghasilkan toksisitas sistemik pada pemberiannya. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh kitosan dan natrium alginat sebagai polimer terhadap laju disolusi dispersi padat azitromisin. Metode *co-grinding* dipilih sebagai teknik pembuatan dispersi padat azitromisin karena pengerjaannya yang mudah, biayanya yang terjangkau, dan ramah lingkungan. Formula dispersi padat azitromisin dibuat sebanyak tiga formulasi dengan variasi jumlah natrium alginat. Evaluasi dan karakterisasi sampel dispersi padat azitromisin dilakukan melalui uji XRD, FTIR, SEM, uji kelarutan, dan uji laju disolusi. Hasil pengujian menunjukkan penurunan intensitas kristal azitromisin, tidak adanya interaksi kimia antara azitromisin dengan polimer, perubahan morfologi dispersi padat, kelarutan dispersi padat pada larutan SIF, dan peningkatan laju disolusi azitromisin dalam dispersi padat. Berdasarkan hasil pengujian, dapat disimpulkan pembuatan dispersi padat azitromisin dengan metode *co-grinding* dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi azitromisin.

**Kata Kunci: Azitromisin, Kitosan, Natrium Alginat, *Co-grinding*, Dispersi Padat, Laju Disolusi, Kelarutan, FTIR, XRD, SEM**

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
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
ABSTRACT .....	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 .....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Azitromisin.....	5
2.1.1 Sifat Fisokimia .....	5
2.1.2 Farmakodinamik .....	6
2.1.3 Farmakokinetik .....	7
2.1.4 Penggunaan dan Dosis .....	7
2.1.5 Indikasi dan Kontraindikasi .....	8
2.1.6 Mekanisme Kerja.....	8
2.1.7 Toksisitas dan Efek Samping.....	9
2.1.8 <i>Biopharmaceutical Classification System</i> (BCS) Azitromisin .....	10
2.2 Dispersi Padat.....	10
2.2.1 Klasifikasi dispersi padat .....	11
2.2.1.1 Campuran eutektik .....	11
2.2.1.2 Larutan Padat.....	12
2.2.2 Metode Dispersi Padat .....	15
2.2.2.1 Metode peleburan/fusi.....	15
2.2.2.2 Metode pelarutan.....	16

2.2.2.3	Metode Penguapan Pelarut.....	16
2.2.2.4	Metode ekstruksi panas .....	16
2.2.2.5	Liofilisasi.....	17
2.2.2.6	Metode Fluida Superkritis.....	17
2.2.2.7	Metode Co-grinding .....	18
2.3	Bahan Pembuatan Dispersi Padat.....	18
2.3.1	Kitosan .....	18
2.3.2	Natrium Alginat .....	20
2.4	Karakteristik Dispersi Padat Azitromisin.....	21
2.4.1	Difraksi sinar-X .....	21
2.4.2	Analisis spektroskopi FT-IR.....	22
2.4.3	<i>Scanning Microscopy Electrone</i> .....	23
2.5	Uji Disolusi.....	24
<b>BAB III</b>	<b>METODE PENELITIAN.....</b>	<b>26</b>
3.1	Waktu dan Tempat Penelitian .....	26
3.2	Alat dan Bahan .....	26
3.2.1	Alat.....	26
3.2.2	Bahan .....	26
3.3	Preparasi Bahan.....	27
3.4	Formula .....	28
3.5	Pembuatan Dispersi Padat Kitosan dan Natrium Alginat Pembawa Azitromisin .....	28
3.6	Evaluasi dan Karakterisasi Dispersi Padat .....	29
3.6.1	Uji kelarutan.....	29
3.6.2	Karakterisasi <i>X-Ray Diffraction (XRD)</i> .....	29
3.6.3	<i>Fourier Transform Infrared (FTIR)</i> .....	29
3.6.4	Morfologi Dispersi Padat Azitromisin <i>Scanning Electron Microscope</i> .....	30
3.6.5	Uji Disolusi Dispersi Padat.....	30
3.7	Analisis Data .....	30
<b>BAB IV</b>	<b>HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>32</b>
4.1	Preparasi Formula Dispersi Padat Azitromisn .....	32
4.2	Analisis Azitromisin Dihidrat .....	33
4.2.1	Penetapan Panjang Gelombang Maksimum .....	33
4.2.2	Penentuan Kurva Baku .....	34
4.3	Analisis Karakterisasi Dispersi Padat Azitromisin .....	34
4.3.1	Uji X-Ray Diffraction (XRD).....	34
4.3.2	Analisis Pengukuran Spektra FTIR .....	38
4.3.3	Morfologi Dispersi Padat Azitromisin.....	42
4.4	Evaluasi Dispersi Padat Azitromisin.....	45
4.4.1	Uji Kelarutan.....	45
4.4.2	Uji Disolusi .....	48
<b>BAB V</b>	<b>KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>52</b>
5.1.	Kesimpulan.....	52
5.2.	Saran.....	52

DAFTAR PUSTAKA .....	53
LAMPIRAN .....	57
DAFTAR RIWAYAT HIDUP .....	74

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Formula dispersi padat azitromisin dengan polimer kitosan dan natrium alginat (Sholeh, 2019) .....	28
Tabel 2. Bilangan gelombang dan gugus fungsi pada Spektra FTIR.....	40
Tabel 3. Hasil uji kelarutan .....	47



## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur senyawa azitromisin .....	5
Gambar 2. Diagram fase campuran eutektik .....	11
Gambar 3. Diagram fase larutan padat kontinu .....	12
Gambar 4. Diagram fase larutan padat diskontinu .....	13
Gambar 5. Larutan padat Interstinal (A) dan substitusi (B).....	14
Gambar 6. Presipitasi amorf.....	15
Gambar 7. Struktur senyawa kitosan .....	19
Gambar 8. Stuktur natrium alginat.....	21
Gambar 9. Hasil analisa XRD .....	38
Gambar 10. Perbandingan spektrum IR hasil uji FTIR.....	41
Gambar 11. Morfologi dispersi padat azitromisin (A), campuran fisika (B), dan dispersi padat (C).....	45
Gambar 14. Hasil uji kelarutan (A) azitromisin, (B) campuran fisika, dan (C) dispersi padat azitromisin dalam larutan SIF .....	48
Gambar 15. Diagram hasil analisa laju disolusi.....	49

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum .....	57
Lampiran 2. Skema Kerja Formulasi Dispersi Padat Azitromisin .....	58
Lampiran 3. Bahan yang Digunakan.....	59
Lampiran 4. Hasil Uji Kelarutan.....	63
Lampiran 5. Kurva Kalibrasi.....	64
Lampiran 6. Perhitungan Hasil Disolusi .....	65
Lampiran 7. Hasil Olah Data SPSS.....	68
Lampiran 8. <i>Certificate of Analysis</i> Azitromisin .....	71
Lampiran 9. <i>Certificate of Analysis</i> Kitosan .....	72
Lampiran 10. <i>Certificate of Analysis</i> Natrium Alginat .....	73

## 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>
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**

Pandemi *coronavirus disease 2019* atau COVID-19 yang disebabkan virus *Severa acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARSCoV-2) mendorong pencarian agen terapeutik yang tepat untuk penanganan pasien COVID-19. Infeksi coronavirus SARS diketahui menginduksi peradangan dan kerusakan jaringan di paru-paru pada kasus sedang hingga berat, menggunakan obat imunomodulasi dapat memberikan manfaat dalam pengobatan COVID-19 (Bleyzac et al., 2020). Obat hidrosikloroquin dan azitromisin menjadi saran awal sebagai obat terapi untuk penyakit COVID-19.

Sifat imunomodulasi azitromisin adalah alasan penggunaannya melawan manifestasi inflamasi yang menyebabkan penyakit paru interstitial. SARS-CoV-2 telah terbukti memperparah respons inflamasi dari inangnya, menyebabkan kerusakan serius pada jaringan interstitial paru (Bleyzac et al., 2020). Azitromisin merupakan senyawa antibiotik turunan makrolida dan salah satu senyawa antibiotik yang paling populer digunakan di dunia. Senyawa antibiotik diberikan secara oral untuk mengobati infeksi pada bronkus, infeksi kulit dan peradangan pada tonsil (Zaini et al., 2017). Masalah utama dari penggunaan obat ini adalah kelarutannya yang rendah dalam air, sehingga absorpsinya setelah pemberian oral sangat rendah, yang akan mempengaruhi efektivitas terapeutiknya.

Berdasarkan sistem klasifikasi biofarmasetika, obat ini masuk kategori kelas II, yaitu obat dengan kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi. Proses absorpsi

obat ini dalam saluran cerna akan dibatasi oleh tahap disolusi. Peningkatan laju disolusi obat kelas ini akan secara bermakna meningkatkan ketersediaan hayati dalam plasma (Zaini et al., 2017). Berbagai teknologi dilaporkan dapat mengatasi masalah kelarutan obat ini, salah satunya dengan formulasi dispersi padat. Teknologi dispersi padat banyak digunakan karena memiliki keunggulan dalam mendispersikan obat dalam pembawa dan mengubah obat dari bentuk kristal menjadi amorf untuk meningkatkan kelarutan, mengurangi ukuran partikel, dan meningkatkan keterbasahannya (Choi et al., 2022).

Istilah dispersi padat mengacu pada sekelompok produk padat yang terdiri dari setidaknya dua komponen yang berbeda, umumnya matriks hidrofilik dan obat hidrofobik (Singh et al., 2013). Matriks yang digunakan dapat berupa polimer alami seperti polisakarida dan protein karena biokompatibilitas dan biodegradabilitasnya yang baik. Kitosan menjadi salah satu polisakarida yang telah terbukti sebagai kendaraan yang baik untuk meningkatkan sifat disolusi dan bioavailabilitas dari sejumlah obat yang sukar larut air. Kitosan dapat berfungsi sebagai peningkat pelepasan obat untuk obat yang sukar larut dalam air karena peningkatan keterbasahan yang dihasilkan dari kelarutan kitosan dalam air (Tile & Pawar, 2015).

Polimer alami lainnya yang cocok bila dicampur dengan kitosan adalah natrium alginat. Natrium alginat dalam bidang farmasi telah digunakan sebagai bahan pembentuk hidrogel dan telah banyak dilaporkan sebagai bahan dalam pengembangan mikropartikel serta dalam sistem penghantaran obat (Borba et al., 2016). Alginat dan kitosan merupakan polimer alami yang bersifat biokompatibel, dapat terurai secara hayati, dan tidak menghasilkan toksisitas sistemik pada

pemberiannya (Takka & Gürel, 2010). Pemilihan kedua polimer juga dikarenakan kemungkinan terbentuknya ikatan hidrogen dengan azitromisin lewat pembentukan senyawa amida antara senyawa amina dari kitosan dan asam karboksilat dari natrium alginat. Biopolimer tersebut dipilih sebagai pembawa azitromisin yang bertujuan untuk meningkatkan kelarutannya dalam air dengan teknologi dispersi padat menggunakan metode *co-grinding*.

Dispersi padat dengan teknik *co-grinding* dipilih karena mampu memberikan perubahan struktur kristal obat ke keadaan amorf atau dapat menurunkan kristalinitas obat. Metode ini juga memiliki kelebihan karena pengerjaannya yang mudah, biayanya yang terjangkau, dan ramah lingkungan karena tidak memerlukan pelarut organik (Borba et al., 2016). Teknik *co-grinding* untuk dispersi padat azitromisin menggunakan *ball mill* dengan mencampurkan polimer dan bahan aktif farmasi ke dalam alat *planetary ball mill*.

Berdasarkan uraian diatas, maka perlu dilakukan penelitian mengenai pengaruh dispersi padat azitromisin dengan kitosan dan natrium alginat sebagai polimer terhadap peningkatan kelarutan dan laju disolusi obat. Evaluasi dilakukan dengan uji kelarutan dan uji disolusi pada setiap sampel yang dipilih. Karakterisasi fisika dan kimia hasil dispersi padat diketahui dengan pengujian difraksi sinar-X (XRD), spektroskopi *IR* dan uji scanning electron microscopy (SEM).

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas, permasalahan penelitian yang ada dapat dirumuskan sebagai berikut.

1. Berapa jumlah natrium alginat yang diperlukan untuk mendapatkan formula dispersi padat azitromisin terbaik?
2. Bagaimana morfologi partikel dispersi padat azitromisin yang dipreparasi dengan *co-grinding*?
3. Bagaimana pengaruh natrium alginat dan kitosan sebagai zat pembawa terhadap fasa amorf partikel, kelarutan, dan laju disolusi dispersi padat Azitromisin?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Mengetahui jumlah natrium alginat yang diperlukan untuk mendapatkan formula dispersi padat azitromisin terbaik.
2. Mengetahui morfologi partikel dispersi padat azitromisin yang dipreparasi dengan *co – grinding*.
3. Mengetahui pengaruh natrium alginat dan kitosan sebagai zat pembawa terhadap fasa amorf partikel, kelarutan, dan laju disolusi dispersi padat azitromisin.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

Manfaat penelitian ini adalah untuk menghasilkan sistem dispersi padat azitromisin – kitosan dan natrium alginat yang dapat memperbaiki sifat fisikokimia dan laju disolusi azitromisin dengan menggunakan kitosan – natrium alginat sebagai pembawa dalam sistem dispersi padat sehingga dapat digunakan oleh industri farmasi untuk menghasilkan sediaan azitromisin yang lebih baik.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abou Assi, R., M. Abdulbaqi, I., Seok Ming, T., Siok Yee, C., A. Wahab, H., Asif, S. M., & Darwis, Y. (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(11)**: 1052.
- Adeli, E. (2014). A comparative evaluation between utilizing SAS supercritical fluid technique and solvent evaporation method in preparation of Azithromycin solid dispersions for dissolution rate enhancement. *Journal of Supercritical Fluids*, **87**: 9–21.
- Adeli, E. (2016). Preparation and evaluation of azithromycin binary solid dispersions using various polyethylene glycols for the improvement of the drug solubility and dissolution rate. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **52(1)**: 1–13.
- Adeli, E., & Mortazavi, S. A. (2014). 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.
- Barsagade, P., Khetade, R., Nirwan, K., Agrawal, T., Gotafode, S., & Lade, U. (2021). Review Article of Dissolution Test Method Development and Validation of Dosage Form by Using RP-HPLC. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, **70(1)**: 28–38.
- Bleyzac, N., Goutelle, S., Bourguignon, L., & Tod, M. (2020). Azithromycin for COVID-19: More Than Just an Antimicrobial? *Clinical Drug Investigation*, **40(8)**: 683–686.
- Borba, P. A. A., Pinotti, M., de Campos, C. E. M., Pezzini, B. R., & Stulzer, H. K. (2016). Sodium alginate as a potential carrier in solid dispersion formulations to enhance dissolution rate and apparent water solubility of BCS II drugs. *Carbohydrate Polymers*, **137**: 350–359.
- Choi, M.-J., Woo, M. R., Choi, H.-G., & Jin, S. G. (2022). Effects of Polymers on the Drug Solubility and Dissolution Enhancement of Poorly Water-Soluble Rivaroxaban. *International Journal of Molecular Sciences*, **23(16)**.
- Choudhary, O. P., & Priyanka. (2017). Scanning Electron Microscope: Advantages and Disadvantages in Imaging Components. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, **6(5)**: 1877–1882.
- Fateh, L., Waiss, S., & Othman, M. (2019). Azithromycin-Chitosan Films for Improved Haemostasis and Wound Healing. *Journal of Pharmacy and Nutrition Sciences*, **9(6)**: 305–315.
- 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.

- Ghari, T., Kobarfard, F., & Mortazavi, S. A. (2013). Development of a Simple RP-HPLC-UV Method for Determination of Azithromycin in Bulk and Pharmaceutical Dosage forms as an Alternative to the USP Method. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research : IJPR*, **12(Suppl)**: 57–63.
- Jaskirat, S., Manpreet, W., & L, H. S. (2011). Solubility Enhancement by Solid Dispersion Method: A Review. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, **2013(3)**: 148–155.
- Karavas, E., Ktistis, G., Xenakis, A., & Georgarakis, E. (2006). Effect of hydrogen bonding interactions on the release mechanism of felodipine from nanodispersions with polyvinylpyrrolidone. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **63(2)**: 103–114.
- Kumar, A., & Kumar, K. (2017). Solid Dispersion-Strategy to Enhance Solubility and Dissolution of Poorly Water Soluble Drugs. *Universal Journal of Pharmaceutical Research*, **2(5)**: 50–55.
- Kumar, P., & Singh, C. (2013). A Study on Solubility Enhancement Methods for Poorly Water Soluble Drugs. *American Journal of Pharmacological Sciences*, **1(4)**: 67–73.
- Loh, Z. H., Samanta, A. K., & Sia Heng, P. W. (2015). Overview of milling techniques for improving the solubility of poorly water-soluble drugs. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **10(4)**: 255–274.
- Magdalena, R., & Angela Krisanti, M. (2019). Analisis Penyebab dan Solusi Rekonsiliasi Finished Goods Menggunakan Hipotesis Statistik dengan Metode Pengujian Independent Sample T-Test di PT.Merck, Tbk. *Jurnal Tekno*, **16(2)**: 35–48.
- McMullan, B. K., & Mostaghim, M. (2015). Prescribing azithromycin. *Australian Prescriber*, **38(3)**: 87–89.
- Mura, P., Zerrouk, N., Mennini, N., Maestrelli, F., & Chemtob, C. (2003). Development and characterization of naproxen-chitosan solid systems with improved drug dissolution properties. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **19(1)**: 67–75.
- Odendaal, R. W., Liebenberg, W., & Aucamp, M. E. (2012). A novel reversed-phase LC method for quantitative detection of azithromycin in bulk drug and tablet formulations in various aqueous media. *Die Pharmazie*, **67(12)**: 984–986.
- Patel, V., Patel, R., Shah, H., Purohit, S., Pawar, M., & Pathan, A. (2021). Solubility Enhancement of Azithromycin by Solid Dispersion Technique Using Mannitol and  $\beta$ -Cyclodextrin. *Acta Scientific Pharmaceutical Sciences*, **5(4)**: 48–54.
- Qiao, N., Li, M., Schlindwein, W., Malek, N., Davies, A., & Trappitt, G. (2011). Pharmaceutical cocrystals: An overview. *International Journal of*

*Pharmaceutics*, **419(1–2)**: 1–11.

- Riadi, S., Rukmayadi, D., Roswandi, I., & Wangitan, R. (2020). Pengaruh Perbedaan Dosis NaOH Pada Pembuatan Sabun dengan Metode ANOVA Satu Arah dan Penentuan Perbandingan 3 Jenis Minyak sebagai Bahan Utama dengan Metode AHP Pada Produk Sabun Mandi amah Lingkungan. *Jurnal Ilmiah Teknik Industri*, **8(2)**: 101–112.
- Saita, M. G., Aleo, D., Melilli, B., Mangiafico, S., Cro, M., Sanfilippo, C., & Patti, A. (2018). pH-Dependent stability of azithromycin in aqueous solution and structure identification of two new degradation products. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **158**: 47–53.
- Sari, E. (2020). *Sistem Dispersi Padat Candesartan Cilexetil Dengan Metode Solvent Evaporation Menggunakan Polimer HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE (HPMC)*. Universitas Perintis Indonesia.
- Sari, Y. N., Syofyan, & Matagi, Y. (2015). Karakterisasi Kompleks Inklusi Ketokonazol- B -Siklodekstrin Menggunakan Metode Co-Grinding Berdasarkan Variasi Mol. *Jurnal Farmasi Higea*, **7(2)**: 111–119.
- Saritha, N., & Jaya, S. (2017). Preparation and Evaluation of Solid Dispersion Ofoxacin. *World Journal of Pharmaceutical Research*, **6**.
- Sharma, K. S., Sahoo, J., Agrawal, S., & Kumari, A. (2019). Solid dispersions: A technology for improving bioavailability. *Journal of Analytical & Pharmaceutical Research*, **8(4)**: 127–133.
- Sharma, R., Mazumder, R., Sharma, A., & Verma, P. (2013). A review on : Solid dispersion. *J Anal Pharm Res.*, **4(7)**: 2845–2854.
- Sholeh, M. (2019). *Formulasi Dispersi Padat Eritromisin Stearat Dengan Kitosan Dan Natrium Alginat Menggunakan Teknik Drying-Heating-Cooling*. Skripsi Jurusan Kimia FMIPA Universitas Sriwijaya.
- Singh, J., Walia, M., & Harikumar, S. L. (2013). Solubility Enhancement by Solid Dispersion Metod: A Review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, **3(5)**: 148–155.
- Takka, S., & Gürel, A. (2010). Evaluation of chitosan/alginate beads using experimental design: Formulation and in vitro characterization. *AAPS PharmSciTech*, **11(1)**: 460–466.
- Tile, M. K., & Pawar, A. Y. (2015). Solubility and Dissolution Rate Enhancement Olmesartanmedoxomil by Chitosan Base Co-crystal Approach. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, **5(2)**: 400–411.
- Uddin, R., Saffoon, N., & Bishwajit, K. (2011). *Dissolution and Dissolution Apparatus : A Review*. **1(4)**: 201–207.
- Ul Islam, N., Khan, E., Naveed Umar, M., Shah, A., Zahoor, M., Ullah, R., & Bari, A. (2021). Enhancing Dissolution Rate and Antibacterial Efficiency of Azithromycin through Drug-Drug Cocrystals with Paracetamol. *Antibiotics*,

**10(8):** 939.

- Zaini, E., Novitasari, N., & Octavia, M. D. (2017). Pembentukan Sistem Dispersi Padat Amorf Azitromisin Dihidrat dengan Hikoksipropil Metilselulosa (HPMC). *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, **3(2)**: 165–171.
- Zaini, E., Sumirtapura, Y. C., Soewandhi, S. N., 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(4)**: 26–29.
- Zhu, W.-Z., Wang, J.-X., Shao, L., Zhang, H., Zhang, Q., & Chen, J.-F. (2010). Liquid antisolvent preparation of amorphous cefuroxime axetil nanoparticles in a tube-in-tube microchannel reactor. *International Journal of Pharmaceutics*, **395(1–2)**: 260–265.