



Studi Sistem Dispersi Padat Klaritromisin-Eudragit L100

(Study of Solid Dispersion System of Clarithromycin-Eudragit L100)

Yuska Noviyanty*, Elfi Sahlan Ben, & Erizal Zaini

Fakultas Farmasi Universitas Andalas

Keywords:
solid dispersion;
clarithromycin;
eudragit L100.

Kata kunci:
dispersi padat;
klaritromisin;
eudragit L100

ABSTRACT: Solid dispersion made with the weight ratio (b/b) using the dissolving method. DTA analysis of the solid dispersion obtained in Eudragit L 100 affects the position and sharpness of the peak. X-ray diffraction analysis showed that of clarithromycin - Eudragit L 100 is in amorphous form and did not produce a new crystalline phase. SEM analysis showed that crystalline of Eudragit L 100 is smaller (amorphous) and stick to the surface of the clarithromycin crystal. IR spectrophotometer analysis showed that there is no chemical interaction between clarithromycin and Eudragit L 100. Clarithromycin assay was done by HPLC method, using mobile phase methanol and 0.067 M KH₂PO₄ (13:7) plus fospat acid pH 4.0. The dissolution profile by the time of 60 minutes are clarithromycin 45.73%, CF (1:1) 49.86%, DP (1:1) 51.53%, DP (2:1) 55.87% and DP (1:2) 58.97% respectively. Solid dispersion 1:2 (w/w) have an increased dissolution rate compared to clarithromycin.

ABSTRAK: Telah dilakukan penelitian pembentukan sistem dispersi padat klaritromisin-Eudragit L100. Dispersi padat dibuat dengan perbandingan berat (b/b) menggunakan metode pelarutan. Analisa DTA dispersi padat diperoleh pada Eudragit L 100 mempengaruhi posisi dan ketajaman puncak. Analisa difraksi sinar-x menunjukkan bahwa dispersi padat klaritromisin - Eudragit L 100 berupa amorf dan tidak menghasilkan fase kristalin baru. Hasil analisis SEM dispersi padat menunjukkan kristal Eudragit L 100 lebih kecil (amorf) dan menempel pada permukaan kristal klaritromisin. Analisis spektrofotometer IR menunjukkan tidak ada interaksi kimia antara klaritromisin - Eudragit L 100. Penetapan kadar klaritromisin dengan KCKT fase gerak metanol dan 0,067 M KH₂PO₄ 13:7 ditambah asam fospat pH 4,0. Hasil profil disolusi pada waktu 60 menit berturut-turut untuk klaritromisin 45,73%, CF (1:1) 49,86 %, DP (1:1) 51,53 %, DP (2:1) 55,87 % dan DP (1:2) 58,97 % Dispersi padat 1:2 (b/b) memiliki peningkatan laju disolusi jika dibandingkan dengan klaritromisin.

PENDAHULUAN

Studi biofarmasetika menyatakan kelarutan merupakan faktor yang dapat mempengaruhi laju dan jumlah obat untuk mencapai sirkulasi sistemik. Molekul obat erat kaitannya dengan kelarutan terutama kelarutan zat dalam air, sehingga zat yang larut dalam air menunjukkan absorpsi yang

sempurna dan sebaliknya. Pada bahan obat dengan kelarutan kecil, diketahui bahwa kelarutan dan laju disolusi merupakan salah satu faktor yang menentukan dalam proses absorpsi, terutama untuk sediaan-sediaan oral. Oleh karena itu banyak dikembangkan upaya untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi bahan obat ini, baik dengan modifikasi sifat-sifat fisika bahan obat

*Corresponding Author: Yuska Noviyanty (Fakultas Farmasi, Universitas Andalas)
email: yuskanoviyanty@gmail.com

Article History:
Received: 23 Jul 2015
Published: 01 May 2015

Accepted: 24 Jul 2015
Available online: 3 Nov 2016

maupun dengan menambahkan bahan peningkat kelarutan, membentuk senyawa baru dan sistem dispersi padat. Apabila kelarutan dari zat aktif tidak seperti yang diharapkan sehingga diperlukan usaha untuk memperbaiki kelarutan [1,2].

Sistem dispersi padat adalah dimana satu atau lebih zat aktif dalam suatu pembawa inert dalam keadaan padat, dengan pembawa yang mudah larut diantaranya: polivinilpirolidon, polietilenglikol dan urea dengan tujuan untuk memperkecil ukuran partikel, meningkatkan laju disolusi dan absorpsi obat yang tidak larut dalam air. Untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat ada beberapa cara seperti memperkecil ukuran partikel, adanya pengaruh solubilisasi dengan surfaktan, modifikasi senyawa dari garam dan solvat serta kompleks inklusi [3].

Klaritromisin adalah suatu antibiotika golongan makrolida yang mirip dengan eritromisin dan azitromisin yang menghambat sintesis protein kuman dengan jalan berikatan secara reversibel dengan ribosom sub unit 50S, dan bersifat bakteriostatik atau bakterisid tergantung dari jenis kuman dan kadarnya. Secara invitro obat ini adalah makrolida yang paling aktif terhadap *Chlamydia trachomatis*. Dosis oral untuk orang dewasa ialah 2 kali 250-500 mg sehari. Absorpsinya tidak banyak dipengaruhi oleh adanya makanan dalam lambung. Efek sampingnya adalah iritasi saluran cerna (lebih jarang dibandingkan eritromisin) dan peningkatan sementara enzim hati. Pada hewan coba, dosis tinggi menimbulkan embriotoksisitas. Klaritromisin juga meningkatkan kadar teofilin dan karbamazepin bila diberikan bersama obat-obat tersebut [4,5,6].

Dalam klasifikasi obat dikenal dengan sistem BCS (*Biopharmaceutics Classification System*) yang mengklasifikasikan zat obat berdasarkan kelarutan dalam air yang berhubungan dengan dosis pada tiga pH yang relevan dan permeabilitas usus. Menurut BCS, zat aktif obat diklasifikasikan sebagai berikut:

kelas I (kelarutan tinggi, permeabilitas tinggi), kelas II (kelarutan rendah, permeabilitas tinggi), kelas III (kelarutan tinggi, permeabilitas rendah) dan kelas IV (kelarutan rendah, permeabilitas rendah). Dalam klasifikasi BCS klaritromisin masuk ke dalam kelas II (kelarutan rendah, permeabilitas tinggi) [7,8].

Penelitian yang telah dilakukan oleh Pereira et al., (2013), dimana pembuatan dispersi padat klaritromisin dengan menggunakan derivat hydrophobic cellulosa yaitu *cellulosa acetate adipate propionate* (CAAdp). *Cellulosa acetate adipate propionate* (CAAdp) sangat efisien mencegah degradasi klaritromisin pada suasana asam sehingga bioavailabilitas secara oral dan laju disolusi dari klaritromisin meningkat pada suasana netral [9].

Berdasarkan hal tersebut maka akan dilakukan penelitian dispersi padat klaritromisin menggunakan Eudragit L100 sebagai polimer yang diharapkan dapat meningkatkan laju disolusi dari klaritromisin.

Adapun evaluasi yang akan dilakukan dalam penelitian ini meliputi, *Differential Thermal Analysis* (DTA), Difraksi sinar-X, *Scanning Electron Microscope* (SEM), *Fourier Transform Infrared* (FTIR), Kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT), Uji Kelarutan dan Uji disolusi.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut: seperangkat alat uji disolusi (SR8 *Plus Dissolution Test Station Hanson Virtual Instrument*), timbangan digital (Shimadzu-AUX 220), seperangkat alat gelas (pyrex), mortir dan stamper, rotari evaporator, KCKT (Lc 20 ad SHIMADZU), difraksi sinar-X (X-Pert PRD, England), differential thermal analysis (DTA/TG-60 SHIMADZU), *scanning electron microscopy*

(Jeol tipe JSM-6360LA, Japan), pipet ukur, singker, dan desikator vakum.

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut: Klaritromisin (Bernofarma), Eudragit L 100 (Kimia Farma), Aseton (Bratachem), Aqua bidestilata, Metanol, KH_2PO_4 .

Cara Kerja

Pemeriksaan Bahan Baku dan Bahan Pembantu

Pemeriksaan bahan baku dan bahan pembantu dengan cara yang telah ditetapkan dalam Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi IV, Handbook of Pharmaceutical Exipient 5th edition dan Martindale The Extra Pharmacopea 36 th yang meliputi pemeriksaan organoleptis, kelarutan dan identifikasi [6,10,11].

Pembuatan sistem dispersi padat

Sistem dispersi padat Klaritromisin-Eudragit L 100 dibuat dengan perbandingan 1:2; 1:1 dan 2:1 b/b.

Tabel 1. Perbandingan sistem dispersi padat Klaritromisin-Eudragit L 100

Bahan	F 1	F 2	F 3
Klaritromisin	1	1	2
Eudragit L 100	2	1	1

Pembuatan campuran fisik klaritromisin-Eudragit L 100 dengan perbandingan 1:1 b/b, dengan cara sebagai berikut:

Klaritromisin dan Eudragit L 100 ditimbang dengan perbandingan 1:1 b/b, masing-masing bahan dicampur dengan menggunakan spatula. Campuran fisik yang terbentuk disimpan didalam desikator vakum sebelum digunakan.

Evaluasi karakterisasi

Differential Thermal Analysis (DTA)

Analisis thermal dilakukan dengan menggunakan alat Differential Thermal Analysis. Suhu pemanasan dimulai dari 50 sampai 250°C dengan kecepatan pemanasan 10°C permenit. Titik lebur klaritromisin murni, campuran fisik dan sistem dispersi padat klaritromisin-Eudragit L 100 dapat ditentukan dari data thermogram *Differential Thermal Analysis*.

Penetapan pola difraksi sinar-X

Analisis pola difraksi sinar-X serbuk sampel dilakukan pada temperatur ruang dengan menggunakan alat tipe difraktometer PAN analytical. Kondisi pengukuran sebagai berikut: target logam Cu, Filter $\text{K}\alpha$, dengan voltase 40 kV pada arus 40 mA, analisis dilakukan pada rentang 2 theta 5-35. Sampel diletakkan pada kaca dan diratakan untuk mencegah orientasi partikel selama penyiapan sampel.

Scanning Electron Microscopy (SEM)

Sampel serbuk diletakkan pada sampel holder aluminium dan dilapisi dengan emas dengan ketebalan 10 nm. Sampel kemudian diamati dengan alat SEM dengan berbagai perbesaran. Voltase diatur pada 20-30 kV dan arus 12 mA.

Fourier Transform Infrared (FTIR)

Pembuatan spektrum infra merah serbuk klaritromisin, Eudragit L 100, campuran fisik, dan dispersi padat dan diukur dengan mendispersikan sampel pada plat KBr yang dikempa dengan tekanan tinggi. Kemudian diukur persen transmittan dari bilangan gelombang 4000-400 cm^{-1} .

Kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT) [10]

- Kolom: Isocratic pump C1 (Hypersil 250mm x 4,6mm, 5 μm)
- Fase gerak: Metanol, dan 0,067 M KH_2PO_4 (13:7) ditambah dengan asam fosfat pH 4,0.

- Laju alir: 1 mL/min
- Detektor: 210 nm
- Volume Injeksi: 50 μ L.
- Waktu Retensi: $\pm 7,5$

Evaluasi Validasi menggunakan metode KCKT

Evaluasi Validasi menggunakan metode KCKT, dengan cara sebagai berikut: Ditimbang sebanyak 100 mg klaritromisin dilarutkan dengan metanol, dicukupkan hingga 50 mL sehingga didapatkan larutan induk klaritromisin dengan konsentrasi 2000 μ g/mL. Kemudian dibuat seri larutan klaritromisin dalam metanol dengan berbagai konsentrasi bertingkat (200 μ g/mL, 400 μ g/mL, 600 μ g/mL, 800 μ g/mL, 1000 μ g/mL). Ditentukan luas area masing-masing konsentrasi dengan metode KCKT.

1. Uji linearitas

Dengan cara membuat kurva kalibrasi, kurva kalibrasi klaritromisin dibuat dengan memplot antara konsentrasi bertingkat dengan luas area masing-masing konsentrasi sehingga didapatkan garis lurus (linearitas) dengan persamaan $y=ax+b$.

2. Batas deteksi (LOD) dengan rumus:

$$3xSD/slope$$

3. Batas kuantifikasi (LOQ) dengan rumus:

$$10 xSD/slope$$

4. Presisi dengan rumus:

$$(SD/Xi) x 100\%$$

5. Akurasi dengan rumus:

$$[\text{Konsentrasi terukur (x)}/\text{Konsentrasi yang sebenarnya}] x 100\%$$

Penetapan kadar

Ditimbang sampel setara 60 mg klaritromisin, kemudian dilarutkan dalam metanol pada labu ukur 10 mL sampai tanda batas. Larutan induk diencerkan dengan konsentrasi 1000 μ g/mL, (5 mL diencerkan dengan fase gerak pada labu ukur 10 mL) kemudian luas areanya ditentukan dengan

metode KCKT menggunakan fase gerak metanol dan 0,067 M KH_2PO_4 (13:7), ditambah dengan asam fosfat pH 4,0. Konsentrasi klaritromisin dalam sistem ditentukan dengan menyelesaikan persamaan regresi dari kurva kalibrasi klaritromisin.

Uji kelarutan [12]

Uji kelarutan dilakukan terhadap sampel yang dibuat menjadi larutan jenuh dengan menggunakan aqua bidestilata. Ditimbang sampel setara 100 mg klaritromisin, kemudian dimasukkan kedalam erlemeyer 100 mL dan ditambahkan 100 mL aqua bidestilata dishaker menggunakan alat orbital shaker selama 24 jam. Setelah itu sampel diambil dan disaring dengan kertas whatman no.1, dan dianalisis menggunakan KCKT dengan fase gerak metanol, dan 0,067 M KH_2PO_4 (13 :7), ditambah dengan asam fosfat pH 4,0.

Penetapan Profil Disolusi

Uji disolusi klaritromisin murni, campuran fisik dan sistem dispersi padat [8,10,13]. Media disolusi (medium dapar pH 6,8) sebanyak 900 mL dimasukan dalam alat tabung disolusi, temperatur media dijaga pada suhu $37\pm 0,5^\circ\text{C}$. Serbuk hasil dispersi padat klaritromisin-Eudragit L 100, serbuk campuran fisik klaritromisin-Eudragit L 100, dan serbuk klaritromisin murni ditimbang dan disetarakan 250 mg klaritromisin murni kemudian serbuk dimasukkan dalam kapsul, dimana pada masing-masing kapsul dimasukkan ke dalam singker kemudian baru dimasukkan kedalam keranjang disolusi, alat segera dijalankan pada kecepatan 50 rpm selama 60 menit. Sampling dilakukan pada menit ke 5; 10; 15; 30; 45; dan 60 menit dan diambil masing-masing 5,0 mL pada larutan disolusi dan pada bagian atas dari dayung. Setiap pengambilan sampel, cairan medium diganti dengan medium baru dengan suhu dan volume yang sama. Masing-masing larutan yang dipipet

dimasukkan ke dalam tabung reaksi dan diuji menggunakan KCKT dengan kondisi percobaan.

Analisis Data

Profil disolusi sistem dispersi padat klaritromisin-Eudragit L 100, campuran fisik klaritromisin-Eudragit L100, dan klaritromisin diperoleh dengan membuat grafik % zat terdisolusi vs waktu. Data disolusi kemudian diolah menurut persamaan garis lurus untuk menentukan parameter yang paling sesuai, dengan menggunakan analisis persamaan Orde nol, Orde satu, Higuchi dan Korsmeyer peppas Hasil dari penetapan profil disolusi diolah dan ditentukan nilai Q_{30} dan diolah secara statistik menggunakan SPSS 21 metode ANOVA satu arah.

HASIL DAN DISKUSI

Penelitian ini bertujuan pembuatan dispersi padat dari klaritromisin dengan Eudragit L100 dapat meningkatkan laju disolusi klaritromisin dengan menggunakan metode pelarutan. Pada pembuatan dispersi padat dibuat dengan perbandingan 1:1. 2:1 dan 1:2 b/b.

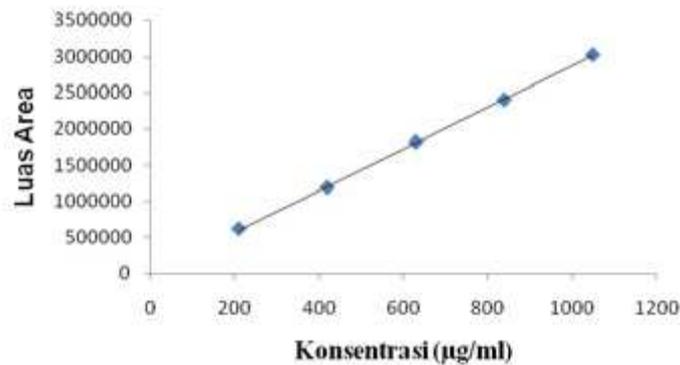
Analisis termal DTA klaritromisin dilakukan pada temperatur 40-300°C. Hasil termogram menunjukkan satu puncak endotermik yang tajam pada temperatur 227,0°C yang merupakan titik lebur klaritromisin (perubahan dari fase padat menjadi fase cair). Menurut literatur titik lebur klaritromisin 217-220°C [9]. Hasil termogram Eudragit L 100 menunjukkan satu puncak endotermik pada temperatur 145,5°C yang merupakan temperatur transisi gelas Eudragit L 100. Temperatur transisi gelas merupakan temperatur dimana suatu gelas mengalami transformasi dari padatan menjadi cairan [13]. Pada campuran fisik klaritromisin-Eudragit L100 dengan perbandingan 1:1 b/b menunjukkan ada 2 puncak endotermik semakin sempit dan memiliki

temperatur titik lebur yaitu 108,0°C dan 226,1°C, dan untuk serbuk dispersi padat klaritromisin-Eudragit L 100 1:1 b/b menunjukkan satu puncak endotermik lebih besar dan memiliki temperatur 131,3°C, untuk serbuk dispersi padat klaritromisin-Eudragit L100 1:2 b/b menunjukkan dua puncak endotermik dimana satu puncak endotermik lebar pada temperatur 137,7°C dan satu puncak endotermik yang lebih sempit pada temperatur 227,6°C, sedangkan pada serbuk dispersi padat klaritromisin-Eudragit L 100 2:1 b/b menunjukkan dua puncak endotermik dimana satu puncak endotermik lebar pada temperatur 128,8°C dan satu puncak endotermik yang sempit pada temperatur 211,5°C. Secara umum, dari data DTA ini terlihat bahwa Eudragit L100 dalam sistem dispersi padat klaritromisin-Eudragit L 100 mempengaruhi posisi puncak dan ketajaman puncak endotermik.

Analisa difraksi sinar-X pada klaritromisin dan Eudragit L 100 menunjukkan pola difraksi yang sama dengan campuran fisik tapi hanya berbeda dalam intensitas puncak interferensi yang menunjukkan perbedaan derajat kristalinitas. Hal ini mengindikasikan bahwa dispersi padat antara klaritromisin dan Eudragit L 100 berupa amorf dan tidak menghasilkan fase kristalin baru (senyawa molekular).

Hasil analisa SEM untuk sistem dispersi padat menggunakan perbesaran 250 kali terlihat ukuran kristal Eudragit L100 lebih kecil (amorf) dan Eudragit L100 menempel pada permukaan kristal klaritromisin.

Hasil pemeriksaan dengan alat spektrofotometri FT-IR didapatkan transmittan spektrum FT-IR yang relatif sama dengan transmittan spektrum IR klaritromisin yang tertera pada literatur. Hal ini dibuktikan hampir samanya transmittan klaritromisin dengan perbandingan menggunakan spektroskopi infrared pada bilangan gelombang 600-2000 cm^{-1} .



Gambar 1. Kurva Kalibrasi Klaritromisin Fase Gerak Metanol Dan 0,067 M KH_2PO_4 (13 :7), Ditambah Dengan Asam fosfat pH 4,0

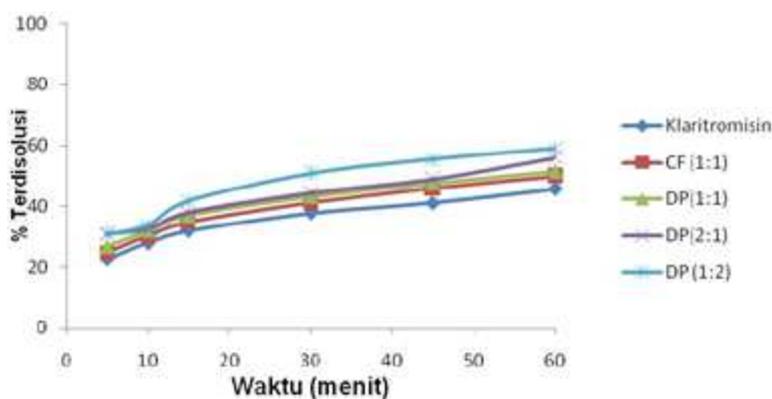
Penentuan perolehan kembali dalam bentuk campuran fisik dan dispersi padat, akan tetapi sebelum dilakukan penentuan perolehan kembali dilakukan validasi dan dibuat kurva kalibrasi untuk menentukan linearitas sehingga didapatkan persamaan $y=2880x+1113$. Kurva kalibrasi klaritromisin dibuat dengan cara membuat seri larutan menjadi beberapa konsentrasi, yaitu 200 µg/mL, 400 µg/mL, 600 µg/mL, 800 µg/mL, dan 1000 µg/mL didalam pelarut metanol. Dari seri larutan ini didapatkan persamaan regresi klaritromisin adalah $y=2880x+1113$ dan nilai $r=0,999$.

Validasi metode analisis dilakukan terhadap linieritas, LOD, LOQ, presisi dan akurasi. Linieritas dikatakan baik jika nilai $r>0,98$, dimana koefisien regresi (r) yang diperoleh menunjukkan hasil yang linier, karena memenuhi kriteria penerimaan yaitu $0,99 \leq r \leq 1$, sehingga penggunaan metode tersebut dapat digunakan untuk analisis dengan hasil yang baik. Hasil pengujian diperoleh batas deteksi pada konsentrasi 13,7109 µg/mL dan batas kuantitas pada konsentrasi 45,7030 µg/mL. Pada uji presisi ini diperoleh nilai koefisien variasi pada konsentrasi 209,8 µg/mL nilai koefisien variasi 0,0796, konsentrasi 419,6 µg/mL nilai koefisien variasi 0,0347, konsentrasi 629,4 µg/mL nilai koefisien variasi 0,4550, konsentrasi 839,2 µg/mL nilai koefisien variasi 0,0356 dan konsentrasi 1049 µg/mL dilakukan nilai koefisien variasi 0,1628,

maka dapat dikatakan bahwa analisis klaritromisin memenuhi uji yang dipersyaratkan yaitu tidak menyimpang $\pm 15\%$. Hasil nilai akurasi untuk konsentrasi 209,8 µg/mL adalah 0,0177 sampai 0,0191, konsentrasi 419,6 µg/mL nilai akurasi -0,0135 sampai -0,0131, konsentrasi 629,4 µg/mL nilai akurasi 0,0007 sampai 0,0002, konsentrasi 839,2 µg/mL nilai akurasi -0,0052 sampai -0,0047, dan konsentrasi 1049 µg/mL nilai akurasi adalah 0,0051 sampai 0,0037. Persyaratan dari uji akurasi yaitu persen akurasi (nilai % akurasi) tidak menyimpang $\pm 15\%$.

Hasil perolehan kembali campuran fisik dan sistem dispersi padat klaritromisin-Eudragit L 100 adalah untuk serbuk campuran fisik 1:1 b/b = 101,90%, serbuk dispersi padat klaritromisin-Eudragit L 100 1:1, 2:1 dan 1:2 b/b adalah 100,15%, 98,78%, dan 99,46%. Dari persyaratan yang tertera dalam suplemen II Farmakope Indonesia edisi IV tahun 2010, klaritromisin murni mengandung tidak kurang dari 96% dan tidak lebih dari 102%.

Hasil uji kelarutan klaritromisin murni = $9,55 \pm 0,11$, serbuk dispersi padat 1:1, 1:2, 2:1 b/b adalah $9,83 \pm 0,04$ µg/mL, $9,99 \pm 0,01$ µg/mL, $9,78 \pm 0,08$, dan serbuk campuran fisik 1:1 b/b $9,67 \pm 0,03$. Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa terjadi kenaikan kelarutan serbuk campuran fisik dan serbuk dispersi padat klaritromisin-Eudragit L 100 dibandingkan dengan klaritromisin murni, hal ini disebabkan karena pada dispersi padat obat



Gambar 2. Kurva Profil Disolusi Klaritromisin, Campuran Fisik, Dispersi Padat Menggunakan metoda pelarutan

berada dalam bentuk amorf.

Hasil yang diperoleh persentase rata-rata terdisolusi setelah 60 menit untuk klaritromisin adalah 45,73%, CF (1:1) 49,86%, DP (1:1) 51,53%, DP (2:1) 55,87% dan DP (1:2) 58,97% sehingga memenuhi persyaratan dari Suplemen II Farmakope Indonesia.

Hasil dari profil disolusi yang diperoleh kemudian diolah menjadi model kinetika persamaan orde 0, kinetika orde 1, persamaan Higuchi, persamaan Korsmeyer Peppas. Dari ke empat persamaan, klaritromisin cocok menggunakan persamaan Higuchi dan persamaan Korsmeyer peppas karena memiliki nilai r yang mendekati linear ($>0,98$) yaitu 0,9930 dan 0,9975. Untuk melihat perbedaan parameter antara parameter uji disolusi dengan nilai Q_{30} dilakukan pengujian statistik Anova satu arah antara campuran fisik, klaritromisin dan dispersi padat, nilai Q_{30} merupakan persentase klaritromisin terdisolusi tidak lebih dari 80% dalam waktu 30 menit. Dari data persamaan Higuchi terlihat bahwa klaritromisin terdisolusi sebanyak 41,03%, 37,75%, 43,24%, 44,24% dan 50,82%.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang dilakukan dapat diambil kesimpulan sebagai berikut :

1. Dispersi padat klaritromisin-Eudragit L 100

dapat dibuat menggunakan metode pelarutan

2. Hasil dari uji disolusi rata-rata pada menit ke 60 bahwa dispersi padat 1:2 b/b mempunyai hasil disolusi yang tinggi yaitu sebesar 58,97% dibandingkan dengan dispersi padat 1:1, dispersi padat 2:1, campuran fisik 1:1 b/b dan klaritromisin yaitu 51,53%, 55,87%, 49,86% dan 45,73%.
3. Profil disolusi dengan menggunakan uji kinetika yaitu orde 0, orde 1, persamaan Higuchi, dan persamaan Korsmeyer peppas didapatkan hasil untuk klaritromisin, campuran fisik dan dispersi padat mengikuti Persamaan Higuchi dan persamaan Korsmeyer peppas, dimana r mendekati linear ($> 0,98$).
4. Uji disolusi dengan nilai Q_{30} dilakukan pengujian statistik Anova satu arah antara campuran fisik, klaritromisin dan dispersi padat, Dari data persamaan Higuchi terlihat bahwa klaritromisin terdisolusi sebanyak 41,03%, 37,75%, 43,24%, 44,24%, dan 50,82%. Pengujian secara statistik Q_{30} dengan ANOVA satu arah didapatkan berbeda nyata ($p < 0,05$).
5. Hasil uji kelarutan antara campuran fisik, klaritromisin dan dispersi padat yaitu $9,67 \pm 0,03$, $9,55 \pm 0,11$, $9,83 \pm 0,04$, $9,99 \pm 0,01$, dan $9,78 \pm 0,08$ $\mu\text{g/mL}$ secara statistik ANOVA satu arah berbeda nyata dimana $p < 0,05$.

DAFTAR PUSTAKA

1. Shargel, L., B. C. Yu and Adrew. (2005). *Biofarmasetika Farmakokinetika Serapan (Edisi 2)*. Penerjemah : Fasich. Surabaya : Unair Press.
2. Ansel, Howard C. (1989). *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi (F.Ibrahim, Trans. IV ed.)*. Jakarta: UI Press.
3. Chiou, W. L., & Riegelman, S. (1971). *Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion System*. *J. of Pharm. Sci.*, 60, (9), 1281-1302.
4. Ganiswara,S.(2007). *Farmakologi dan Terapi*. Edisi kelima. Bagian Farmakologi FKUI. Jakarta. Universitas Indonesia Press. Hal. 720-721
5. Goodman,L.S., and A.,Gilman.,(1990).,The *Pharmacologic Basic Of Therapetic Eighth Edition.*,Mc Millan Publication Co, New York.
6. Martindale,(1982), *The Extra Pharmacopeia ed 28th*, The Pharmaceutical Press, London.
7. Lennernas,H.,Abrahamsson, B.,(2005). *The use of biopharmaceutic classification if drugs in drug discovery and development: current status and future extension*.*J.Pharm. Pharmacol.*57,273-85
8. Mohammadi, G., Hemati, V., Nikbakht, M.-R., ShahlaMirzaee, Fattahi, A., Ghanbari, K., & Adibkia, K. (2014). *In vitro and in vivo evaluation of clarithromycin urea solid dispersions prepared by solvent evaporation, electrospraying and freeze drying methods*. *Powder Technol*, 257, 168-174.
9. Pereira Junia,M., Ariza Raquel Mejia, ilevbare A Grace, E.Mc Gettigan Heather (2013).,Interplay of Degradation, Dissolution and Stabilization of Claritromycin and its Amorphous Solid Dispersion. *Molecular pharmaceutics.*,10,4640-4653.
10. Departemen Kesehatan Republik Indonesia (2010), *Suplemen II Farmakope Indonesia (Edisi IV)*, Jakarta., Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
11. Rowe, R. C, Paul J.S, Sian C.O (2006). *Handbook of Pharmaceutical Excipient*, (5 th Ed). London : The Pharmaceutical Press
12. Kritika Thakur., Nagpal Meenu.,Aggarval Geeta., Kaur Rupinder., Kumar Jain Upendra.,(2014). *Development and Evaluation of Solid Dispersion Using Binary and Ternary Complexes.*, Departemen of Pharmaceutics., India., 1793-1812.
13. Departemen Kesehatan Republik Indonesia (2011) , *Suplemen III Farmakope Indonesia (Edisi IV)*, Jakarta., Departemen Kesehatan Republik Indonesia.1
14. Fried, Joel R.(1995). *Polymer science and technology*. New Jersey: Prentice Hall PTR.