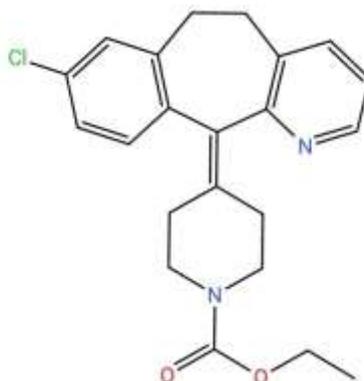


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Loratadin



Gambar 1. Struktur kimia loratadin

Loratadin merupakan obat golongan non sedatif antihistamin yang memiliki rasa pahit (Raju *et al.* 2013 dan McEvoy 2008). Loratadin mempunyai rumus molekul C₂₂H₂₃ClN₂O₂ dengan struktur kimia yaitu etil-4-8(kloro-5,6-dihidro-11H-benzoat[5,6] siklohepta [1,2-b] piridin-11-ilidena)-1-piperidinkarboksilat (Anonim 2014). Organoleptis loratadin berupa serbuk putih tulang yang tidak larut dalam air tetapi mudah larut dalam toluen, aseton, dan kloroform (Anonim 2014). Loratadin merupakan suatu antihistamin “long acting” dengan aktivitas antagonis kompetitif selektif terhadap reseptor H₁ perifer (Anonim 2002). Loratadin digunakan untuk meredakan gejala-gejala yang berkaitan dengan rhinitis alergi, seperti bersin-bersin pilek (*rhinorea*) dan rasa gatal pada hidung, demikian juga rasa gatal dan tanda-tanda urtikaria kronis serta penyakit-penyakit dermatogis lainnya. Dosis oral 10mg, diberikan 1 kali sehari. Pada anak-anak umur 2 sampai 5 tahun 5mg diberikan 1 kali sehari dan pada anak-anak 6-12 tahun 10mg diberikan 1 kali sehari (Martindale 2009). Efek samping loratadin tidak memperlihatkan efek sedatif yang secara klinis bermakna pada pemberian

dosis 10mg. Efek samping yang sering dilaporkan sakit kepala, mulut kering, jantung berdebar, gangguan pencernaan seperti mual dan muntah. Studi penelitian klinis terkontrol efek samping loratadin sebanding dengan plasebo, dimana loratadin tidak memperlihatkan sifat sedatif atau kolinergik yang secara klinis bermakna (Tjay dan Rahardja 2007).

Loratadin merupakan salah satu obat golongan antihistamin generasi kedua yang bekerja panjang dengan aktivitas antagonis terhadap reseptor histamin perifer H1 yang selektif. Loratadin diklasifikasikan ke dalam BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) kelas II. Loratadin memiliki kelarutan dalam air yang rendah dan laju disolusi yang rendah (Pooja *et al.* 2011). Dosis lazim loratadin adalah 5 mg dan 10 mg. Loratadin dengan cepat diserap dari saluran gastrointestinal setelah dosis oral, konsentrasi plasma puncak yang dicapai dalam waktu sekitar 1 jam (Martindale 2009). Kelarutan obat yang rendah dalam air menyebabkan laju disolusinya rendah sehingga memperlambat penyerapan obat pada gastrointestinal.

B. Kristal Sferis

1. Pengertian Kristal Sferis

Kristalisasi bola (*Spherical Crystallization / SC*) adalah teknik yang dapat mengubah secara langsung kristal halus yang dihasilkan dalam proses kristalisasi menjadi bentuk bulat (Kawashima *et al.*, 1984, Eros *et al.*, 2000). Metode aglomerasi bola (SA) didefinisikan oleh Kawashima sebagai “Proses aglomerasi yang mengubah kristal secara langsung menjadi bentuk bulat yang dipadatkan selama proses kristalisasi”. Kristalisasi bola Kawashima menyarankan untuk mendapatkan ukuran pembesaran partikel selama tahap kristalisasi dengan mengendalikan aglomerasi kristal dengan sifat terkontrol (Kawashima *et al.*, 1984). Teknik kristalisasi sferis juga melibatkan penggunaan cairan penghubung yang memberikan kompresibilitas dengan bertindak sebagai cairan bergranulasi. Jadi kristalisasi sferis adalah

metode yang membantu mencapai flowabilitas dan kompresibilitas yang baik. Beberapa obat juga telah direkristalisasi dengan teknik aglomerasi bola menggunakan bahan polimer untuk mengubah profil pelepasannya (Yadav et al., 2009). Metode kompresi langsung untuk pembuatan tablet hemat biaya dan mudah divalidasi. Berbagai teknik lain seperti hidrotropi, kristalisasi nano, teknik ekstrusi meleleh panas, granulasi bantu uap, granulasi apung, suspensi nano kering, teknologi liquisolid, dan teknik cryo tersedia untuk perbaikan kelarutan, namun teknik *spherical agglomeration* tidak hanya meningkatkan pembubaran juga meningkatkan karakteristik bubuk dari bahan aktif (Garala et al., 2012).

Kristalisasi bola yang khas menggunakan tiga pelarut: satu adalah media pembubaran obat yaitu pelarut yang baik, yang lain adalah media yang sebagian melarutkan obat dan memiliki sifat membasahi yaitu menjembatani cairan, dan yang terakhir tidak dapat dipisahkan dengan zat obat yaitu pelarut yang buruk (Yadav et al., 2009, Nokhodchi et al., 2007). Kristalisasi bola telah diterapkan pada beberapa obat, dan telah ditemukan bahwa sifat produk cukup sensitif terhadap jumlah cairan penghubung.

2. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Proses Kristal Sferis

2.1 Peran pelarut. Karakter pelarut, jumlah, dan sifat cairan menjembatani mempengaruhi ekuator aglomerat yang diperoleh. Dalam proses SA (*Spherical Agglomeration*) yang khas, aturan umum menyatakan bahwa seiring bertambahnya jumlah cairan penjembatani, ukuran aglomerat juga meningkat (Maghsoodi, 2015). Namun, pengamatan menyatakan bahwa setelah jumlah cairan penjembatanan tertentu telah ditambahkan ke sistem, kenaikan lebih lanjut tidak terlihat perubahan ukuran aglomerat.

2.2 Peran Suhu. Suhu yang optimal memiliki peranan penting dalam proses aglomerasi. Pada suhu yang lebih tinggi di atas suhu kamar, kristal memiliki sebagian besar denda dan tidak ada aglomerasi yang terjadi. Pada suhu yang lebih rendah, aglomerasi yang lebih besar terbentuk

dibandingkan dengan aglomerat yang terbentuk pada suhu kamar, yang tentunya mengurangi kelarutan dan kekuatan mekanik.

2.3 Peran aditif. Kehadiran polimer seperti hidroksipropil metil selulosa, polietilen glikol dan polivinil pirolidon menunda waktu nukleasi. Polimer ini akan mencegah agregasi kristal secara spontan sehingga memberikan waktu yang cukup untuk pembentukan aglomerat bola. Polimer mengganggu ukuran spherisitas dan partikel karena dimodifikasi.

2.4 Peran agitasi. Agitasi memainkan peran penting dalam ukuran partikel aglomerat. Setiap perubahan tingkat dan durasi agitasi akan mempengaruhi bentuk dan ukuran produk. Tingkat agitasi yang lebih tinggi menyebabkan penurunan gumpalan aglomerat sehingga terjadi aglomerat lebih kecil dengan denda atau sama sekali tidak aglomerat. Tingkat agitasi yang lebih rendah akan menghasilkan ukuran bola yang tidak beraturan. Optimalisasi kecepatan agitasi adalah kebutuhan untuk produksi produk yang sesuai

3. Manfaat dari proses kristal sferis

Bentuk bulat dari produk akhir yang dibentuk secara drastis meningkatkan sifat mikromeritik dari kristal obat (Kawashima et al., 1994). Peningkatan dalam wettability dan tingkat disolusi dari beberapa obat ditemukan oleh pemanfaatan proses ini. Teknik ini dapat memungkinkan proses selanjutnya seperti pemisahan, filtrasi, pengeringan dll untuk dilakukan secara lebih efisien (Yadav et al., 2009). Selanjutnya kristal yang diaglomerasi yang dihasilkan dapat dengan mudah dicampur dengan bubuk farmasi lain karena bentuk bulat (Kawashima et al., 1984).

4. Keuntungan dan kerugian kristal sferis

4.1 Keuntungan kristal sferis. Teknik ini dapat digunakan untuk menutupi rasa pahit obat. Meningkatkan karakteristik arus dan karakteristik kompresi obat yang bisa langsung di kompresi ke dalam tablet. Sifat mikrometrik kristal obat yang di aglomerasi, mudah digabungkan dengan

serbuk farmasi lainnya. Karena teknik ini memiliki jumlah operasi unit yang sedikit dan dapat diperpanjang setelah kristalisasi. Karenanya biaya produksi bisa diminimalisir. Teknik ini dapat digunakan dalam penyusunan sistem pengiriman obat partikulat baru seperti *microsponges*, mikrosfer, nanospheres, *microballons*, nanopartikel, *micropellets*. Proses yang sederhana dan ekonomis.

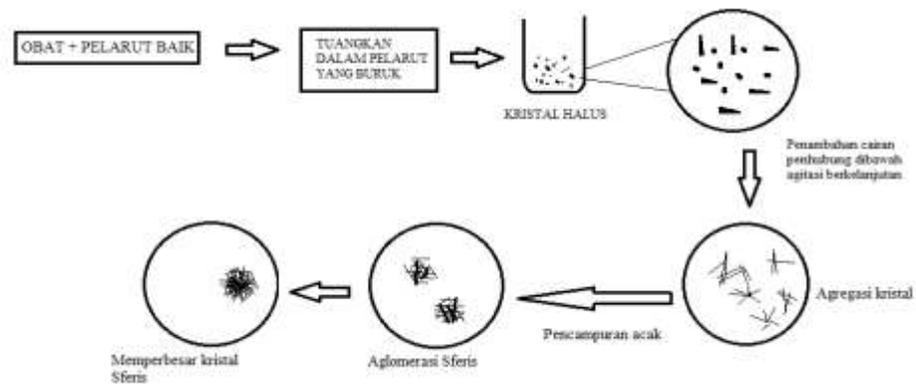
4.2 Kerugian kristal sferis. Adapun kerugian kristal sferis ini yaitu proses ini memerlukan pemilihan pelarut yang tepat. Parameter seperti (temperatur, kecepatan, agitasi, jumlah dan metode *bridging liquid*) perlu dioptimalkan.

C. Metode pembuatan Kristal Sferis

1. Metode aglomerasi bulat

Teknik ini merupakan suatu teknik pembubaran partikel dimana kristal halus dibentuk dengan metode kristalisasi menggunakan tiga jenis pelarut. Dalam proses ini, obat dilarutkan dalam sistem air, etanol dan kloroform yang berperilaku sebagai pelarut lemah, pelarut yang baik, dan cairan penghantar (Kawashima *et al.*, 1995). Pelarut baik dimana obat dapat larut. Pelarut buruk dimana obat tidak dapat larut tetapi pelarut baik seharusnya tidak bercampur dengan pelarut buruk. Sebagai solusi obat dituangkan dalam kristalisasi pelarut simultan yang lambat dari bahan farmasi aktif terjadi, cairan ketiga yang dikenal sebagai cairan *bridging* yang memiliki *miscibility* rendah dengan pelarut yang buruk namun memiliki afinitas yang baik dengan obat ditambahkan secara terkendali ke bejana kristalisasi. Oleh karena itu, akan membentuk jembatan antara partikel dan menyebabkan ikatan dari partikel. Dalam proses ini, harus diperhatikan bahwa pelarut yang baik dan pelarut yang buruk harus memiliki afinitas yang lebih besar daripada afinitas obat dan pelarut yang baik (Goczó *et al.*, 2000). Proses ini sederhana dan membutuhkan

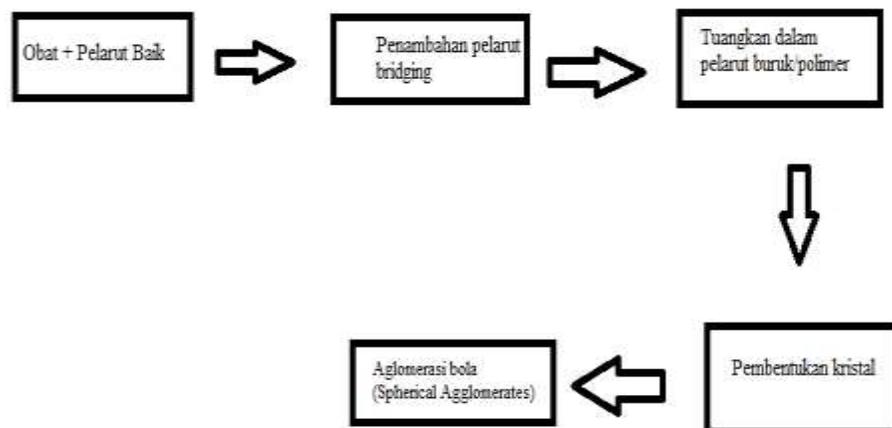
pertimbangan kelarutan obat dan kondisi aglomerasi. Parameter yang harus dioptimalkan adalah jumlah dan metode penambahan *bridging liquid*, temperatur, kecepatan agitasi untuk mendapatkan hasil kristal bulat maksimum (Patil Pradnya *et al.*, 2011).



Gambar 2. Proses pembentukan aglomerasi bola

2. Crystallo-co-aglomerasi (CCA)

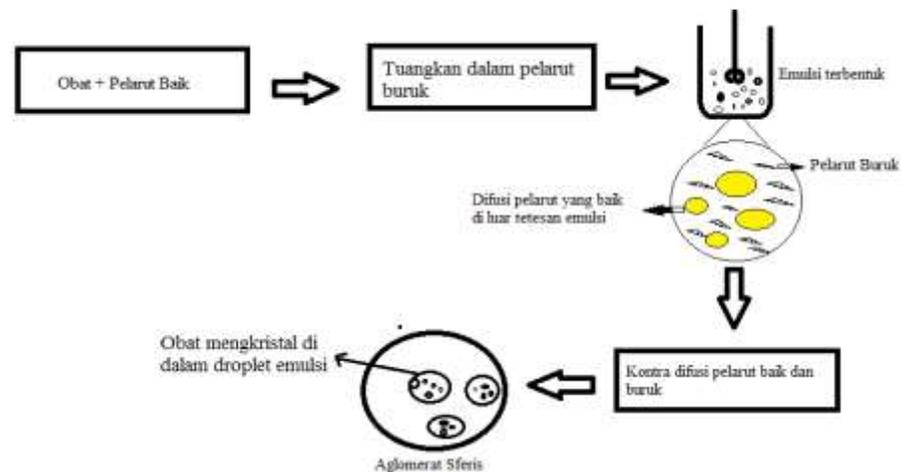
Kristalisasi terjadi dengan adanya bahan inert eksternal atau pelunak. Teknik kristalisasi sferismembatasi penerapannya hanya pada obat-obatan dosis tinggi sedangkan CCA efektif jikabahan aktif dengan dosis rendah menggunakan bahan aktif lain atau pengencer seperti talk, pati natrium glikolat, dan pati.



Gambar 3. Proses Crystallo-co-aglomerasi (CCA)

3. Difusi pelarut quasi-emulsi (QESD)

Teknik ini biasanya diterapkan untuk persiapan mikrosfer. Di sini interaksi antara obat dan pelarut yang baik lebih kuat daripada pelarut yang baik dan pelarut miskin, maka larutan obat pelarut yang baik terdispersi dalam pelarut miskin, menghasilkan tetesan emulsi kuasi, bahkan jika pelarut biasanya dapat bercampur (Yadav et al., 2009). Ini karena peningkatan tegangan antar muka antara pelarut baik dan pelarut miskin. Kemudian pelarut yang baik berdifusi secara berangsur-angsur keluar dari tetesan emulsi ke dalam pelarut fase luar yang buruk. Difusi counter dari pelarut miskin ke dalam droplet menginduksi kristalisasi obat dalam droplet karena penurunan kelarutan obat dalam droplet yang mengandung pelarut miskin. Langkah-langkah yang terlibat dalam QESD ditunjukkan pada Gambar 4.

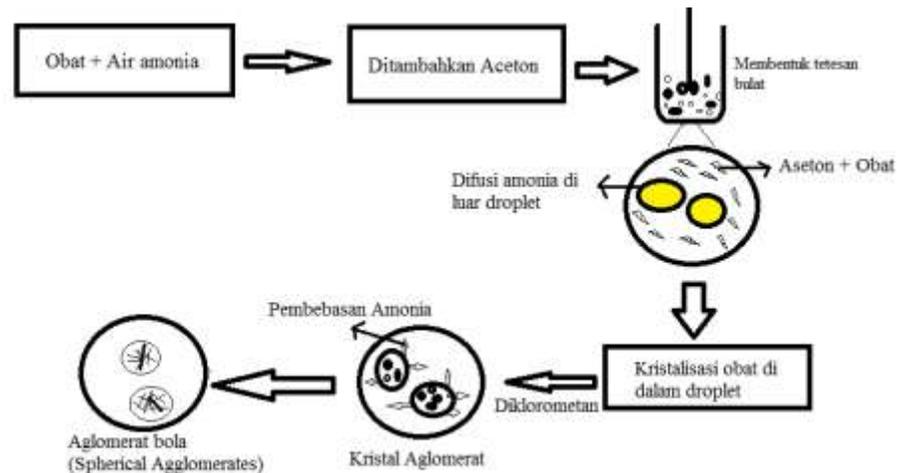


Gambar 4. Teknik Difusi pelarut quasi-emulsi (QESD)

4. Sistem difusi ammonia (ADS)

Dalam teknik ini, sistem air amonia digunakan sebagai pelarut yang baik dan pelarut yang buruk dipilih tergantung pada kelarutan obat dalam pelarut itu. Amonia-air juga bertindak sebagai cairan penghubung. Teknik ini biasanya dimaksudkan untuk obat amfoter yang tidak dapat diaglomerasi oleh prosedur konvensional. Seluruh proses diselesaikan dalam tiga tahap. Bahan

aktif yang bersifat zwitterionik, dapat larut dalam larutan asam dan basa namun tidak larut dalam pelarut netral dan organik yang berdasarkannya membuat sulit untuk menggunakan teknik *spherical agglomeration* umum. Solusi obat ammonia (terutama alkali) obat bila ditambahkan ke campuran pelarut organik dan pelarut organik yang tidak bercampur, air ammonia berdifusi ke luar lapisan pelarut organik, air-amonia sisa bertindak sebagai cairan menjembatani sehingga mengikat kristal secara bersamaan dan menghasilkan partikel berbentuk seragam yang lebih besar (Gupta *et al.*, 2010).

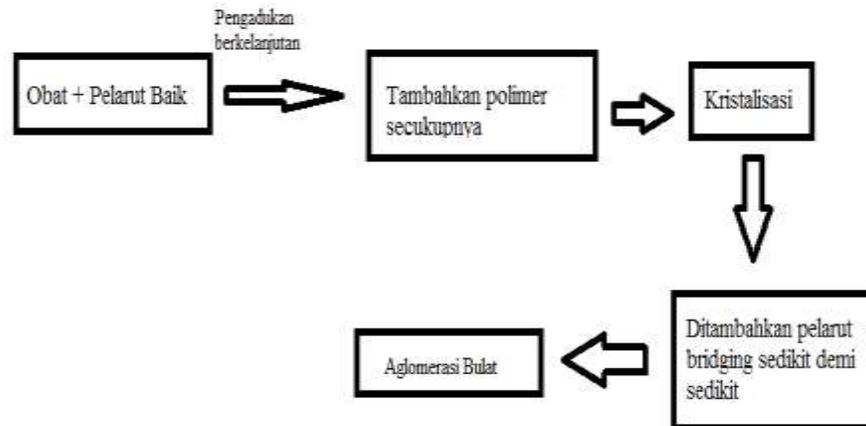


Gambar 5. Sistem difusi ammonia (ADS)

4. Teknik Netralisasi (NT)

Teknik ini melibatkan pembentukan kristal halus dengan netralisasi dan akibatnya aglomerasi mereka dengan cairan penghubung. Kristalisasi bulat dari tolbutamide dan fenitoin dilaporkan oleh teknik ini. Obat itu dilarutkan dalam larutan alkali dan kemudian dituangkan ke dalam larutan asam yang mengandung polimer dan cairan penghubung di bawah konstan agitasi. Kristal obat diendapkan oleh netralisasi basa dengan asam. Kemudian kristal yang diendapkan secara simultan diaglomerasi dengan polimer yang dimasukkan melalui aksi pembasahan cairan

penghubung. Dengan penambahan aglomerat bulat kompak yang larut dalam air dapat diperoleh distribusi ukuran partikel yang sempit dan kemampuan kemasan bebas yang sangat baik (Sano *et al.*, 1987).

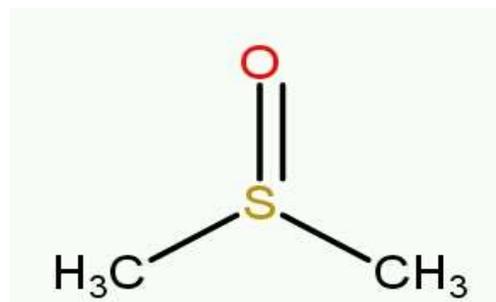


Gambar 6. Teknik netralisasi (NT)

D. Studi Preformulasi

1. Pelarut DMSO (Dimethyl Sulfoxide)

DMSO (Dimethyl Sulfoxide) merupakan molekul organik kecil yang tersusun oleh komponen hidrofilik sulfoksida dan dua komponen hidrofobik metil, sehingga DMSO bersifat amfifilik (Suarez, 2011). DMSO bersifat transparan, tidak berwarna, tidak berbau, dengan sedikit rasa pahit dan relatif kurang toksik.



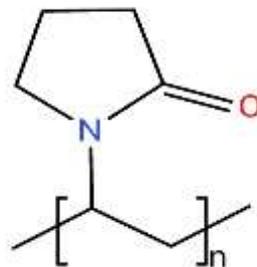
Gambar 7. Struktur DMSO

Dimetil sulfoksida adalah suatu senyawa yang dengan rumus kimia $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$. Cairan tidak berwarna ini adalah pelarut aprotik polar penting

yang larut baik dalam senyawa polar dan non polar serta larut dalam berbagai pelarut organik seperti air. Senyawa ini memiliki titik leleh yang relative tinggi. Kegunaannya sebagai pelarut sangat penting, bila penelitian difokuskan pada pengembangan baru obat yang dirancang untuk bertindak pada sistem saraf pusat (SSP), dimana tingkat lipofilisitas yang relatif tinggi diperlukan untuk menjamin kemudahan. Bagian obat melalui sawar darah otak. Terbukti, permeabilitas penghalang darah-otak untuk obat merupakan prasyarat untuk mencapai konsentrasi yang signifikan dalam parenkim otak menggunakan dosisnya relatif rendah (Summerfield *et al.*, 2007). Selain itu, lipofilikitas juga sangat diperlukan untuk mencapai intraseluler tingkat tinggi, atau untuk mencapai aktivitas spesifik obat tersebut, seperti dalam kasus penghambat monoamine oxidase B (MAO-B) (obat antiparkinson) untuk tingkat lipofilikitas tertentu diperlukan (Carotti *et al.*, 2006).

2. PVP (Polivinil pirolidon)

Polivinil pirolidon (PVP) merupakan serbuk amorf berwarna putih hingga kekuning-kuningan. Memiliki rasa dan bau yang lemah.

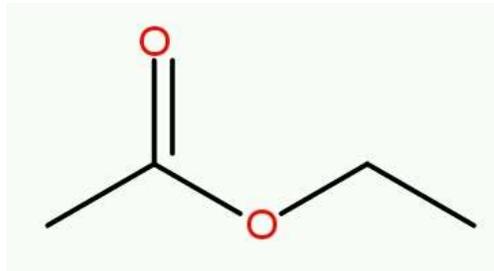


Gambar 8. Struktur Kimia PVP

Polivinil pirolidon larut dalam gliserol, butanol, kloroform, diklorometan, etanol (95%), metanol, polietilen glikol 400, propilen glikol dan air. Kurang larut dalam 1% sikloheksan, dietil eter, parafin cair dan pentan. Polivinil pirolidon stabil dan harus disimpan dalam wadah tertutup baik dan ditempat sejuk serta kering. Kompatibel dengan sebagian besar bahan organik dan anorganik. Polivinil pirolidon memiliki sifat adhesi yang baik, elastik dan kuat, juga dapat digunakan sebagai pelindung kelembaban.

3. Etil Asetat

Etil asetat adalah senyawa organik dengan rumus empiris $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ merupakan ester dari ethanol dan asam asetat. Senyawa ini sering disingkat EtOAc, dengan Et mewakili gugus etil dan OAc mewakili asetat, dalam skala besar etil asetat digunakan sebagai pelarut. Merupakan pelarut yang mudah diuapkan, tidak higroskopis dan memiliki toksisitas rendah (Wardhani & Sulistyani, 2012). Etil asetat bersifat semi polar. Berwujud tidak berwarna, memiliki aroma khas.



Gambar 9. Struktur Kimia Etil setat

E. Landasan Teori

Loratadin merupakan salah satu obat golongan antihistamin generasi kedua yang bekerja panjang dengan aktivitas antagonis terhadap reseptor histamin perifer H1 yang selektif. Loratadin diklasifikasikan ke dalam BCS (*Biopharmaceutis Classification System*) kelas II. Loratadin memiliki kelarutan dalam air yang rendah dan laju disolusi yang rendah (Pooja et al. 2011). Oraganoleptis loratadin berupa serbuk putih tulang yang tidak larut dalam air tetapi mudah larut dalam metil alkohol, aseton, dan kloroform. Loratadin dengan cepat diserap dari saluran gastrointestinal setelah dosis oral, konsentrasi plasma puncak yang dicapai dalam waktu sekitar 1 jam (Martindale 2009). Kelarutan obat yang rendah dalam air menyebabkan laju disolusinya rendah sehingga memperlambat penyerapan obat pada gastrointestinal.

Kristalisasi bola (*Spherical Crystallization / SC*) adalah teknik yang dapat mengubah secara langsung kristal halus yang dihasilkan dalam proses kristalisasi menjadi bentuk bulat (Kawashima et al., 1984, Eros et al., 2000). Metode aglomerasi bola (SA) didefinisikan oleh Kawashima sebagai “Proses aglomerasi yang mengubah kristal secara langsung menjadi bentuk bulat yang dipadatkan selama proses kristalisasi”. Kristalisasi bola Kawashima menyarankan untuk mendapatkan ukuran pembesaran partikel selama tahap kristalisasi dengan mengendalikan aglomerasi kristal dengan sifat terkontrol (Kawashima et al., 1984). Faktor yang mempengaruhi proses kristal sferis antara lain peran pelarut, suhu, agitasi, aditif dan lama tinggal aglomerat dalam media kristal. Kristal sferis ini memiliki aplikasi yang luas seperti kemampuan alir, menutupi rasa pahit obat, dan senyawa kelarutan obat yang tidak larut dengan baik.

Aglomerasi sferis adalah teknik baru pembesaran ukuran partikel di mana kristal halus dibentuk oleh metode kristalisasi yang berbeda dikumpulkan dengan bantuan cairan *bridging* untuk membentuk kristal sferis dan mereka telah meningkatkan sifat mikrometrik. Aglomerasi sferis bisa langsung dikompres menjadi tablet. Metode ini pertama kali dikembangkan oleh Kawashima pada tahun 1986 (Patil Pradnya et al., 2011). Dalam teknik ini, kristal halus diproduksi yang langsung dikonversi menjadi bentuk sferis, yang ditunjuk sebagai aglomerat sferis. Beberapa obat kristal menunjukkan flowabilitas dan kompresibilitas yang sangat buruk (Tanguy, 1996).

DMSO bersifat transparan, tidak berwarna, tidak berbau, dengan sedikit rasa pahit dan relatif kurang toksik. Kegunaannya sebagai pelarut sangat penting, bila peneliti difokuskan pada pengembangan baru obat yang dirancang untuk bertindak pada sistem saraf pusat (SSP).

F. Hipotesis

Berdasarkan uraian diatas, maka dapat disusun hipotesis bahwa :

Pertama, loratadin dapat dibuat kristal sferis dengan metode *spherical agglomeration*.

Kedua, loratadin memiliki karakteristik dengan bentuk kristal sferis.

Ketiga, pembuatan kristal sferis dapat mempengaruhi kelarutan loratadin menjadi lebih baik.

