

**PREPARASI DAN KARAKTERISASI FORMULA DISPERSI  
PADAT AZITROMISIN-PVA (*POLYVINYL ALCOHOL*)**

**SKRIPSI**

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



**OLEH :**

**AMELIA WIBOWO RENCONG**

**08061281924038**

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

**2023**



## HALAMAN PERSETUJUAN MAKALAH HASIL

Judul Makalah : Preparasi dan Karakterisasi Formula Dispersi Padat  
Azitromisin-PVA (*PolyVinyl Alcohol*)  
Nama Mahasiswa : Amelia Wibowo Rencong  
NIM : 08061281924038  
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 10 Maret 2023 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 28 Maret 2023

### Pembimbing

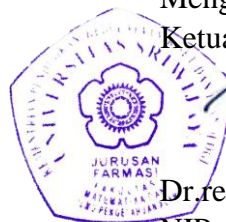
1. Dr. rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.  
NIP. 197103101998021002 (  )
2. Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt.  
NIP. 199201182019032023 (  )


### Pembahas

1. Dr. Nirwan Syarif, M.Si  
NIP. 197010011999031003 (  )
2. Indah Solihah, M.Sc. Apt.  
NIP. 198803082019032015 (  )

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi FMIPA UNSRI



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

## HALAMAN PERSETUJUAN SKRIPSI

Judul Skripsi : Preparasi dan Karakterisasi Formula Dispersi Padat  
Azitromisin-PVA (*PolyVinyl Alcohol*)  
Nama Mahasiswa : Amelia Wibowo Rencong  
NIM : 08061281924038  
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 5 April 2023 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan masukan panitia sidang skripsi.

Inderalaya, 5 April 2023

Ketua :

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

(  )

Anggota :

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

(  )

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

(  )

3. Indah Solihah, M.Sc., Apt.  
NIP. 198803082019032015

(  )

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi FMIPA UNSRI

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

## HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Amelia Wibowo Rencong  
NIM : 08061281924038  
Fakultas / Jurusan : Farmasi / Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

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

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 6 April 2023

Penulis,



Amelia Wibowo Rencong

NIM. 08061281924038

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

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

Nama Mahasiswa : Amelia Wibowo Rencong  
NIM : 08061281924038  
Fakultas / Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam / Farmasi  
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti noneksklusif (*nonexclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul “Formulasi dan Karakterisasi Formula Dispersi Padat Azitromisin-PVA (*PolyVinyl Alcohol*)” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti eksklusif ini Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media / memformatnya, 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, 6 April 2023

Penulis,



Amelia Wibowo Rencong

NIM. 08061281924038

## HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

*Namo Sanghyang Adi Buddhāya  
Namo Tassa Bhagavato Arahato Sammā-Sambuddhassa  
Namo Sabbe Bodhisattvāya Mahasattvāya*

### 南无阿弥陀佛

“Dengan usaha yang tekun, semangat, disiplin, dan pengendalian diri, hendaklah orang bijaksana, membuat pulau bagi dirinya sendiri, yang tidak dapat ditenggelamkan oleh banjir.”

*(Dhammapada, Appamada Vagga 25)*

“Walaupun seseorang dapat menaklukkan ribuan musuh dalam ribuan kali pertempuran, namun sesungguhnya penakluk terbesar adalah orang yang dapat menaklukkan dirinya sendiri.”

*(Dhammapada, Sahassa Vagga 103)*

“Diri sendiri sesungguhnya adalah pelindung bagi diri sendiri. Karena siapa pula yang dapat menjadi pelindung bagi dirinya? Setelah dapat mengendalikan dirinya sendiri dengan baik, ia akan memperoleh perlindungan yang sungguh amat sukar dicari.”

*(Dhammapada, Atta Vagga 160)*

*“The key to a good life is not giving a f\*ck about more; it's giving a f\*ck about less, giving a f\*ck about only what is true and immediate and important.”*

–Mark Manson

**Skripsi ini saya persembahkan kepada Tuhan, almamater, dan semua orang di sekeliling saya yang selalu memberikan semangat serta doa.**

**Motto:**

*Veni, Vidi, Vici*

*Don't rush the process, good things take time.*

*Sabbe Sattā Bhavantu Sukhitattā*

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan rahmat dan berkat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Preparasi dan Karakterisasi Formula Dispersi Padat Azitromisin-PVA”. 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.

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

1. Tuhan Yang Maha Esa yang selalu memberikan kelancaran dan kemudahan dalam menyelesaikan studi ini.
2. Kedua orang tua, papa dan mama, serta adik saya yang selalu memberikan doa dan segala dukungan terbaik sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian ini sampai selesai.
3. *Support system*-ku, yang selalu ada untuk mendukung dan memberi semangat, mendengar seluruh keluh kesahku, dan mendoakanku.
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. Mardiyanto, M.Si., Apt. selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini dapat berjalan dengan lancar.
5. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. dan Ibu Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt. selaku dosen pembimbing pertama dan kedua yang selalu ada untuk membimbing, memberikan semangat, doa, dan berbagai masukan dalam menyelesaikan penulisan skripsi ini.

6. Bapak Dr. Nirwan Syarif, M.Si. dan Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt. selaku dosen pembahas, atas ilmu, saran, dan masukan yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi.
7. Ibu Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt. selaku dosen pembimbing akademik yang selalu memberikan semangat, nasihat, dan masukan kepada penulis selama proses perkuliahan.
8. Kepada seluruh dosen Jurusan Farmasi, Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.; Ibu Herlina, M.Kes., Apt.; Ibu Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt.; Ibu Fitriya, M.Si., Apt.; Bapak Dr. Shaum Shiyani, M.Sc., Apt.; Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt.; Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si.; Ibu Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt.; Bapak Adik Ahmadi, S.Farm., M.Si., Apt.; Ibu Vitri Agustriarini, M.Farm., Apt.; Ibu Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt.; Ibu Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt.; Ibu Annisa Amriani, M.Farm, Apt., dan Ibu Viva Starlista, M.Sc., Apt. yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan selama masa perkuliahan ini.
9. Seluruh staff (Kak Ria dan Kak Erwin) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Isti, dan Kak Fitri) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan selama penelitian berlangsung sehingga penulis bisa menyelesaikan studi.
10. Teman-teman seperjuangan “Skuy Living”, Aisyah Arum Melati, Cindy Viola, Fadillah Randasari, dan Nurnaili Choirunnisa yang selalu berbagi ilmu, informasi, dan segala keluh kesah selama berkuliah di farmasi.
11. Teman-teman asisten Praktikum Steril angkatan 2019, Adetiya Noviyanti, Aisyah Arum Melati, Bunga Tarisha, Latifa Tsalisa, dan M. Arif Maulana yang selalu memberi *support*, saling membantu, mendengar keluh kesah, dan selalu berbagi cerita.
12. Adik asuhku, Sazkia Dwi Tania angkatan 2020, yang selalu mendukung, mendoakan, mendengar keluh kesah, berbagi cerita dan informasi.
13. Mas Raditya, seorang teman sekaligus sahabat yang baru bertemu saat memasuki semester 7 dan selalu memberi dukungan, berbagi, dan saling membantu.

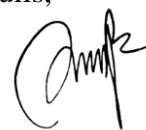


14. Muthia Irmadita angkatan 2020, yang selalu mendukung, mendoakan, mendengar keluh kesah, dan berbagi cerita.
15. Teman-temanku sejak SMP yang jauh di sana, Rika Cheriani, Angela Dian, dan Clara Alverina yang selalu memberikan *support* dan senantiasa menghibur penulis dikala stress.
16. Teman terbaik SMA-ku, Graciella Novenia yang selalu memberi *support*, berbagi keluh kesah dan mendengarkan semua ceritaku.
17. Teman-teman Farmasi angkatan 2019, terima kasih atas segala kebersamaan dan pengalaman yang telah dilewati selama masa perkuliahan.
18. Teman-teman Staf Ahli Internal HKMF Unsri yang senantiasa kompak dan selalu saling mendukung satu sama lain.
19. Seluruh mahasiswa Farmasi Universitas Sriwijaya angkatan 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, dan 2022 atas kebersamaan, solidaritas, dan bantuan kepada penulis selama masa kuliah, penelitian, dan penyusunan skripsi hingga selesai.
20. Seluruh pihak yang belum bisa disebutkan satu per satu yang juga telah banyak membantu serta memberikan semangat kepada penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai.

Semoga Tuhan membetikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan. Penulis sangat berharap kritik dan saran yang membangun dari pembaca untuk perbaikan selanjutnya. Hanya kepada Tuhan penulis menyerahkan segalanya, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan seluruh pembaca.

Inderalaya, 6 April 2022

Penulis,



Amelia Wibowo Rencong

NIM. 08061281924038

## **Preparation and Characterization Solid Dispersion of Azithromycin-PVA (PolyVinyl Alcohol)**

**AMELIA WIBOWO RENCONG  
08061281924038**

### **ABSTRACT**

Azithromycin is a macrolide group antibiotic that is classified in the BCS (Biopharmaceutical Classification System) class II, which has poor solubility, low oral bioavailability, and high permeability. The preparation of Azithromycin solid dispersion is carried out using a cocrystallization technique using the bead milling method, which is carried out with the aim of reducing drug particle size to make them more easily dissolved. Cocrystal is a combination of two or more crystals aimed at improving the intrinsic properties of drug substances that have poor solubility in water. PVA, which is water-soluble and used as a surfactant, serves to control the crystal structure as well as the size and morphology of particles. This study aims to determine the effect of PVA use on the formation of solid dispersion with cocrystallization technique and increase the solubility and dissolution rate of Azithromycin. The cocrystallization method carried out is grinding with bead milling because it is more effective and efficient. Evaluation of the formula is carried out by solubility testing, characterization using XRD and FTIR, and dissolution rate profile testing. The evaluation results show that the solubility of Azithromycin could be increased, its crystallinity properties are reduced through characterization with XRD, no chemical interactions between Azithromycin and PVA through characterization with FTIR, and its dissolution rate increased. Based on these results, it shows that cocrystallization is able to improve the physical properties of Azithromycin so that its solubility and dissolution rate can increase compared to pure preparation and its physical mixture.

**Keywords: Azithromycin, PVA, cocrystallization, solubility, dissolution rate**

## **Preparasi dan Karakterisasi Dispersi Padat Azitromisin-PVA (*PolyVinyl Alcohol*)**

**AMELIA WIBOWO RENCONG  
08061281924038**

### **ABSTRAK**

Azitromisin adalah antibiotik golongan makrolida yang termasuk ke dalam BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) kelas II, yang memiliki kelarutan buruk, bioavailabilitas oral yang buruk, dan permeabilitas yang tinggi. Pembuatan dispersi padat Azitromisin dilakukan dengan menggunakan teknik kokristalisasi menggunakan metode *bead milling* (penggilingan) yang dilakukan dengan tujuan memperkecil ukuran partikel obat agar lebih mudah terlarut. Kokristal merupakan gabungan dua kristal atau lebih yang ditujukan untuk memperbaiki sifat intrinsik bahan obat yang memiliki kelarutan rendah dalam air. PVA yang bersifat larut dalam air dan digunakan sebagai surfaktan berfungsi untuk mengontrol struktur kristal serta ukuran dan morfologi partikel. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh penggunaan PVA terhadap pembentukan dispersi padat dengan teknik kokristalisasi dan meningkatkan kelarutan serta laju disolusi dari Azitromisin. Metode kokristalisasi yang dilakukan adalah *grinding* dengan *bead milling* karena lebih efektif dan efisien. Evaluasi formula dilakukan dengan pengujian kelarutan, karakterisasi menggunakan XRD dan FTIR, serta pengujian profil laju disolusi. Hasil evaluasi menunjukkan kelarutan Azitromisin dapat meningkat, sifat kristalinitasnya berkurang melalui karakterisasi dengan XRD, tidak adanya interaksi kimia antara Azitromisin dan PVA melalui karakterisasi dengan FTIR, dan laju disolusinya meningkat. Berdasarkan hasil tersebut menunjukkan bahwa kokristalisasi mampu memperbaiki sifat fisika dari Azitromisin sehingga kelarutan dan laju disolusinya dapat meningkat dibandingkan dengan sediaan murni dan campuran fisiknya.

**Kata kunci: Azitromisin, PVA, kokristal, kelarutan, laju disolusi**

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN PERSETUJUAN MAKALAH HASIL.....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN 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.....	x
ABSTRAK.....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR GAMBAR .....	xv
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Peneliatian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian .....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Azitromisin.....	5
2.1.1 Sifat Fisikokimia .....	6
2.1.2 Farmakokinetik .....	7
2.1.3 Farmakodinamik .....	7
2.1.4 Penggunaan dan Dosis .....	8
2.1.5 Indikasi dan Kontraindikasi .....	8
2.1.6 Mekanisme Kerja .....	9
2.1.7 Toksisitas dan Efek Samping.....	10
2.1.8 BCS Azitromisin .....	11
2.2 Kristal Bahan Obat.....	11
2.2.1 Polimorfisme .....	12
2.2.2 Kokristal.....	15

2.2.3 Teknik Kokristalisasi .....	16
2.2.3.1 <i>Solvent Evaporation</i> .....	16
2.2.3.2 <i>Grinding</i> .....	16
2.2.3.3 <i>Slurrying</i> .....	17
2.2.3.4 <i>High Throughput Co-crystallization</i> .....	17
2.2.3.5 <i>Hot Melt Extrusion</i> .....	18
2.2.3.6 <i>Ultrasound Assisted Co-crystallization</i> .....	18
2.3 Sistem Dispersi Padat.....	19
2.3.1 Metode Pembuatan Dispersi Padat .....	20
2.3.1.1 Metode <i>Solvent Evaporation</i> .....	20
2.3.1.2 Metode <i>Melting/Fusion</i> .....	20
2.3.1.3 Metode Campuran.....	21
2.4 Komponen Penyusun Dispersi Padat .....	21
2.4.1 PVA ( <i>PolyVinyl Alcohol</i> ).....	21
2.5 Pembuatan Kokristal dengan <i>Bead Milling</i> .....	24
2.6 Karakterisasi Kokristal.....	24
2.6.1 XRD ( <i>X-Ray Diffraction</i> ).....	25
2.6.2 FTIR ( <i>Fourier Transform Infrared</i> ).....	26
2.7 Uji Disolusi .....	26
2.7.1 Faktor Pengaruh Laju Disolusi.....	28
2.7.1.1 Pengadukan .....	28
2.7.1.2 Suhu .....	29
2.7.1.3 Medium Pelarutan .....	29
2.7.1.4 Formulasi Sediaan.....	29
<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN</b> .....	<b>30</b>
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian .....	30
3.2 Alat dan Bahan .....	30
3.2.1 Alat.....	30
3.2.2 Bahan .....	30
3.3 <i>Grinding</i> Azitromisin-PVA.....	31
3.4 Formula .....	31
3.5 Evaluasi dan Karakterisasi Kokristal Azitromisin-PVA.....	31
3.5.1 Uji Kelarutan.....	31
3.5.1.1 Akuades.....	32

3.5.1.2 Larutan HCl Pekat.....	32
3.5.1.3 Larutan HCl 5% (v/v).....	32
3.5.1.4 Larutan NaOH 5% (b/v).....	32
3.5.1.5 Larutan NaHCO <sub>3</sub> 5% (b/v).....	33
3.5.1.6 <i>Simulated Gastric Fluid</i> .....	33
3.5.1.7 <i>Simulated Intestinal Fluid</i> .....	33
3.5.2 Karakterisasi dengan XRD ( <i>X-Ray Diffraction</i> ).....	34
3.5.3 Karakterisasi dengan FTIR ( <i>Fourier Transform Infrared</i> ).....	34
3.6 Pengujian Disolusi.....	34
3.6.1 Prosedur Pembuatan Dapar Fosfat pH 6,0.....	34
3.6.2 Uji Disolusi.....	35
3.7 Analisis Data.....	35
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN</b> .....	<b>37</b>
4.1 Preparasi Formula Kokristal Azitromisin-PVA.....	37
4.2 Evaluasi dan Karakterisasi.....	38
4.2.1 Uji Kelarutan.....	38
4.2.2 Hasil Karakterisasi dengan XRD.....	43
4.2.3 Hasil Karakterisasi dengan FTIR.....	46
4.3 Uji Disolusi.....	49
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN</b> .....	<b>53</b>
5.1 Kesimpulan.....	53
5.2 Saran.....	53
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	<b>54</b>
<b>LAMPIRAN</b> .....	<b>60</b>
<b>DAFTAR RIWAYAT HIDUP</b> .....	<b>94</b>

## DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 1. Struktur Azitromisin.....	5
Gambar 2. Mekanisme penghambatan Azitromisin terhadap translasi mRNA ...	10
Gambar 3. Perbedaan struktur kristal (a) dan Amorf (b) .....	12
Gambar 4. Struktur kimia senyawa PVA.....	22
Gambar 5. Difraktogram XRD.....	44
Gambar 6. Spektra FTIR.....	47
Gambar 7. Grafik Perbandingan Rata-rata Porsen Pelepasan .....	51

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. <i>Apparatus</i> yang digunakan dalam sediaan obat.....	27
Tabel 2. Formula Kokristal Azitromisin-PVA.....	31
Tabel 3. Hasil uji kelarutan .....	40
Tabel 4. Perbandingan hasil spektra FTIR .....	47



## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum .....	60
Lampiran 2. Skema Kerja Pembuatan Formula Kokristal Azitromisin-PVA.....	61
Lampiran 3. <i>Certificate of Analysis</i> Azitromisin .....	62
Lampiran 4. Bahan yang digunakan .....	63
Lampiran 5. Pembuatan Kokristal dan Campuran Fisik Azitromisin-PVA.....	64
Lampiran 6. Pengukuran pH pada pembuatan SGF dan SIF .....	65
Lampiran 7. Pengujian Kelarutan dan pH.....	66
Lampiran 8. Pengujian Kelarutan dan pH Kokristal Azitromisin-PVA .....	70
Lampiran 9. Hasil Difraktogram XRD.....	72
Lampiran 10. Hasil Spektra FTIR.....	74
Lampiran 11. Uji Disolusi.....	75
Lampiran 12. Penentuan Panjang Gelombang .....	77
Lampiran 13. Data Absorbansi .....	79
Lampiran 14. Perhitungan Hasil Uji Disolusi .....	81
Lampiran 15. Data Statistik Uji Disolusi menggunakan SPSS 25 <sup>®</sup> .....	90

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Di Indonesia, jumlah kasus Infeksi Saluran Pernapasan Akut (ISPA) sangat tinggi dan selalu menduduki urutan teratas dari sepuluh penyakit terbanyak. ISPA merupakan masalah kesehatan dengan angka kematian yang tinggi dan merupakan penyakit infeksi yang menyerang saluran pernapasan atas dan bawah beserta adneksanya. Penyakit ini disebabkan oleh mikroba yang terperangkap pada struktur saluran pernapasan pada hidung, faring, laring, dan paru-paru. ISPA terutama menyerang bayi dan anak-anak dan merupakan penyebab utama kematian (Mulat *and* Suprpto, 2018).

Azitromisin ( $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ ) adalah serbuk kristal putih dengan berat molekul 748,984 g/mol termasuk ke dalam BCS kelas II. Obat ini secara oral digunakan untuk pengobatan bronkitis, beberapa jenis infeksi kulit, sakit tenggorokan (faringitis, radang amandel), radang paru-paru, infeksi nosokomial, infeksi telinga tengah, pneumonia, *typhus*, dll. Azitromisin sangat aktif melawan *M. catarrhalis*, *P. multocida*, *Chlamydia spp.*, *M. pneumonia*, *L. pneumoniae*, *B. burgdorferi*, *Fusobacterium spp.*, dan *N. gonorrhoeae* serta telah meningkatkan aktivitas melawan *M. avium intracellulare* dan terhadap beberapa protozoa (misalnya *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium*, dan *Plasmodium spp.*). Saat ini Azitromisin adalah antibiotik yang paling banyak dikonsumsi dan merupakan salah satu antibiotik terlaris di dunia (Adeli *and* Mortazavi, 2014).

Menurut *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), kelas II merupakan obat-obatan dengan kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi. Obat yang termasuk dalam kelas ini menunjukkan bioavailabilitas yang rendah karena kelarutan yang buruk dan proses disolusi yang terbatas (Nainar *et al.*, 2012). Bioavailabilitas obat yang termasuk kelas II perlu ditingkatkan untuk memperoleh efikasi klinis yang baik. Kelarutan obat yang buruk harus ditingkatkan dan dapat dilakukan dengan beberapa teknik, seperti mengecilkan ukuran partikel, modifikasi kimia, penyesuaian pH, dispersi padat, kompleksasi, *co-solvency*, pelarutan misel, hidrotropi, dan teknik modern, yaitu kokristal (Khatri, Hussain, and Tyagi, 2022).

Kokristal adalah penggabungan dua kristal atau lebih yang ditujukan untuk memperbaiki sifat instrinsik bahan obat yang memiliki kelarutan yang rendah dalam air. Bahan obat yang memiliki kelarutan rendah di dalam air akan memengaruhi aktivitas terapinya menjadi tidak efektif. Pembentukan kokristal merupakan strategi baru yang dikembangkan untuk meningkatkan kelarutan senyawa obat melalui penggabungan kristal dengan surfaktan sehingga menghasilkan produk dengan ukuran dan profil kristal yang baru. Profil kristal baru yang lebih larut dalam air dapat meningkatkan laju disolusi bahan obat tersebut. Pengecilan ukuran kristal akan meningkatkan luas permukaan, juga dapat menyebabkan peningkatan laju disolusi.

Dispersi padat Azitromisin-PVA dibuat dengan metode penggilingan. Azitromisin sebagai komponen gugus amin dan PVA sebagai komponen gugus hidroksi dicampur dengan perbandingan molar 1:1. Azitromisin dan PVA yang

telah dicampurkan akan digiling menggunakan metode *bead milling* (Forestryana and Ramadhan, 2020). Perbandingan molar kokristal 1:1 memiliki kelarutan yang paling tinggi jika dibandingkan dengan perbandingan lain, karena konsentrasi koformer yang tinggi dapat menurunkan kelarutan dari kokristal yang terbentuk (Gozali, Bahti, and Soewandhi, 2012).

PVA sebagai surfaktan digunakan untuk mengontrol struktur kristal serta ukuran dan morfologi partikel. Tegangan permukaan larutan juga dapat berkurang karena adanya surfaktan. Surfaktan sering digunakan dalam proses larutan. PVA sebagai surfaktan digunakan untuk mendispersikan partikel dan mengontrol ukuran dalam preparasi material skala nanometer dalam proses hidrotermal. Nanopartikel dapat terdispersi secara merata dalam rantai PVA karena struktur unik PVA (Jalalian, Mirkazemi, and Alamolhoda, 2016).

Karakteristik unik PVA yang sangat menonjol, termasuk toksisitasnya yang rendah, nonkarsinogenisitas, dan biodegradabilitas yang sangat baik menjadikannya sebagai pembawa matriks yang menarik untuk berbagai aplikasi obat dalam bidang farmasi. Hal ini yang kemudian menjadikan PVA digunakan dalam formulasi dispersi padat untuk meningkatkan kelarutan obat yang buruk dalam air (Kapourani *et al.*, 2021).

Berdasarkan uraian di atas, dalam penelitian ini akan dilakukan pembuatan kokristal azitromisin. Beberapa metode yang akan digunakan untuk melakukan karakterisasi terhadap adanya polimorfisme antara lain menggunakan *X-Ray Diffraction* (XRD) dan *Fourier Transform Infrared* (FTIR).

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh penggunaan PVA terhadap pembentukan dispersi padat azitromisin menggunakan teknik kokristal berdasarkan karakterisasi dan uji kelarutan?
2. Bagaimana hasil pengujian kokristal Azitromisin-PVA dengan pengamatan menggunakan *X-Ray Diffraction* (XRD) dan *Fourier Transform Infrared* (FTIR)?
3. Bagaimana perbandingan hasil uji disolusi dari kokristal Azitromisin-PVA dengan sediaan azitromisin murni dan campuran fisik Azitromisin-PVA?

## 1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh penggunaan PVA terhadap pembentukan dispersi padat azitromisin menggunakan teknik kokristal berdasarkan karakterisasi dan uji kelarutan.
2. Mengetahui hasil pengujian kokristal Azitromisin-PVA dengan pengamatan menggunakan *X-Ray Diffraction* (XRD) dan *Fourier Transform Infrared* (FTIR).
3. Mengetahui perbandingan hasil disolusi dari ko-kristal Azitromisin-PVA dengan sediaan azitromisin murni dan campuran fisik Azitromisin-PVA.

## 1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini untuk menambah informasi dan pemahaman mengenai pembuatan kokristal Azitromisin-PVA serta sebagai pembandingnya dengan sediaan azitromisin murni dan campuran fisik Azitromisin-PVA guna meningkatkan kelarutan azitromisin.

## DAFTAR PUSTAKA

- Adeli, E. and S.A. Mortazavi. 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.
- 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. 2017, The Use of Spray Freeze Drying for Dissolution and Oral Bioavailability Improvement of Azithromycin, *Powder Technology*, **319(16)**: 323–331.
- Ali, A.S., ASattar M.A., Karim S., Kutbi D., Aljohani H., Bakhswain D., Alsieni M., and Alkreathy H.M. 2021, Pharmacological Basis for the Potential Role of Azithromycin and Doxycycline in Management of COVID-19, *Arabian Journal Of Chemistry*, **14(1)**: 1–12.
- Bodolla, S. and S. Thodeti. 2018, A Review on Characterization Techniques of Nanomaterials, *International Journal of Engineering, Science, and Mathematics*, **7(1)**: 169–175.
- Brough, C., Miller D.A., Keen J.M., Kucera S.A., Lubda D., and Williams R.O. 2015, Use of Polyvinyl Alcohol as a Solubility-Enhancing Polymer for Poorly Water Soluble Drug Delivery (Part 1), *AAPS Pharmscitech*, **17(1)**: 167–179.
- Bunaciu, A.A., E.G. Udriștioiu, and H.Y. Aboul-Enein. 2015, X-Ray Diffraction: Instrumentation and Applications, *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, **45(4)**: 289–299.
- Chairunnisa, P.S. and Y.W. Wardhana. 2015, Karakterisasi Kristal Bahan Padat Aktif Farmasi: Review Characterization of Solid State API Crystals, *Farmaka*, **14(1)**: 17–32.
- Christyakov, D. and G. Sergeev. 2020, The Polymorphism of Drugs: New Approaches to the Synthesis of Nanostructured Polymorphs, *Pharmaceutics*, **12(34)**: 1–9.
- Deepika, B., Tasleem, J., Raju K.N., Sarojini S., and Sri K.S. 2018, Dissolution : A Predictive Tool for Conventional and Novel Dosage Forms, *Journal of Pharma Research*, **7(6)**: 113–119.
- Depkes RI. 2005, *Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Infeksi Saluran Pernapasan*, Indonesia.

- Diyanti, R. 2018, Studi Perbandingan Metode Uji Disolusi Sediaan Fast Dissolving Film Amlodipin Besilat menggunakan Apparatus Tipe V dan Metode Franz Diffusion Cell, *Skripsi*, Universitas Sriwijaya, Indonesia.
- Fajri, M., F. Darusman, A. Putri. 2015, Karakterisasi Berbagai Kristal Glimepirid Sebagai Upaya Peningkatan Kelarutan dan Disolusi, *Prosiding Penelitian Spesia Unisba*: 545–552.
- Forestryana, D. and Hafiz R. 2020, Formulasi Dispersi Padat Pentagamavunon-0 (PGV-0) dalam Bentuk Sediaan Hidrogel dengan Kombinasi Basis Polimer Kitosan-Agar-PVP, *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, **7(1)**: 67–75.
- Gozali, D., H.H. Bathi, and Sundani N.S. 2012, Pembentukan Kokristal antara Kalsium Atorvastatin dengan Isonikotinamid dan Karakterisasinya, *Sains Material Indonesia*, **15(4)**: 103–110.
- Guo, M., X. Sun, J. Chen, and T. Cai. 2021, Pharmaceutical Cocrystals: A Review of Preparations, Physicochemical Properties, and Applications, *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **11(8)**: 2537–2564.
- Haeria, Asia M., and M. Fitrah. 2015, Karakterisasi Kokristal Parasetamol–Asam Suksinat Melalui Metode Solvent Drop Grinding, *Jurnal Farmasi FIK Uinam*, **2(3)**: 108–114.
- Heidary, M., Ahmad E.S., Abolfazl K., Aliakbar K.N., Ilya Y., Molousadat M., Elahe T., and Saeed K. 2022, Mechanism of Action, Resistance, Synergism, and Clinical Implications of Azithromycin, *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 1–16.
- Jalalian, M., S.M. Mirkazemi, and S. Alamolhoda. 2016, The Effect of Polyvinyl Alcohol (PVA) Surfactant on Phase Formation and Magnetic Properties of Hydrothermally Synthesized  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$  Nanoparticles, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, **419**: 1–14.
- Kalia, A. and M. Poddar. 2011, Solid Dispersions: An Approach Towards Enhancing Dissolution Rate, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **3(4)**: 9–19.
- Kapourani, A., Artemis P., Konstantinos N.K., Nikolaos D.B., and Panagiotis B. 2021, Drug Amorphous Solid Dispersions Based on Poly(Vinyl Alcohol): Evaluating the Effect of Poly(Propylene Succinate) as Plasticizer, *Polymers*, **13(17)**: 1–22.
- Kemenkes RI. 2020, *Farmakope Indonesia Edisi VI*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Khatri, H., M.S. Husain, and S. Tyagi. 2022, Solubility Enhancement Techniques: An Overview, *World Journal of Pharmaceutical Research*, **11(5)**: 468–482.

- Liu, X., Ming L., Zhefei G., Lin H., Xin F., and Chuanbin W. 2012, Improving the Chemical Stability of Amorphous Solid Dispersion with Cocrystal Technique by Hot Melt Extrusion, *Pharmaceutical Research*, **29(3)**: 806–817.
- Mafruhah, O.R., D.P. Sari, T.N.S. Sulaiman. 2013, Uji Disolusi Terbanding Tablet Metformin Hidroklorida Generik Berlogo dan Bermerek, *Majalah Farmasetik*, **9(1)**: 254–258.
- Mansuroglu, Y. and J. Dressman. 2020, Investigation of Dissolution Performance of Hard Gelatin Capsule Products using Various Sinkers, *Dissolution Technologies*, **27(3)**: 21–32.
- Mulat, T.C. and Suprpto. 2018, Studi Kasus pada Pasien dengan Masalah Kesehatan ISPA di Kelurahan Barombong Kecamatan Tamalate Kota Makassar, *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, **6(2)**: 1384–1387.
- Nagarkar, R. and J. Patel. 2019, Polyvinyl Alcohol : A Comprehensive Study, *Acta Scientific Pharmaceutical Sciences*, **3(4)**: 34–44.
- Nainar, S., Kingston R., Santhosam A., D. Prabakaran, and Ravisekhar K. 2012, Biopharmaceutical Classification System in in-vitro/in-vivo Correlation: Concept and Development Strategies in Drug Delivery, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, **11(2)**: 319–329.
- Omar, M., P. Makary, and M. Wlodarski. 2015, A Review of Polymorphism and the Amorphous State in the Formulation Strategy of Medicines and Marketed Drugs, *Pharmaceutical and Biosciences Journal*, **3(6)**: 60–66.
- Patel, V., Rakesh P., Hetansh S., Shyam P., Mayur P., and Abuzar P. 2021, Solubility Enhancement of Azithromycin by Solid Dispersion Technique using Mannitol and B-Cyclodextrin, *Acta Scientific Pharmaceutical Sciences*, **5(4)**: 48–54.
- Patole, T. and A. Deshpande. 2014, Co-Crystallization: A Technique For Solubility Enhancement, *International Journal of Pharmaceutical Sciences And Research*, **5(9)**: 3566–3576.
- Permatasari, D., S. Ramadhani, and I. Sopyan. 2016, Ko-Kristal: Teknik Pembuatan Ko-Kristal, *Farmaka*, **14(4)**: 98–115.
- Perth Children's Hospital. 2021, *Children's Antimicrobial Management Program (ChAMP): Azithromycin Monograph Drugs*, Government of Western Australia Child And Adolescent Health Service, Perth.
- Pfizer Labs. 2021, Azithromycin Tablets and Azithromycin for Oral Suspension, diakses pada tanggal 11 Juni 2022, <https://www.pfizer.com/products/product-detail/zithromax>



- Remington. 2016, Solubility and Dissolution, *Physical Pharmacy*, Pharmaceutical Press.
- Khan, S.A., Sher B.K., Latif U.K., Aliya F., Kalsoom A., and A.M. Asiri. 2018, *Fourier Transform Infrared Spectroscopy: Fundamentals and Application in Functional Groups and Nanomaterials Characterization*, Handbook of Materials Characterization, Springer International Publishing AG.
- Salazar, J., R.H. Müller, J.P. Moschwirzer. 2014, Combinative Particle Size Reduction Technologies for the Production of Drug Nanocrystals, *Journal of Pharmaceutics*, **2014**: 1–14.
- Saxena, S.K. 2004, Polyvinyl Alcohol (PVA), *Chemical And Technical Assessment*, **2**: 2–4.
- Setyawan, D. and E. Zaini. 2018, *Polimorf Bahan Aktif Farmasi*, Airlangga University Press, Surabaya, Indonesia.
- Shankar, S.J., J. Gowda, Akshatha, and Bsavaraj M. 2019, CoCrystallization: A Novel Approach to Enhance the Dissolution of Poorly Soluble Drugs, *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*, **9(7)**: 3132–3144.
- Sharma, A., R. Mishra, and P. Tandon. 2011, Polymorphism in Pharmaceutical Compounds, *Advacements and Futuristic Trens in Material Science*, 39–47.
- Singh, S., R.S. Baghel, and L. Yadav. 2011, A Review on Solid Dispersions, *International Journal of Pharmacy and Life Sciences*, **2(9)**: 1078–1095.
- Smallman, R.E. and R.J. Bishop. 1999, *Modern Physical Metallurgy and Materials Engineering 6<sup>th</sup> Ed*, UK: Butterworth-Heinemann.
- Sultana, S. and A.H.M. Saifuddin. 2016, Review Article: Solid Dispersion Currently Practiced in Pharmaceutical Field, *International Journal of Advancements In Research & Technology*, **5(3)**: 170–175.
- Trianggani, D. F. and Sulistiyarningsih. 2018, Artikel Tinjauan: Dispersi Padat, *Farmaka*, **16(1)**: 93–102.
- Umemoto, Y., Shinya U., Takatsune Y., Ken S., Hiroyuki K., Akira T., Shimako T., Yasuharu K., and Noriyuki N. 2020, An Effective Polyvinyl Alcohol for the Solubilization of Poorly Water-Soluble Drugs in Solid Dispersion Formulations, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **55**: 101401.
- Untari, B., Dina P.W., Mardiyanto., Herlina, Via A., and Ario F. 2019, Physical Interaction of Chitosan-Alginate Entrapping Extract of Papaya Leaf

- and Formation of Submicron Particles Dosage Form, *Science And Technology Indonesia*, **4(3)**: 64–69.
- USP. 2020, USP 43/The National Formulary, NF 37 In *The United States Pharmacopeia*, 1–8.
- Wadhwa, S., S. Singhal, and S. Rawat. 2016, In Vitro Dissolution Enhancement of Azithromycin in Solid Dispersion with PEG 6000 and B -CD, *J Pharm Biomed Sci*, **6(10)**: 551–556.
- Yadav, A.V., S. Shete, A.P. Dabke, P.V. Kulkarni, and S.S. Sakhare. 2009, Solid Form Discovery and Design Depends on Co-Crystals: A Novel Approach to Modify Physicochemical Properties of Active Pharmaceutical Ingredients, *Indian Journal Of Pharmaceutical Sciences*, **71(4)**: 359–370.
- Zaini, E., A. Halim, Sundani N.S., and Dwi S. 2011, Peningkatan Laju Pelarutan Trimetoprim melalui Metode Kokristalisasi dengan Nikotinamida, *Jurnal Farmasi Indonesia*, **5(4)**: 205–212.
- Zaini, E., N. Novitasari, and M.D. Octavia. 2017, Pembentukan Sistem Dispersi Padat Amorf Azitromisin Dihidrat dengan Hirkroksipropil Metilselulosa (HPMC), *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, **3(2)**: 165–171.