

**MODIFIKASI BENTUK KRISTAL GEMFIBROZIL MELALUI TEKNIK
SPHERICAL CRYSTALIZATION MENGGUNAKAN METODE
SPHERICAL AGGLOMERATION (SA)**



Oleh:

**Retna Rosiana Dewi
21154479A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2019**

**MODIFIKASI BENTUK KRISTAL GEMFIBROZIL MELALUI TEKNIK
SPHERICAL CRYSTALIZATION MENGGUNAKAN METODE
SPHERICAL AGGLOMERATION (SA)**

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
Derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)
Program Studi S-1 Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

Oleh:

**Retna Rosiana Dewi
21154479A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2019**

PENGESAHAN SKRIPSI

berjudul :

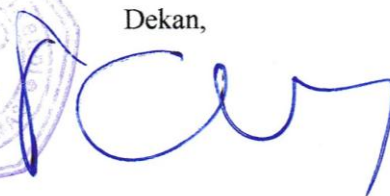
**MODIFIKASI BENTUK KRISTAL GEMFIBROZIL MELALUI TEKNIK
SPHERICAL CRYSTALIZATION MENGGUNAKAN METODE
SPHERICAL AGGLOMERATION (SA)**

Oleh :

**Retna Rosiana Dewi
21154479A**

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

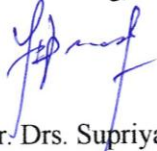
Mengetahui ,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi



Dekan,

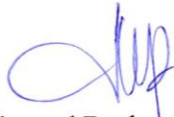
Prof. Dr. R. A. Oetari, SU., MM.,M.Sc., Apt

Pembimbing,



Dr. Drs. Supriyadi, M.Si

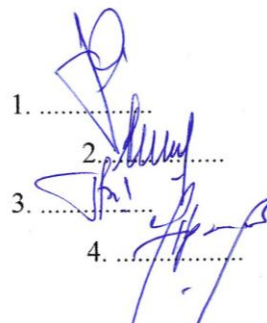
Pembimbing pendamping,



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.

PERNYATAAN

Dengan ini 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

Tanda tangan



Retna Rosiana Dewi

HALAMAN PERSEMBAHAN

Dengan bersyukur Alhamdulillah, kupersembahkan karya sederhana ini kepada orang yang sangat aku kasihi dan kusayangi :

Ayah dan Ibu tercinta

Sebagai tanda bakti, hormat, dan rasa terimakasih yang tiada terhingga kupersembahkan karya kecil ini kepada Ayah dan Ibu yang telah memberikan kasih sayang, segala dukungan , dan cinta kasih yang tiada terhingga yang tiada mungkin dapat kubalas hanya dengan selebar kertas yang bertuisikan kata cinta dan persembahan. Semoga ini menjadi langkah awal untuk membuat ayah dan ibu bahagia karna kusadar, selama ini beum bisa berbuat yang lebih. Untuk ibu dan ayah yang selalu membuatku termotivasi dan selalu menyirami kasih sayang, selalu mendoakanku, selalu menasehatiku menjadi lebih baik,

Terimakasih Ibu.... Terimakasih Ayah...

My Sister's dan Brother

Untuk kakak-kakakku, tiada yang paling mengharukan saat kumpul bersama kalian, walaupun sering gak jelas kadang juga debat gak jelas hal itu menjadi warna yang tak akan bisa tergantikan, terimakasih atas doa dan bantuan kalian selama ini, hanya karya kecil yang aku persembahkan. Maaf belum bisa jadi panutan seutuhnya, tapi aku akan selalu menjadi yang terbaik untuk kalian semua...

My Best Friend's

Buat sahabatku “ Oxzi violita, RLA, Rera“ terimakasih atas bantuan, doa, nasehat, hiburan dan semangat yang kamu berikan selama aku kuliah, aku takkan melupakan semua yang telah kamu berikan selama ini. Buat sahabat-sahabatku KKN FUM kelp 7 RW 18 yang turut membantu terimakasih atas bentuan kalian, semoga keakraban diantara kita selalu terjaga...

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas kuasa dan pertolongan-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Skripsi guna memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.

Syukur kepada Tuhan YME, akhirnya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “**MODIFIKASI BENTUK KRISTAL GEMFIBROZIL MELALUI TEKNIK *SPHERICAL CRYSTALIZATION* MENGGUNAKAN METODE *SPHERICAL AGGLOMERATION (SA)*”** diharapkan dapat memberikan sumbangan ilmu pengetahuan dalam bidang teknologi farmasi.

Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak dalam penyusunan skripsi ini, sangatlah sulit bagi penulis untuk menyelesaikan skripsi ini. Penulis menyadari bahwa dalam penulisan skripsi ini masih banyak kelemahan serta kekurangan, oleh karena itu penulis mengharapkan adanya masukan serta saran yang bersifat membangun di masa yang akan datang.

Dalam penulisan skripsi ini, penulis banyak menerima kesempatan bantuan, bimbingan dan motivasi dari berbagai pihak, untuk itu penulis mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Allah SWT yang senantiasa memberikan anugrah, nikmat serta petunjuk.
2. Dr. Ir.Djoni Tarigan, MBA., selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
4. Dr. Supriyadi, M.Si., selaku Dosen Pembimbing yang telah banyak memberikan ilmu, masukan, pengarahan dan bimbingan selama penyusunan skripsi.
5. Muhammad Dzakwa, M.Si.,Apt., selaku Dosen Pembimbing yang telah banyak memberikan ilmu, masukan, pengarahan dan bimbingan selama penyusunan skripsi.

6. Dosen penguji yang telah meluangkan waktu untuk menguji dan memberikan saran dan masukan untuk skripsi.
7. Segenap dosen dan instruktur laboratorium yang banyak memberikan bantuan dan kerjasama selama penyusunan skripsi ini.
8. Segenap karyawan Perpustakaan Universitas Setia Budi Surakarta yang telah memberikan bantuan dan kerjasama selama penyusunan skripsi ini.
9. Orang tuaku tercinta yang telah memberi semangat, dukungan serta doanya sehingga Penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
10. Keluarga tercinta “Cucu opa Koesndi” yang selalu memberikan semangat, dukungan, bantuan, dan doa untuk penulis sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
11. Sahabat kecil Oxzi violita yang selalu memberikan semangat dan doa kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
12. Rekan seperjuangan skripsi Rizqi Lony Asyifa dan Indri Nofita Sari yang selalu memberi semangat, bantuan, masukan dan motivasi kepada penulis selama penelitian berlangsung.
13. Tema-tema terbaik KKN FUM kelompok 7 RW 18 Nusukan, Irtama Khoirul Anissa, Tini Agustina, Rista Sari Pamungkas, Ropita yang senantiasa bersedia berbagi ilmu dan memberi semangat kepada penulis sehingga skripsi dapat berjalan dengan baik.
14. Pihak pihak lain yang dengan caranya sendiri telah membantu dalam penyusunan skripsi ini yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa dalam skripsi ini masih banyak kekurangan dan keterbatasan, oleh karena itu diharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun semua pihak guna memperbaiki skripsi ini. Akhir kata penulis berharap semoga skripsi ini bermanfaat bagi ilmu pengetahuan.

Surakarta, Juli 2019

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	ii
PENGESAHAN SKRIPSI	iii
PERNYATAAN	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
LAMPIRAN	xiii
INTISARI	xiv
ABSTRACT	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Perumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	4
D. Kegunaan Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Monografi	5
1. Gemfibrozil	5
2. Etanol	6
3. Etil Asetat	6
4. PVP	7
5. PVA (Polyvinil Alkohol)	7
6. PEG 4000	7
B. Spherical Crystallization	7
C. Keuntungan dan Kerugian <i>Spherical Crystallization</i>	8
1. Keuntungan	8
2. Kerugian	8
D. Formulasi Kristal Sferis	8
1. Pelarut Baik	8
2. Pelarut Buruk	8
3. Cairan Penghubung (Brigging)	8
4. Polimer	9

E.	Metode Pembuatan <i>Spherical Cristalization</i> (Kristal Sferis).....	9
1.	Metode <i>Spherical Agglomeration</i> (SA)	9
2.	Metode <i>Difusi Pelarut Kuasi-Emulsi</i> (QESD)	10
3.	Metode <i>Difusi Amonia</i> (AD)	11
4.	Metode <i>Change Solvent</i> (SC).....	11
5.	Metode Kristal <i>Co-Agglomerasi</i> (CCA)	12
6.	Metode <i>Netralisasi</i> (NM).....	13
F.	Faktor yang Mempengaruhi Proses Aglomerasi	13
1.	Peran Pelarut.....	13
2.	Peran Suhu.....	14
3.	Peran Agitasi	14
4.	Peran polimer.....	14
G.	Evaluasi Mutu Fisik.....	14
1.	Analisis Mikroskop.....	15
2.	Electron Scanning Microscopy (SEM)	15
3.	Kelarutan	15
H.	Landasan Teori	16
I.	Hipotesis.....	17
BAB III METODE PENELITIAN		18
A.	Populasi dan Sampel.....	18
B.	Variable Penelitian	18
1.	Identifikasi Variabel Utama	18
2.	Klasifikasi Variabel Utama	18
3.	Definisi Operasional Variabal Utama	19
C.	Bahan dan Alat	19
1.	Alat.....	19
2.	Bahan	19
D.	Jalannya Penelitian	20
1.	Percobaan pendahuluan.....	20
2.	Formula <i>Spherical Cristalization Agglomeration</i>	20
3.	Pembuatan kristal sferis gemfibrozil	20

4. Evaluasi kristal sferis gemfibrozil	21
5. Pembuatan Kurva kalibrasi	22
6. Verifikasi metode analisis	23
E. Analisa Hasil	24
F. Skema Jalannya Penelitian	25
BAB 1V HASIL DAN PEMBAHASAN	26
A. Percobaan Pendahuluan	26
B. Pembuatan Kristal Sferis Gemfibrozil	26
C. Evaluasi Kristal Sferis Gemfibrozil.....	27
1. Uji Mikroskop	27
2. Uji SEM	28
3. Uji XRD	29
4. Uji Penentuan % Rendemen.....	31
5. Uji Kelarutan	31
D. Kurva Kalibrasi dan Verifikasi metode analisis	31
1. Pembuatan Kurva Kalibrasi.....	31
2. Verifikasi Metode Analisis.....	32
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	36
A. Kesimpulan	36
B. Saran	36
DAFTAR PUSTAKA	37
LAMPIRAN	39

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur gemfibrozil.....	5
Gambar 2. Proses Spherical agglomeration (SA)	10
Gambar 3. Proses Difusi Pelarut Quasi-Emulsi (QESD).....	11
Gambar 4. Proses Difusi Amonia (AD)	11
Gambar 5. Proses Cristal Co-Agglomerasi (CCA).....	13
Gambar 6. Skema jalannya penelitian	25
Gambar 7. Kristal gemfibrozil sferis perbesaran 10x	28
Gambar 8. Gemfibrozil sferis pengujian SEM.....	28
Gambar 9. Pola difrctogram XRD gemfibrozil, PVP, gemfibrozil sferis	30
Gambar 10. Kurva kalibrasi dapar phospat 7,5	32

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Formula <i>Spherical Cristalization Agglomerasi</i> dengan brigging dan polimer	20
Tabel 2. Linearitas	32
Tabel 3. Parameter verifikasi metode	32
Tabel 4. Presisi	33
Tabel 5. Akurasi	34
Tabel 6. kelarutan.....	35

LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 COA.....	39
Lampiran 2 Gambar serbuk	41
Lampiran 3 Kurva kalibrasi.....	42
Lampiran 4 Alat Penelitian.....	44
Lampiran 5 Foto Larutan Sferis.....	45
Lampiran 6 Foto Mikroskop Optik	45
Lampiran 7 Foto Hasil SEM.....	46
Lampiran 8 Perhitungan Penentuan % Rendemen.....	46
Lampiran 9 Perhitungan Kelarutan	47
Lampiran 10 Perhitungan kurva kalibrasi larutan standar gemfibrozil.....	47
Lampiran 11 Perhitungan Seri konsentrasi.....	48
Lampiran 12 Verifikasi Metode Analisis	49
Lampiran 13 Panjang Gelombang Maksimum	52
Lampiran 14 Operating time.....	53
Lampiran 15 Hasil XRD.....	54

INTISARI

DEWI, R.R., 2019. MODIFIKASI BENTUK KRISTAL GEMFIBROZIL MELALUI TEKNIK SPHERICAL CRISTALIZATION MENGGUNAKAN METODE SPHERICAL AGGLOMERATION, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Gemfibrozil adalah golongan asam fibrat generasi pertama turunan fibrat dan klofibrat. Berdasarkan *Biopharmaceutis Clasification System* (BCS), gemfibrozil termasuk obat kelas II yang memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi. Kelarutan gemfibrozil yang rendah dalam air (praktis tidak larut dalam air) menyebabkan disolusi rendah. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan kristal sferis dan melihat perbandingan kelarutan gemfibrozil murni dan gemfibrozil sferis menggunakan metode spherical agglomeration.

Penelitian ini menggunakan 3 formula dengan variasi polimer PVP 2%, PVA 2%, PEG 4000 2%. Proses pembuatan menggunakan metode *Spherical agglomeration* dengan menggunakan etanol (pelarut baik), air (pelarut burut), etil asetat (*briggig*) dan penambahan polimer. Kristal sferis di karakterisasi menggunakan mikroskop opti, *X-ray Diffractometry* (XRD), *Scanning Electron Microscopy* (SEM), Uji kelarutan Gemfibrozil sferis dilakukan dalam medium aquadest dan diukur dengan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 274 nm.

Hasil menunjukkan kristal sferis berbentuk bulat dengan ukuran 1 mm dengan perbesaran 50x, pada difragtogram XRD menunjukkan adanya puncak tajam dalam difraktogram XRD dari gemfibrozil sferis dengan ketinggian 10 kali lebih rendah dari gemfibrozil murni menunjukkan bahwa modifikasi kristal telah terjadi tanpa perubahan polimorfik. Kelarutan gemfibrozil sferis 7,307 mg/ml dan rendemen yang dihasilkan 93,117%. Kesimpulan gemfibrozil berhasil dikembangkan menjadi kristal sferis metode *Spherical agglomeration* dan dapat meningkatkan kelarutan dan sifat mikromeritik.

Kata kunci : Gemfibrozil, Spherical Agglomeration, kelarutan, SEM

ABSTRACT

DEWI, R.R., 2019, MODIFICATION OF GEMFIBROZIL CRYSTAL FORMS THROUGH THE SPHERICAL CRISTALIZATION TECHNIQUE USING THE SPHERICAL AGGLOMERATION METHOD, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Gemfibrozil is the first generation fibric acid group of fibrate derivatives and clofibrates. According to be Biopharmaceous Clasification System (BCS), gemfibrozil include class II drugs which had low solubility and high permeability. Gemfibrozil low solubility in water (practically insoluble) causes low dissolution. This study aimed to obtain spherical crystals and to see the comparison of pure gemfibrozyl and gemfibrozil spherical solubility using the spherical agglomeration method. The process of making this method the parameters used are the number and method of adding liquid brigging, temperature and stirring speed to get the maximum spherical crystal.

This study uses 3 formulas with a variation of 2% PVP polymer, 2% PVA, 2% PEG 4000. The manufacturing process uses the Spherical agglomeration method using ethanol (good solvent), water (haze solvent), ethyl acetate (brigging) and polymer addition. Spherical crystals were characterized using optical microscopy, X-ray Diffractometry (XRD), Scanning Electron Microscopy (SEM), Gemfibrozil spherical solubility test carried out in aquadest medium and measured by UV-Vis spectrophotometry at a wavelength of 274 nm.

The results showed a 1 mm round spherical crystal with a magnification of 50x, on XRD diaphragm showed a sharp peak in the XRD diffractogram of spherical gemfibrozil with a height 10 times lower than pure gemfibrozil showed that crystal modification had occurred without polymorphic changes. Solubility of gemfibrozil spherical 7,307 mg / ml and the yield produced 93,117%. Conclusion, Gemfibrozil has been successfully developed into spherical crystals of the Spherical agglomeration method and can improve solubility and micromeritic properties.

Keywords: Gemfibrozil, Spherical Agglomeration Technique, solubility

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Penggunaan rute oral adalah yang paling menguntungkan secara fisiologis dan mudah diterima oleh pasien. Oleh karena itu, penting untuk mengembangkan kelarutan rute oral untuk meningkatkan bioavailabilitas obat yang memiliki kelarutan air buruk, dan juga memperoleh efek terapi yang diinginkan. *Spherical crystallization agglomerasi* (SA) adalah salah satu pendekatan yang paling menarik untuk meningkatkan kelarutan, disolusi dan penyerapan oral untuk obat yang kelarutan dalam airnya buruk (Ronak *et al*, 2013).

Kelarutan molekul obat yang rendah air berpotensi menyebabkan lambatnya kelarutan dalam cairan biologis, pemaparan sistemik yang tidak mencukupi dan tidak konsisten dan akibatnya kemanjuran kurang optimal pada pasien, terutama ketika disampaikan melalui rute oral (Suryabali *et al* 2016).

Pada tahun 1986, (Kawashima dkk) menggunakan teknik *spherical cristalization* untuk pembesaran ukuran obat di bidang farmasi. Kristalisasi sferis didefinisikan oleh Kawashima sebagai “Proses aglomerasi yang mengubah kristal secara langsung menjadi bentuk bulat yang ringkas selama proses kristalisasi.” Ini juga memungkinkan pengendapan bersama obat dan polimer enkapsulasi dalam bentuk partikel bulat. Teknik ini menguntungkan karena memformulasikan partikel mikro dengan karakteristik yang diinginkan dapat digunakan sebagai bahan yang dapat dikompresi secara langsung (Dushyant & Kishorkumar 2017). Kristal sferis memiliki enam metode di antaranya metode *solvent change* (SC), metode *difusi kuasi-emulsi* (QESD), metode *difusi amonia* (AD), metode *netralisasi* (NM), metode *kristal Co-aglomerasi* (CCA), metode *spherical aglomerasi* (SA) (Ranjit *et al* 2011).

Dispersi padat merupakan suatu campuran dari satu atau lebih bahan obat dalam suatu bahan pembawa/matriks padat yang inert yang mudah larut dalam air dengan cara mendispersikannya pada keadaan padat. Mekanisme peningkatan kelarutan dan disolusi obat yang sukar larut melalui teknik ini adalah dengan

pengecilan ukuran partikel, efek solubilisasi dan hidrotropik dari matriks (Chiou & Riegelman 1971).

Spherical crystalization (kristal sferis) adalah teknik aglomerasi baru yang dapat mengubah secara langsung kristal halus yang dihasilkan dalam proses kristalisasi menjadi bentuk bulat. Metode ini adalah teknik rekayasa partikel dimana kristalisasi dan aglomerasi dapat dilakukan secara bersamaan dalam satu langkah untuk mengubah kristal langsung menjadi bentuk bulat yang dipadatkan dan yang telah berhasil digunakan untuk meningkatkan kelarutan dan disolusi (Parmar *et al* 2016).

Aplikasi kristal sferis dalam obat-obatan memiliki kegunaan seperti untuk meningkatkan kelarutan dan tingkat disolusi obat yang sulit larut, untuk menutupi rasa pahit obat, meningkatkan flowability dan kompresibilitas, dan mengurangi biaya produksi (Shasank & Prerana 2011).

Spherical Agglomeration (SA) adalah metode yang paling umum digunakan dan melibatkan penggunaan polimer dan cairan penghubung secara bersamaan mengkristal dan menggumpal. Teknik aglomerasi bola meningkatkan sifat aliran dan karakteristik kompresi dari obat yang dapat langsung dikompres menjadi tablet. Sejumlah obat seperti asam salisilat, naproksen, celoxcib, ibuprofen, asam mefenamat, dan nabumeton dilaporkan dalam literatur yang telah diproses menggunakan teknik spherical aglomerasi (SA).

Gemfibrozil adalah golongan asam fibrat generasi pertama turunan klofibrat dan fenofibrat. Secara farmakologis gemfibrozil mirip dengan klofibrat dan fenofibrat yaitu kemampuan menurunkan kadar VLDL dan peningkatan lipase lipoprotein. Berdasarkan kelarutan dan permeabilitas obat dalam *Biopharmaceutis Classification System* (BCS), gemfibrozil termasuk obat kelas II yaitu obat dengan kategori *low solubility-high permeability drugs* dengan dosis tinggi. Kelarutan gemfibrozil yang rendah dalam air dapat mempengaruhi bioavaibilitasnya menjadi tidak teratur pada pemberian secara oral. Bioavaibilitas sering kali dikaitkan dengan laju disolusi suatu obat yang memiliki laju disolusi rendah dapat mengakibatkan penurunan daya absorpsi. Peningkatan bioavaibilitas dari obat yang kelarutannya rendah, merupakan salah satu tantangan dalam aspek

pengembangan formulasi obat. Salah satu cara untuk meningkatkan ukuran partikel yang akan meningkatkan total luas permukaan, Sehingga obat akan mudah larut.

Dalam penelitian ini, Gemfibrozil dipilih sebagai obat untuk penelitian metode *Spherical Agglomeration* (SA). Gemfibrozil, obat biofarmasi klasifikasi kelas II, adalah agen penurun kadar VLDL dan peningkatan lipase protein merupakan turunan dari asam fibrat. Proses mikronisasi menimbulkan peningkatan energi permukaan bebas dengan demikian flowability yang buruk dan kompresibilitas serbuk yang membuat industri farmasi mengalami kesulitan seperti pembuatan tablet langsung atau proses pengisian kapsul. Oleh karena itu, penelitian ini melibatkan optimalisasi sferis aglomerasi yang bertujuan untuk meningkatkan sifat fisiko kimia, kelarutan, dan disolusi Gemfibrozil (Pramar *et al* 2016).

Berdasarkan penjelasan diatas, maka penelitian dilakukan untuk memperbaiki kelarutan dari gemfibrozil dengan menggunakan teknik *spherical crystallization* metode *spherical agglomeration* dan menggunakan beberapa variasi polimer, untuk mengetahui polimer mana yang paling bagus untuk mendapatkan kristal sferis yang baik. Kemudian kristal akan di karakterisasi bentuk secara fisika dan kimia dengan menggunakan mikroskop optik, *Scanning Electron Microscopy* (SEM), *X-ray Diffraction* (XRD), dan uji kelarutan.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah yang telah diuraikan dapat dirumuskan beberapa masalah sebagai berikut :

Pertama, apakah gemfibrozil dapat dibuat kristal sferis menggunakan metode *spherical agglomeration* ?

Kedua, apakah metode *spherical agglomeration* dapat meningkatkan kelarutan gemfibrozil?

Ketiga, Bagaimana karakteristik gemfibrozil dalam bentuk kristal sferis ?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk :

Pertama, Mendapat kristal sferis gemfibrozil menggunakan metode *spherical agglomeration* (SA).

Kedua. mendapatkan perbandingan kelarutan antara gemfibrozil murni dengan gemfibrozil sferis.

Ketiga, Mendapatkan karakteristik gemfibrozil setelah menjadi kristal sferis.

D. Kegunaan Penelitian

Kegunaan dari penelitian ini adalah pertama, diharapkan memberikan manfaat dalam bidang ilmu pengetahuan khususnya di bidang farmasi serta memberikan informasi baru terhadap pengembangan untuk meningkatkan kelarutan obat. Kedua, Untuk mendapatkan kelarutan dari gemfibrozil lebih yang lebih baik sehingga dapat meningkatkan bioavaibilitas.