

**MODIFIKASIDAN KARAKTERISASI KRISTAL SFERIS LORATADIN
DENGAN METODE *SPHERICAL AGGLOMERATION* (SA)**



Diajukan oleh:

**Indri Nofita Sari
21154436A**

**Kepada
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2019**

**MODIFIKASI DAN KARAKTERISASI KRISTAL SFERIS LORATADIN
DENGAN METODE SPHERICAL AGGLOMERATION (SA)**

 **SKRIPSI**
*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)
Program Studi S1-Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

Oleh :

**Indri Nofita Sari
21154436A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2019**

PENGESAHAN SKRIPSI

berjudul :

**MODIFIKASI DAN KARAKTERISASI KRISTAL SFERIS LORATADIN
DENGAN METODE *SPHERICAL AGGLOMERATION* (SA)**

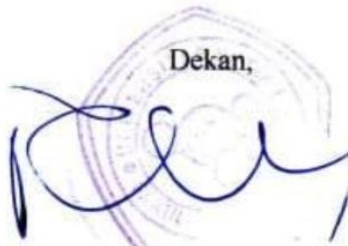
Oleh :

**Indri Nofita Sari
21154436A**

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 18 Juli 2019

Mengetahui ,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi

Dekan,



Prof. Dr. R. A. Oetari, SU., MM.,M.Sc., Apt

Pembimbing,



Dr. Drs. Supriyadi, M.Si

Pembimbing pendamping,



Muhhamad Dzakwan, M.Si.,Apt

Penguji :

1. Ilham Kuncahyo, S.Si., M.,Sc., Apt
2. Dr. Nuraini Harmastuti, S.Si.,M.Si
3. Anita Nilawati, S.Farm., M.Farm., Apt
4. Dr. Drs. Supriyadi, M.Si.

1.
2.
3.
4.



HALAMAN PERSEMBAHAN

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

“Dengan menyebut nama Allah Yang Maha Pemurah lagi Maha Penyayang”

*“Sesungguhnya bersama kesulitan itu ada kemudahan”
(Qs. Al-Insyirah: 6)*

*“Allah SWT akan memberikan kelapangan sesudah kesempitan”
(Qs. At-Talaq: 7)*

Ku persembahkan karya ini kepada :

1. Keluarga besarku tercinta
Bapak Samsul Hadi ibu Asmah tersayang, yang telah memberikan dukungan, motivasi, serta do'a. Terimakasih telah menjadi orangtua dan pahlawan yang sangat luar biasa. Terimakasih atas segala kerja keras yang selalu berusaha membiayai kuliah saya hingga menjadi sarjana farmasi dan selalu berusaha membuat anaknya tidak kekurangan selama di kota solo.
Untuk adik-adik tersayang Danang Susilo Hadi dan Muhammad Wasis Hadi Kusuma serta seluruhn keluarga besar ku terimakasih yang tak ada henti-hentinya memberikan dukungan sampai saya menyelesaikan kuliah.
2. Sahabat dan teman seperjuangan dari Kudus, Teori 4 2015, Teori 1 2018, Kelompok 3 FUM 2018 di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, serta Agama, Almameter, Bangsa dan Negaraku Tercinta.

PERNYATAAN

Saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 18 Juli 2019



Indri Nofita Sari

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr.Wb.

Puji Syukur Alhamdulillah penulis panjatkan kehadiran Allah SWT, atas segala rahmat dan karunia yang telah diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini tepat pada waktunya. Tetesan air mata bahagia dan bangga tercurah bagi penyelesaian skripsi yang berjudul “**MODIFIKASI DAN KARAKTERISASI KRISTAL SFERIS LORATADIN DENGAN METODE SPHERICAL AGGLOMERATION (SA)**”. Skripsi ini merupakan salah satu syarat kelulusan dan untuk mendapatkan gelar kesarjanaan bagi mahasiswa Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi. Pada kesempatan ini penulis menyadari bahwa sangatlah sulit menyelesaikan skripsi ini tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak dari masa perkuliahan sampai pada penyusunannya. Oleh karena itu, tidak lupa penulis mengucapkan rasa terimakasih sebesar-besarnya atas bantuan, kepada yang terhormat:

1. Dr. Ir. Djoni Taringan, MBA., selaku Rektor Universitas Setia Budi.
2. Prof. Dr. R. A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.
3. Dr. Drs. Supriyadi, M.Si selaku pembimbing utama yang telah berkenan membimbing dan telah memberikan petunjuk serta pemecahan masalah hingga selesai penyusunan skripsi.
4. Muhammad Dzakwan, M. Si,. Apt. selaku pembimbing pendamping yang telah berkenan membimbing dan telah memberikan petunjuk serta pemecahan masalah hingga selesai penyusunan skripsi dan kunjungan saat praktikum.
5. Bapak dan Ibu dosen, selaku penguji skripsi yang telah meluangkan waktu dan memberi masukan serta saran demi kesempurnaan skripsi.
6. Kepala Perpustakaan dan seluruh karyawan Universitas Setia Budi Surakarta yang telah menyediakan buku-buku dan literatur dalam penyusunan skripsi.

7. Orang tuaku Bapak Samsul Hadi dan Ibu Asmah, Adikku Danang Susilo Hadi dan Muhammad Wasis Hadi Kusuma, terimakasih banyak atas segalanya I Love kalian semua tanpa kalian kurang bermakna hidup ini.
8. Sesepeuh dan anggota keluarga Kusuma Quddus yang menjadi motivasi terbesar atas doa ridha pangestunya terselesaikanlah skripsi ini, terimakasih.
9. Teman berjuang skripsiku Rizqi Loni Asifa dan Reta Rosiana Dewi yang telah mendengarkan keluh kesah dan memberikan semangat serta menyumbangkan tukar pikiran mengenai skripsi.
10. Untuk tetua ku tersayang Viki Nurlita, teman jalan Zunita Anggraini dan Bu Kaji ku Dewi Aimaul Chotimah terimakasih do'a dan dorongan motivasi yang kalian berikan serta waktu untuk menghibur dan tempat keluh-kesah.
11. Adik-adik kost Amel, Ana, Gita dan Putri I Love terimakasih kebersamaan kita yang penuh canda tawa, kehangatan seperti keluarga dan selalu mendengarkan curhatan ku.
12. Sister ku Wulan Sari terimakasih do'a dan supportnya I Love You sister.
13. Yang selalu memberi wejangan, semangat, motivasi tentang cinta dan cita-cita serta teman bergadang, terimakasih Muhsin Abdullah.
14. Untuk Didik Darmaji terimakasih selalu menjadi penyemangat dan pengingat untuk mengerjakan skripsi ini serta teman mencari hiburan.
15. Untuk abang Rikad dan Mbak Aliya support dan perhatian, terimakasih banyak selalu memberikan jalan keluar dan abang terimakasih di antar wira-wiri.
16. Sahabatku di Kudus Farida, Endhar, Tito, Nono, Bagus, Amir dan Khafi terimakasih untuk waktu kalian untuk selalu menghiburku yang penuh canda tawa bahagia.
17. Teman-teman ku SMK AL-ISLAM KUDUS yang juga menjadi tempat tukar pikiran.
18. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu yang telah memberikan bantuan dalam penyusunan skripsi ini.

Skripsi ini masih jauh dari kata sempurna, maka kritik dan saran dari pembaca sangat berguna untuk memperbaiki penelitian dimasa datang. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi ilmu pengetahuan khususnya bagi pemikiran dan pengembangan ilmu farmasi.

Wassalamu'alaikum Wr.Wb.

Surakarta, 18 Juli 2019

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Indri Nofita Sari', written in a cursive style.

Indri Nofita Sari

DAFTAR ISI

| | Halaman |
|---|----------------|
| HALAMAN JUDUL..... | i |
| PENGESAHAN SKRIPSI..... | ii |
| HALAMAN PERSEMBAHAN..... | iii |
| LEMBAR PERNYATAAN..... | iv |
| KATA PENGANTAR | v |
| DAFTAR ISI..... | viii |
| DAFTAR GAMBAR | xii |
| DAFTAR TABEL..... | xiii |
| DAFTAR LAMPIRAN..... | xiv |
| INTISARI..... | xv |
| ABSTRACT | xvi |
| BAB I. PENDAHULUAN | 1 |
| A. Latar Belakang Masalah..... | 1 |
| B. Rumusan Masalah..... | 4 |
| C. Tujuan Penelitian | 5 |
| D. Kegunaan Penelitian..... | 5 |
| BAB II. TINJAUAN PUSTAKA..... | 6 |
| A. Loratadin | 6 |
| B. Kristal sferis | 7 |
| 1. Pegertian Kristal sferis | 7 |
| 2. Faktor-faktor yang mempengaruhi proses kristal sferis..... | 8 |
| 2.1 Peran pelarut..... | 8 |

| | |
|---|-----------|
| 2.2 Peran suhu | 8 |
| 2.3 Peran aditif | 9 |
| 2.4 Peran agitasi | 9 |
| 3. Manfaat dari proses kristal sferis | 9 |
| 4. Keuntungan dan kekurangan Kristal sferis | 9 |
| 4.1 Keuntungan kristal sferis..... | 9 |
| 4.2 Kerugian kristal sferis | 10 |
| C. Metode pembuatan kristal sferis | 10 |
| 1. Metode aglomerasi bulat | 10 |
| 2. Crystallo-co-aglomerasi (CCA) | 11 |
| 3. Difusi pelarut quasi-amonia (QESD) | 12 |
| 4. Sistem difusi ammonia (ADS) | 12 |
| 5. Teknik netralisasi (NT) | 13 |
| D. Studi Preformulasi..... | 14 |
| 1. Pelarut DMSO..... | 14 |
| 2. PVP (Polivinil pirolidon) | 15 |
| 3. Etil Asetat..... | 16 |
| E. Landasan Teori..... | 16 |
| F. Hipotesis..... | 18 |
| BAB III. METODE PENELITIAN..... | 19 |
| A. Populasi dan Sampel | 19 |
| B. Variabel Penelitian | 19 |
| 1. Identifikasi Variabel Utama | 19 |
| 2. Klasifikasi Variabel Utama | 19 |
| 3. Definisi Operasional Variabel Utama | 20 |
| C. Alat dan Bahan | 20 |
| 1. Alat | 20 |
| 2. Bahan..... | 20 |

| | |
|---|--------|
| D. Rencana Penelitian | 21 |
| 1. Percobaan Pendahuluan | 21 |
| 2. Formulasi Kristal Sferis Loratadin | 21 |
| 3. Pembuatan Kristal Sferis Loratadin | 21 |
| 4. Karakterisasi Kristal Sferis Loratadin | 21 |
| 4.1 Uji morfologi dengan mikroskop cahaya | 21 |
| 4.2 Uji SEM (Scanning Microscopy Electron) | 21 |
| 4.3 Uji XRD (X-Ray Diffraction) | 22 |
| 4.4 Penentuan % rendemen dari kristal sferis loratadin | 22 |
| 4.5 Uji Kelarutan | 22 |
| 5. Pembuatan kurva baku loratadin dengan metode spektrofotometri UV | 22 |
| 5.1 Pembuatan larutan induk | 22 |
| 5.2 Penetapan panjang gelombang maksimum | 22 |
| 5.3 Penetapan <i>operating time</i> | 23 |
| 5.4 Pembuatan larutan seri kurva kalibrasi | 23 |
| 6. Uji Validasi Metode Spektrofotometri UV-Vis | 23 |
| 6.1 Linearitas (Linearity) | 23 |
| 6.2 Penentuan batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ) | 24 |
| 6.3 Akurasi | 24 |
| 6.4 Presisi | 25 |
| E. Jalan Penelitian | 26 |
| BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN | 27 |
| A. Percobaan Pendahuluan | 27 |
| B. Formula terpilih kristal sferis | 27 |
| C. Pembuatan kristal sferis | 28 |
| D. Karakterisasi kristal sferis loratadin | 29 |

| | |
|--|-----------|
| E. Pembuatan kurva baku loratadin | 32 |
| F. Verifikasi metode analisis | 33 |
| G. Kelarutan | 34 |
| BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN | 36 |
| A. Kesimpulan | 36 |
| B. Saran..... | 36 |
| DAFTAR PUSTAKA | 37 |
| LAMPIRAN | 41 |

DAFTAR GAMBAR

| | Halaman |
|--|----------------|
| Gambar 1. Struktur bangun loratadin..... | 6 |
| Gambar 2. Proses pembentukan aglomerasi bola | 11 |
| Gambar 3. Proses Crystallo-co-aglomerasi (CCA)..... | 11 |
| Gambar 4. Proses Difusi pelarut quasi-emulsi (QESD)..... | 12 |
| Gambar 5. Sistem difusi ammonia (ADS) | 13 |
| Gambar 6. Teknik netralisasi (NT) | 14 |
| Gambar 7. Struktur kimia DMSO | 14 |
| Gambar 8. Struktur kimia PVP | 15 |
| Gambar 9. Struktur kimia Etil Asetat..... | 16 |
| Gambar 10. Skema jalannya penelitian..... | 26 |
| Gambar 11. Hasil Uji Mikroskop (Perbesaran 100x)..... | 29 |
| Gambar 12. Hasil uji SEM (Scanning Microscopy Electron)..... | 30 |
| Gambar 13. Hasil XRD. | 31 |
| Gambar 14. Kurva kalibrasi loratadin..... | 32 |

DAFTAR TABEL

| | Halaman |
|---|----------------|
| Tabel 1. Formula kristal sferis | 21 |
| Tabel 2. Parameter validasi metode analisis kurva kalibrasi loratadin | 33 |
| Tabel 3. Hasil uji kelarutan | 34 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | Halaman |
|---|----------------|
| Lampiran 1. COA (Certificat Of Analysis) Loratadin | 42 |
| Lampiran 2. Penentuan panjang gelombang | 44 |
| Lampiran 3. Penentuan <i>operating time</i> | 44 |
| Lampiran 4. Serbuk loratadin dan serbuk kristal sferis..... | 45 |
| Lampiran 5. Hasil uji morfologi 3 formula..... | 46 |
| Lampiran 6. Hasil uji morfologi mikroskop optik (perbesaran 100x) | 47 |
| Lampiran 7. Hasil uji SEM | 48 |
| Lampiran 8. Hasil uji XRD | 49 |
| Lampiran 9. Perhitungan % rendemen | 52 |
| Lampiran 10. Permbuatan kurva kalibrasi | 53 |
| Lampiran 11. Perhitungan kurva kalibrasi | 53 |
| Lampiran 12. Perhitungan LOD dan LOQ..... | 55 |
| Lampiran 13. Perhitungan presisi | 56 |
| Lampiran 14. Perhitungan akurasi | 57 |
| Lampiran 15. Perhitungan kelarutan | 57 |
| Lampiran 16. Perhitungan PVP 1% | 58 |

INTISARI

SARI. I.N., 2019, MODIFIKASI DAN KARAKTERISASI KRISTAL SFERIS LORATADIN DENGAN METODE SPHERICAL AGGLOMERATION (SA), SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Tujuan utama dari penelitian ini adalah untuk meningkatkan kelarutan dan mengetahui sifat dari Loratadin (LOR) setelah dilakukan karakterisasi. Loratadin (LOR) merupakan antihistamin yang tidak larut dalam air dan merupakan BCS kelas II sehingga dilakukan modifikasi partikel melalui Spherical Crystallization dengan metode aglomerasi bulat (*spherical agglomeration*).

Dalam studi ini DMSO, Etil asetat, air dan PVP (Polivinil Piroolidon) digunakan sebagai pelarut baik, cairan penghubung dan polimer. Pemilihan pelarut ini tergantung pada ketidakmampuan pelarut dan kelarutan obat dalam pelarut individu. Karenanya DMSO, Etil asetat, air dipilih sebagai pelarut yang baik, cairan penghubung dan pelarut yang buruk. Loratadin larut dalam DMSO tetapi tidak larut dalam air.

Aglomerasi yang terbentuk dikarakterisasi dengan melihat di mikroskop optik, X-ray diffraction (XRD), dihitung % rendemen dan uji kelarutan. Hasil dari mikroskop terlihat bahwa permukaan kristal murni loratadin yang semula jarum berubah menjadi bulat dengan perbesaran 100x. Hasil dari uji dengan SEM didapatkan ukuran partikel 300 μm dengan perbesaran 200x. Pada uji XRD didapatkan kesimpulan bahwa terdapat perubahan di puncak-puncak difraktogram dari kristal sferis loratadin karena terdapat PVP dan adanya faktor lain seperti suhu dan pengadukan. Rendemen yang dihasilkan sebanyak 92,21%. Hasil studi kelarutan kristal sferis didapatkan 7,50354 mg/ml dan obat murni 3,57568 mg/ml yang menunjukkan bahwa setelah di modifikasi permukaan partikelnya, kristal sferis loratadin mampu meningkatkan kelarutan obat murni.

Kata kunci : loratadin, kristalisasi bulat, aglomerasi bulat, XRD

ABSTRACT

SARI. I.N., 2019. MODIFICATION AND CHARACTERIZATION OF SPHERICAL LORATADIN CRYSTALS BY SPHERICAL AGGLOMERATION (SA), SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

The main objective of this study was to improve solubility and know the character of Loratadin (LOR) after characterization. Loratadin (LOR) is an antihistamine that is not soluble in water and is class II BCS so that particle modification is carried out through Spherical Crystallization using spherical agglomeration.

In this study DMSO, Ethyl acetate, water and PVP (Polyvinyl Piroolidone) are used as good solvents, connecting fluids and polymers. The choice of this solvent depends on the inability of the solvent and the solubility of the drug in individual solvents. Therefore DMSO, ethyl acetate, water is chosen as a good solvent, poor connecting fluid and solvent. Loratadine is soluble in DMSO but not soluble in water.

The formed agglomerates were characterized by looking at opic microscopy, X-ray diffraction (XRD), calculated% yield and solubility test. The results of the microscope showed that the surface of the pure crystal loratadine which had originally changed to a round with a magnification of 100x. The results of the SEM test obtained a particle size of 300 μm with 200x magnification. In the XRD test, it was concluded that there were changes in the diffractogram peaks of spherical loratadin crystals because there was PVP and other factors such as temperature and stirring. The yield produced is 92.21%. The results of the study of spherical crystal solubility were 7,50354mg / ml and pure drugs 3,57568 mg / ml which showed that after modification of the particle surface, spherical crystals of loratadine were able to increase the solubility of pure drugs.

Keywords : Loratadin, spherical agglomeration, spherical crystallization, XRD