

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Percobaan Pendahuluan

Metode aglomerasi bulat (*spherical agglomeration*) dalam pembuatan kristal sferis loratadin memiliki tujuan yaitu membuat suatu partikel yang kecil dan masih terpisah dapat menggumpal dan membentuk partikel yang bulat (*sferis*) dan akan meningkatkan kelarutan dari loratadin. Metode *spherical agglomeration* melibatkan tiga jenis pelarut yaitu *good solvent*, *bridging liquid* dan *poor solvent*. Pemilihan pelarut ini tergantung pada *miscibility* pelarut dan kelarutan obat dalam pelarut individu. Percobaan pendahuluan dilakukan untuk menentukan kondisi percobaan terbaik dan komposisi bahan yang sesuai. Pembuatan kristal sferis loratadin diawali dengan melarutkan loratadin dengan pelarut baik yaitu DMSO lalu skrining jumlah penambahan larutan polimer PVP 1% dengan volume 3 ml, 5 ml, 7 ml untuk mengetahui berapa jumlah larutan PVP yang di tambahkan untuk membuat kristal berbentuk sferis (*bulat*). Pertimbangan dipilihnya DMSO sebagai pelarut baik karena loratadin larut dalam DMSO, dari penelitian terdahulu pada metode aglomerasi bulat, DMSO digunakan sebagai pelarut baik sehingga penelitian ini mencoba menggunakan DMSO sebagai pelarut baik. Selain pelarut baik, terdapat etil asetat sebagai *bridging liquid* dan air sebagai *poor solvent*. Dengan demikian DMSO, etil asetat dan polimer dalam aquadest dipilih sebagai pelarut yang baik untuk digunakan dalam pembuatan kristal sferis loratadin. Adapun parameter dari metode aglomerasi bulat (*spherical agglomeration*) adalah temperatur, jenis polimer, jumlah dan metode penambahan larutan *bridging* (*bridging liquid*), kecepatan agitasi dan untuk mendapatkan hasil kristal bulat maksimum.

B. Formula Kristal Sferis Loratadin

Dari 3 formula yang dapat dilihat pada tabel 1, setelah masing-masing tiap formula dibuat dan dilihat pada mikroskop optik untuk melihat secara sederhana perubahan partikel obat maka dipilih formula ke tiga karena partikel obat pada

formula tiga menunjukkan perubahan bentuk menjadi bulat sempurna daripada 2 formula yang lain. Terpilihnya PVP 7 ml menunjukkan bahwa semakin meningkat volume penambahan PVP dapat membuat partikel menjadi bulat karena PVP membantu komponen lain membentuk partikel menjadi bulat. Alasan lain polimer PVP digunakan karena PVP larut dalam air sedangkan zat aktif tidak larut dalam air, PVP akan menciptakan suatu sistem koloidal dalam bentuk suspensi yang mana merupakan kondisi tiap partikel solid terpisah (terispersi) pada medium hidrofilik. Dikatakan *sferis* (bulat) yaitu dengan melihat penampakan kristal atau serbuk dari sampel, apabila dengan mikroskop optik menunjukkan perubahan bentuk bulat maka dapat dilakukan pengujian lanjutan untuk membuktikan adanya perubahan dari serbuk obat murni menjadi serbuk yang telah dimodifikasi permukaan kristalnya.

C. Pembuatan Kristal Sferis

Pembuatan kristal sferis diawali dengan melarutkan serbuk loratadin dengan 5 ml DMSO sebagai *good solvent* menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 500 rpm pada suhu 25° C sampai menghasilkan larutan jenuh, dilakukan penyaringan dengan kertas saring whatman no 41 di *stirrer* lalu filtrat ditambahkan polimer PVP sebanyak 7 ml. Selanjutnya etil asetat sebagai *bridging solvent* ditambahkan tetes demi tetes sebanyak 1 ml diaduk hingga terbentuk kristal bulat dengan sesekali dilihat di mikroskop. Gumpalan dibentuk oleh agitasi kristal dalam suspensi dan penambahan *bridging solvent* akan membasahi permukaan kristal sehingga terjadi pengikatan antar partikel. Dengan adanya *bridging solvent* dapat meningkatkan pembentukan ikatan kristal sferis.

Larutan yang dihasilkan kemudian disaring menggunakan kertas saring dan dikeringkan di dalam suhu ruang. Serbuk kristal sferis tersebut kemudian dilakukan evaluasi dengan beberapa penugujian yaitu uji morfologi kristal menggunakan mikroskop optik dan uji SEM, uji XRD, perhitungan % rendemen dan uji kelarutan.

D. Karakterisasi Kristal Sferis Loratadin

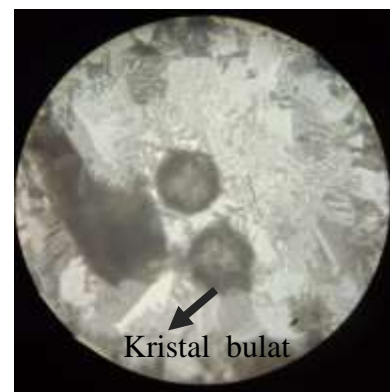
1. Uji Morfologi Mikroskop

Uji morfologi mikroskop dilakukan terhadap loratadin murni dan kristal sferis loratadin. Untuk mengetahui terbentuknya kristal sferis secara sederhana dan membandingkan antara kristal sferis dan loratadin murni. Dilakukan dengan perbesaran 100x.

Pada uji morfologi menggunakan mikroskop optik sampel loratadin murni nampak seperti jarum dan pada kristal sferis berbentuk sferis (bulat) yang optimal. Dengan dilihat secara sederhana menggunakan mikroskop optik menunjukkan perubahan pada permukaan pada kristal jarum menjadi bentuk bulat. Banyak faktor yang mempengaruhi terbentuknya permukaan kristal jarum menjadi bulat yaitu lama pengadukan, jumlah cairan penghubung (*bridging liquid*), jumlah polimer, suhu, karenanya berbagai faktor tersebut yang menjadi perhatian khusus sehingga di dapatlah formula terpilih tersebut dengan perubahan bentuk partikel seperti dibawah ini.



a. Loratadin murni



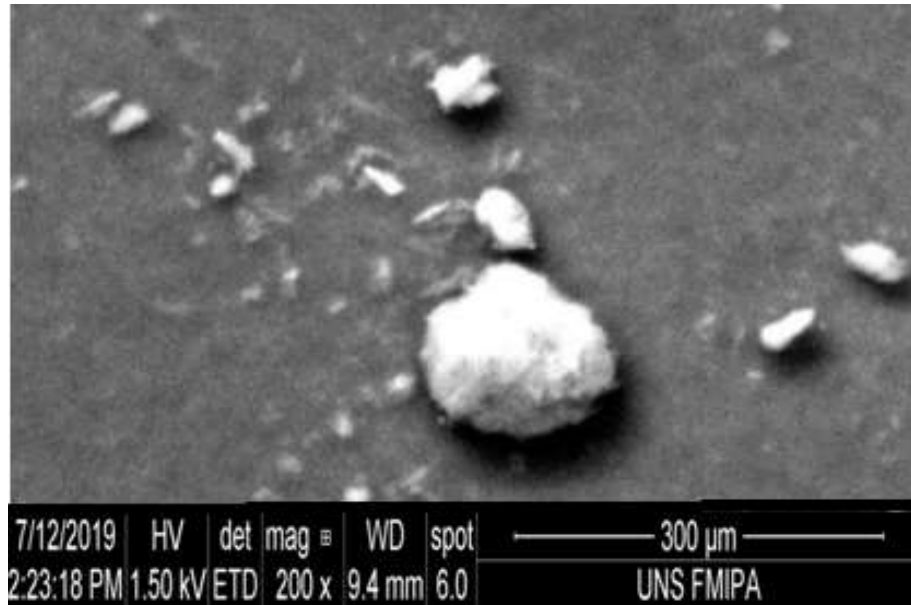
b. Kristal sferis loratadin

Gambar 11. Hasil Uji Mikroskop (Perbesaran 100x)

2. Uji SEM (Scanning Electron Microscopy)

Uji ini digunakan untuk melihat lebih jelas partikel yang terbentuk dan melihat topografi permukaan, jenis kristal (polimorfisme) dari kristal bulat dianalisis oleh menggunakan scanning electron microscopy. Setelah di dapatkan serbuk kering kristal sferis loratadin dengan uji SEM ini di dapatkan ukuran partikel 300 μm dengan perbesaran 200x, memperlihatkan permukaan

partikel yang rata tanpa adanya retakan tetapi memperlihatkan bentuk partikel yang belum bulat sempurna setelah dilihat pada uji SEM ini.



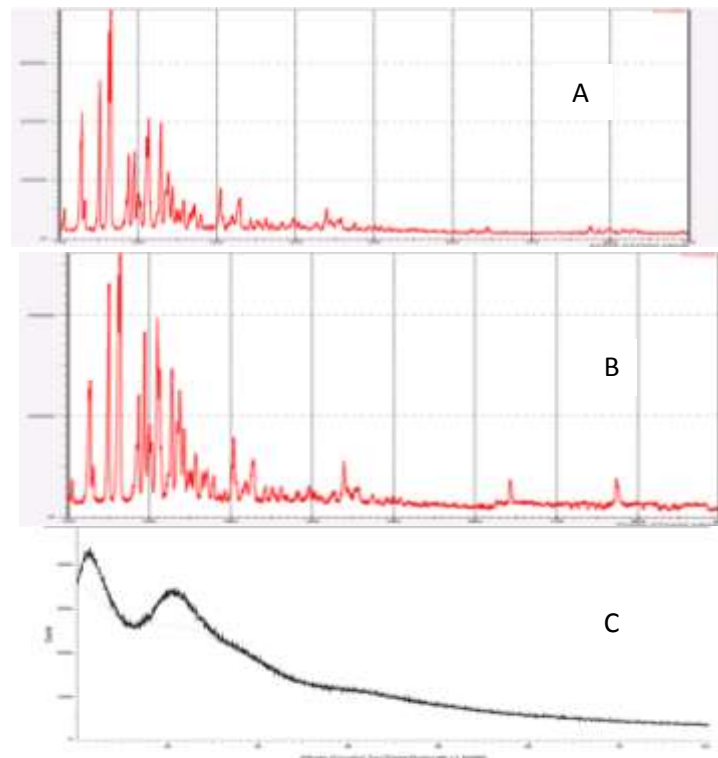
Gambar 12. Hasil Uji SEM perbesaran 200x

3. Uji X-Ray Diffraction

Uji XRD ini digunakan untuk mengkarakterisasi struktur kristal, ukuran kristal dari suatu bahan padat yang akan memunculkan puncak-puncak spesifik menunjukkan bahwa terdapat perbedaan pada puncak-puncak yang dihasilkan. Tinggi, rendah dan lebarnya puncak difraksi tersebutlah yang memberikan informasi tentang ukuran kristal.

Analisa XRD didapatkan hasil difraktogram dari kristal sferis loratadin yang dapat dilihat pada gambar 12 dan lebih jelasnya pada lampiran 8. Analisa pola difraksi sinar-X serbuk dilakukan untuk mengevaluasi perubahan sifat padatan senyawa dari obat setelah dibuat dengan sistem *spherical agglomeration* dengan polimer PVP K-30. Dari difraktogram loratadin murni dan kristal sferis loratadin terdapat perubahan pada bentuk puncak peak yang dihasilkan. Pada hasil loratadin murni menunjukkan puncak kristalinitas yang ditandai dengan puncak-puncak tajam yang dilihat dari sudut 2θ . Pada difraktogram kristal sferis loratadin masih menunjukkan sifat dari kristalinitas loratadin murni yang ditandai dengan adanya puncak tajam yang dihasilkan, tetapi ukuran dari dua hasil difraktogram berbeda, pada menit pertama peak loratadin murni dan kristal sferis menunjukkan

perbedaan, begitu pula pada menit 20 dan seterusnya, perbedaan tersebut dikarenakan adanya polimer PVP sehingga menunjukkan hasil yang berbeda. Faktor lain didapatkan pergeseran intensitas ini dikarenakan adanya pengadukan, pengeringan oven, suhu dan penambahan bahan lain.



Gambar 13. (A) Loratadin; (B) Kristal sferis loratadin; (C) PVP K-30

4. Perhitungan % Rendemen Kristal Sferis Loratadin

$$\% \text{ rendemen} = \frac{\text{Bobot kristal sferis loratadin}}{\text{Bobot loratadin murni}} \times 100 \%$$

$$\begin{aligned} \% \text{ rendemen} &= \frac{922.1}{1000} \times 100 \% \\ &= 92,21 \% \end{aligned}$$

Penetapan % rendemen kristal diperoleh hasil sebesar 92,21 %. Dengan hasil tersebut dapat diartikan bahwa rendemen kristal sferis loratadin adalah maksimal karena mendekati angka 100%.

E. Pembuatan kurva baku loratadin

1. Penentuan panjang gelombang

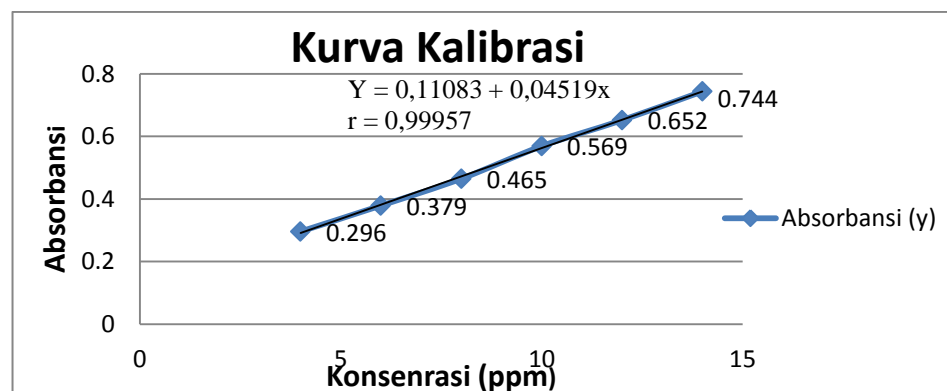
Panjang gelombang maksimum dari loratadin dengan pelarut dapar fosfat pH 6,8 dengan konsentrasi 95 ppm diperoleh panjang gelombang maksimum 251 nm dengan serapan 0,5798.

2. Penentuan *operating time*

Pengujian *operating time* dilakukan dengan membaca larutan induk loratadin pada panjang gelombang maksimum, dibaca mulai dari menit 0 sampai menit 30 dan didapatkan *operating time* pada menit ke 9-21.

3. Penentuan kurva kalibrasi

Kurva kalibrasi loratadin dengan media dapar fosfat pH 6,8 dengan konsentrasi 4 ppm absorbansi 0,296; 6 ppm absorbansi 0,379; 8 ppm absorbansi 0,465; 10 ppm absorbansi 0,569; 12 ppm absorbansi 0,652 dan 14 ppm absorbansi 0,744. Kemudian dibuat kurva regresi linier antara konsentrasi (ppm) dan absorbansi sehingga diperoleh nilai $a = 0,11083$, $b = 0,04519$, dan $r = 0,999570$



Gambar 14. Kurva kalibrasi loratadin

F. Verifikasi Metode Analisis

Verifikasi metode analisis yang dilakukan yaitu penentuan linieritas, penentuan batas deteksi (LOD), batas kuantifikasi (LOQ), presisi dan akurasi. Hasil verifikasi metode analisis ditunjukkan pada tabel 3. Perhitungannya dapat dilihat pada lampiran 12 sampai pada lampiran 14.

Tabel 2. Parameter validasi metode analisis kurva kalibrasi loratadin

Parameter	Hasil
R ² (koefisien determinasi)	0,99957
Batas deteksi (LOD)	0,36366
Batas kuantitasi (LOQ)	1,102
Presisi	1 %
Akurasi	99 %

Dalam validasi metode terdapat beberapa parameter analisis yang dipertimbangkan, parameter yang ditentukan dalam penelitian ini adalah linearitas, batas deteksi (LOD) dan batas kuantitasi (LOQ), presisi dan akurasi. Hasil validasi metode analisis ditunjukkan pada lampiran 12 sampai pada lampiran 14. Parameter tersebut berguna untuk membuktikan bahwa parameter tersebut memenuhi syarat dalam penggunaannya. Tujuan utamanya dalam validasi parameter adalah untuk menjamin metode analisis yang digunakan mampu memberikan hasil yang cermat dan dapat dipercaya. Pada kurva baku didapatkan nilai koefisien korelasi (r) $r = 0,99957$ yang artinya linear dengan nilai $r \geq 0,98$ dibuktikan dengan grafik garis dapat dilihat pada gambar 13. Nilai koefisien korelasi yang memenuhi persyaratan adalah lebih besar dari 0,9970 (ICH, 2005). Hubungan antara konsentrasi dan absorbansi adalah semakin tinggi konsentrasi maka semakin tinggi absorbansi.

Berdasarkan hitungan di lampiran 12 didapat yaitu nilai LOD 0,36366 dan nilai LOQ 1,102. LOD merupakan konsentrasi analit terendah dalam sampel yang masih dapat dideteksi meskipun tidak selalu dapat dikuantifikasi. Sedangkan nilai LOQ merupakan analit terendah dalam sampel yang masih dapat ditentukan dengan presisi dan akurasi yang dapat diterima pada kondisi operasional metode yang digunakan, hasil dari perhitungan LOQ masih dapat diterima karena kurang dari konsentrasi terkecil.

Akurasi (ketepatan) merupakan suatu metode analisa untuk memperoleh nilai yang sebenarnya (ketepatan pengukuran) yang dinyatakan sebagai prosentase (%) kembali (*recovery*), dinilai dengan sedikitnya 9 penentuan dengan 3 tingkat konsentrasi (3 konsentrasi atau 3 replikasi untuk tiap prosedur analisis). Pada penentuan akurasi dengan konsentrasi 6 ppm, 8 ppm dan 10 ppm didapatkan hasil *%recovery* sebesar 99% yang dapat diartikan bahwa memenuhi syarat rentang 98-102% (AOA, 1998).

Presisi (ketelitian) merupakan metode analisis untuk menunjukkan kedekatan dari suatu seri pengukuran yang diperoleh dari sampel yang homogen dimana dinyatakan dalam bentuk SD (*standart deviation*) atau KV (koefisien variasi). Pada penentuan presisi dengan konsentrasi 6 ppm, 8 ppm

dan 10 ppm didapatkan hasil 1% dimana hasil tersebut memenuhi range 1%-2%.

G. Kelarutan

Tabel 3. Hasil kelarutan

No.	Obat	Kadar (ppm)	Kadar (mg)
1.	Kristal sferis loratadin	15,00708	7,50354
2.	Obat murni loratadin	7,15136	3,57568

Kelarutan loratadin menjadi titik penting untuk penelitian ini, dimana loratadin tidak larut dalam air yang akan berdampak pada bioavailabilitas di dalam tubuh, sehingga agar loratadin mampu maksimal berkhasiat di dalam tubuh di buatlah permukaan kristal jarum loratadin menjadi bulat (*sferis*), setelah dilakukan modifikasi permukaan kristal dan terbentuk bulat maka di lakukanlah pengujian kelarutan dengan menimbang 50 mg loratadin murni dan kristal sferis loratadin lalu dimasukkan ke dalam *beaker glass* yang berisi 50 ml dapar fosfat pH 6,8 di aduk dengan *magnetic stirrer* selama 1 jam setelah itu disaring dan di ambil 1 ml lalu di baca absorbansi dengan spektrofotometer UV-Vis. Kristal sferis loratadin didapatkan kelarutan sebesar 7,50354 mg/ml dan obat murni loratadin sebesar 3,57568 mg/ml yang dapat disimpulkan bahwa kristal sferis menaikkan kelarutan obat dibandingkan kelarutan obat murni, sehingga metode *spherical agglomeration* (SA) dapat digunakan untuk menaikkan kelarutan dari loratadin.

