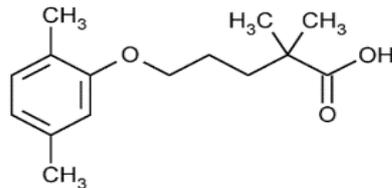


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Monografi

1. Gemfibrozil



Gambar 1. Struktur gemfibrozil

- Nama kimia : Asam2,2-dimetil-5-{2,5-xililoksi}valerat[25812-30-0]
- Nama lain : Gemfibrozil, Gemlipid, Gemfibrozilo, Cholespid, Clearol, Decrelip, Elmogan, Fetinor, Fibratol, Fibrocit, Gem-S, Gemd, Gemfibril, Gemfibromax, Gemfibrozilo, Gemfibrozilum, Gemfibrozilum [INN-Latin], Gemlipid, Gemnpid, Gevilon Uno, Gozid, HSDB 7735, Hidil, Hipolixan, Innogen, Ipolipid, Jezil, Lanaterom, Lifibron, Lipazil, Lipigem, Lipira, Lipizyl, Lipur, Litarek, Lopid, Low-Lip, Micolip, Normolip, Pilder, Polyxit, Progemzal, Reducel, Regulip, Renabrazin, Sinelip, Synbrozil, Taborcil, Tentroc, Trialmin, UNII-Q8X02027X3, WL-Gemfibrozil, Valeric acid
- BM : 250,34
- Rumus molekul : C₁₅H₂₂O₃
- Titik lebur : Antara 58° dan 61°
- Khasiat : Hiperlipidemia

Karakteristik gemfibrozil berupa hablur padat serupa lilin, putih ,praktis tidak larut dalam air (1:10000), larut dalam etanol, dalam metanol, dan dalam kloroform. Gemfibrozil mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0 % C₅H₂₂O₃, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan (Depkes 1995).

Gemfibrosil merupakan hiperlipidemia oral golongan asam fibrat generasi pertama turunan klofibrat. Berdasarkan BCS (Biopharmaceutis Classification

System) gemfibrozil termasuk dalam BCS kelas II yaitu memiliki kelarutan yang mempengaruhi bioavailabilitas dari gemfibrozil.

Hiperlipidemia (lebih tepatnya hiperlipoproteinemia) adalah keadaan, dimana kadar lipoprotein darah meningkat akibat predisposisi genetik (keturunan) (hiperlipidemia primer) dan atau yang berhubungan pula dengan diet individual. Untuk hiperlipidemia primer dapat dibedakan 2 jenis yaitu hiperkolesterolemia dengan peningkatan LDL (dan kolesterol total) dan hipertrigliseridemia, dimana TG meningkat.

2. Etanol

Etanol sering juga disebut dengan alkohol adalah suatu cairan transparan, mudah terbakar, tidak berwarna, mudah menguap, dengan rumus molekul C_2H_5OH dapat bercampur dengan air, eter, dan kloroform, yang diperoleh dari fermentasi karbohidrat dari ragi yang disebut etil alkohol (Bender, 1982).

Etanol termasuk kelompok hidroksi yang memberikan polaritas pada molekul dan mengakibatkan meningkatnya ikatan hidrogen intermolekuler. Etanol memiliki berat molekul 46,07 g/mol, memiliki titik didih 78,4 °C dan memiliki nilai densitas 0,7893 g/ml. Etanol mempunyai banyak kegunaan lainnya, sebagai pelarut dan antiseptik (pencuci mulut mengandung alkohol 5%-30%). Penggunaan secara oral yang berlebihan dapat menyebabkan kantuk hingga kematian.

3. Etil Asetat

Etil asetat adalah senyawa organik dengan rumus molekul $CH_3COOC_2H_5$. Senyawa ini merupakan senyawa ester dari ethanol dan asam asetat. Etil asetat merupakan cairan yang tidak berwarna, memiliki aroma khas. Etil asetat adalah pelarut polar menengah yang volatil (mudah menguap), tidak beracun, dan tidak higroskopis (Rowe *et al* 2009)

Etil asetat memiliki berat molekul 88,105 g/mol, memiliki titik didih 77,1°C dan memiliki nilai densitas 0,897 g/ml (Depkes 1995). Etil memiliki banyak kegunaan seperti sebagai bahan pelarut, untuk kebutuhan industri farmasi, dan sebagai bahan baku parfu, kosmetik.

4. PVP

Polivinyl pirolidon berupa serbuk halus, putih sampai berwarna putih krem, tidak berbau, serbuk bersifat higroskopis. Nama kimia 1-etenil-2-pirolidon homopolimer dan rumus molekul $(C_6H_9NO)_n$.

Beberapa kegunaan PVP dalam formulasi farmasetik adalah sebagai pensuspensi dan pengikat tablet baik sebagai pengikat kering (serbuk) atau sebagai pengikat dalam granulasi basah (larutan), peningkatan viskositas pada beberapa sediaan topikal, suspensi maupun larutan oral. PVP juga dapat meningkatkan kelarutan obat-obat yang sukar larut (Rowe *et al* 2009).

Polivinyl pirolidone larut dalam asam, kloroform, etanol, keton, methanol, dan air, praktis tidak larut dalam eter, hidrokarbon, dan minyak mineral. Polivinyl pirolidon akan menjadi lebih gelap pada pemanasan suhu diatas $150^{\circ}C$ dan dapat menurunkan kelarutannya dalam air (Rowe *et al* 2009).

5. PVA (Polyvinil Alkohol)

Polyvinil Alkohol (PVA) merupakan salah satu polimer hidrofilik berbentuk serbuk putih, tidak berbau, dan memiliki densitas 1,19-1,31 gram/cm³. PVA merupakan polimer yang larut dalam air dan mudah bereaksi dengan agen berikatan silang (*cross linked*) yang lain untuk membentuk gel. PVA juga bersifat biokompatible dan *biodegradable*, sehingga banyak digunakan untuk aplikasi medis, kosmetik, dan kemasan (Rowe *et al* 2009).

6. PEG 4000

Polyethyleneglycol (PEG) disebut sebagai macrogol atau sinonim lainnya seperti Carbowax, Carbowax Sentry, Lipoxol dan Luterol E. Bahan ini mempunyai nama kimia α -Hydro-o-hydroxypoly (Oxy-1,2,-ethanedil) dan rumus molekul $HOCH_2(CH_2OCH_2)_mCH_2OH$ dimana m merupakan nomor grup oxyethylene. PEG mempunyai nama jenis seperti PEG 400, PEG 1500, PEG 4000, PEG 6000, dan PEG 8000. Angka tersebut menunjukkan angka rata-rata berat molekul pada polimer tersebut (Rowe *et al* 2009).

B. Spherical Crystallization

Spherical crystallization (kristal sferis) adalah teknik desain partikel, dimana kristalisasi dengan aglomerasi dapat dilakukan secara bersamaan

dalam satu langkah. Teknik ini telah berhasil digunakan untuk meningkatkan flowbility dan kompresibilitas obat. Teknik ini sangat cocok untuk obat yang memiliki tingkat kelarutan yang buruk.

C. Keuntungan dan Kerugian *Spherical Crystalization*

1. Keuntungan

Dalam metode ini ada beberapa keuntungan yaitu teknik sferis merupakan proses sederhana dan tidak membutuhkan biaya yang mahal untuk skala kecil maupun industri, kristal sferis dapat dicampur dengan serbuk lain karena bentuknya bulat, Menghindari proses granulasi, dapat menutupi rasa pahit obat, dengan menggunakan metode ini dapat menyebabkan konversi bentuk kristal obat menjadi bentuk amorf yang mungkin memiliki bioavailabilitas yang lebih baik, dengan metode ini dapat meningkatkan kelarutan obat dan meningkatkan disolusi obat.

2. Kerugian

Pemilihan pelarut yang sesuai untuk kristalisasi bulat membutuhkan waktu yang cukup lama, Parameter proses optimalisasi yaitu suhu, dan intensitas agitasi sulit.

D. Formulasi Kristal Sferis

1. Pelarut Baik

Pelarut yang dapat melarutkan bahan obat disebut pelarut baik. pelarut yang paling sempurna untuk melarutkan obat. Contoh pelarut yang baik biasanya seperti aseton, etanol, atil asetat, diklorometana, amminia-air, THF (Suryabali *et al* 2016).

2. Pelarut Buruk

Pelarut buruk adalah pelarut yang tidak bisa melarutkan bahan obat dengan baik. Pelarut yang menyebabkan pengendapan/kristal partikel obat. Contoh pelarut yang buruk yaitu etil asetat, air, dll (Suryabali *et al* 2016).

3. Cairan Penghubung (Brigging)

Pelarut yang melarutkan sebagian bahan obat dan tidak larut dalam pelarut buruk/jelek. Jumlah cairan penghubung merupakan faktor penting dalam metode

kristalisasi sferis. Pemilihan cairan penghubung memiliki pengaruh pada tingkat agglomerasi dan pada kekuatan agglomerat. Ada beberapa penelitian tentang perluasan gumpalan dengan meningkatkan jumlah cairan penghubung. Apabila cairan penghubung hanya sedikit atau terlalu banyak juga akan mempengaruhi dan menghasilkan partikel yang kasar. Contoh cairan penghubung adalah diklorometana, isopropil asetat, kloroform, n-heksana, dll (Suryabali *et al* 2016).

4. Polimer

Polimer adalah suatu molekul raksasa (*makromolekul*) yang terbentuk dari susunan ulang molekul kecil yang terikat melalui ikatan kimia disebut polimer (*poly* = banyak; *mer* = bagian). Suatu polimer akan terbentuk bila seratus atau seribu unit molekul yang kecil (*monomer*), saling berikatan dalam suatu rantai. Jenis-jenis monomer yang saling berikatan membentuk suatu polimer terkadang sama atau berbeda. Sifat-sifat polimer berbeda dari monomer-monomer yang menyusunnya.

E. Metode Pembuatan *Spherical Crystallization* (Kristal Sferis)

Teknik kristal sferis juga dapat dianggap sebagai proses kristalisasi sederhana (penggaraman, pendinginan, pengendapan, dll). Macam-macam metode pembuatan kristal sferis ada 6, yaitu :

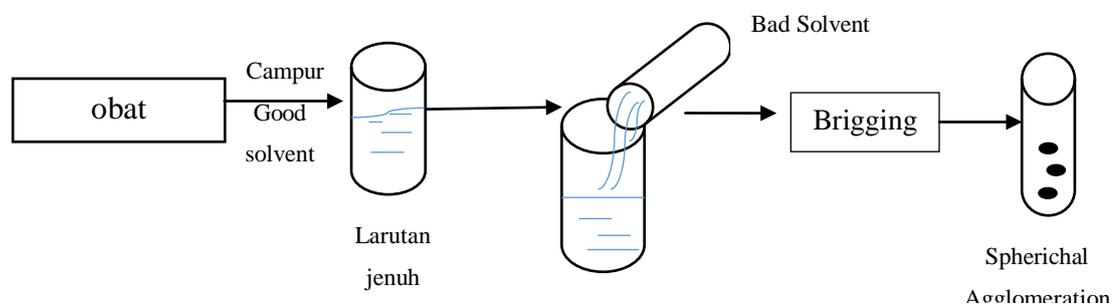
1. Metode *Spherical Agglomeration* (SA)

Dalam metode ini ada tiga tahap utama yang dilakukan. Langkah pertama adalah pembentukan endapan kristal dari larutan jenuh obat. Pada tahapan ini menggunakan metode termal (penurunan atau penguapan suhu), metode fisiko kimia (penambahan pelarut lain, penggaraman), atau metode kimia. Langkah kedua pemilihan agen pembasah/agen penghubung yang harus tidak dapat dipisahkan dengan pelarut yang buruk dari kristal. Langkah ketiga adalah pengerasan agglomerat (Arindam *et al* 2017).

Pada metode ini pelarut yang digunakan ada tiga macam yaitu pelarut baik, pelarut buruk, dan cairan penghubung. Pelarut baik digunakan untuk menjenuhkan obat. Pelarut buruk dituangkan pada saat larutan hampir jenuh untuk membentuk kristal. Sedangkan Cairan penghubung sebaiknya tidak bercampur

dengan pelarut buruk dan harus membasahi kristal yang diendapkan. Dengan adanya efek tegangan antar muka cairan penghubung bertindak untuk melekatkan kristal satu sama lain dengan pembentukan jembatan cair antara kristal obat untuk membentuk gumpalan (Parmar *et al* 2016).

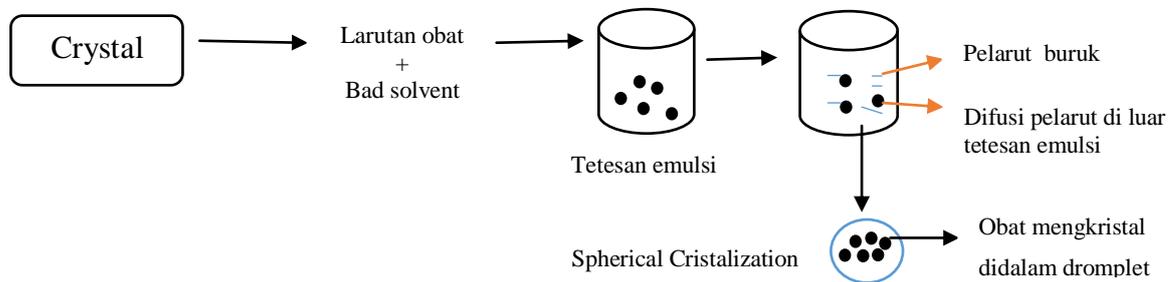
Metode *spherical agglomeration* telah diterapkan pada beberapa obat. Dan telah ditemukan bahwa metode ini memiliki sifat-sifat yang cukup sensitif, seperti jumlah penambahan cairan penghubung dengan penambahan yang berlebih cairan penghubung maka aglomerat yang dihasilkan akan kasar. Dan yang dapat mempengaruhi metode ini adalah kecepatan pengadukan sangat mempengaruhi.



Gambar 2. Proses *Spherical agglomeration* (SA)

2. Metode Difusi Pelarut Kuasi-Emulsi (QESD)

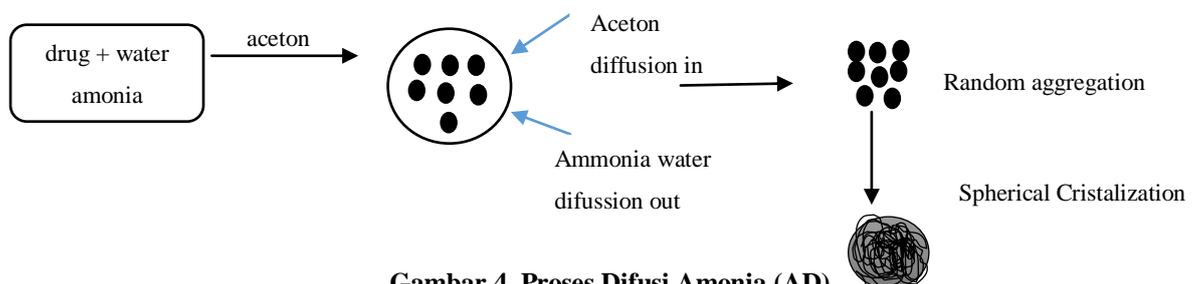
Metode *difusi kuasi emulsi* juga dikenal sebagai metode emulsi transier. Dalam metode ini aglomerasi terjadi dengan atau tanpa tambahan apapun cairan pengikat tergantung pada sistem kristalisasi yang dipilih (Govt *et al* 2009). Pertama obat dilarutkan dalam campuran pelarut baik dan cairan penghubung, kemudian didispersikan ke dalam pelarut yang buruk menghasilkan tetesan emulsi kuasi, meskipun pelarut dapat larut. Hal ini disebabkan oleh peningkatan tegangan antar muka antara pelarut baik dan pelarut buruk. Kemudian pelarut yang baik berdifusi secara berangsur-angsur keluar dari tetesan emulsi ke fase pelarut. Metode ini dianggap lebih sederhana daripada metode SA, tetapi sulit untuk menemukan aditif yang cocok untuk menjaga sistem tetap teremulsi dan meningkatkan difusi larutan miskin ke fase dispers.



Gambar 3. Proses Difusi Pelarut Quasi-Emulsi (QESD)

3. Metode Difusi Amonia (AD)

Dalam metode difusi amonia campuran dari tiga pelarut yang dapat larut sebagian yaitu aseton, air amonia, diklorometana digunakan sebagai sistem kristalisasi (Soni *et al* 2013). Dimana air amonia bertindak sebagai cairan penghubung serta pelarut yang baik dan air larut aseton bertindak sebagai pelarut buruk. Sehingga obat diendapkan oleh perubahan pelarut tanpa membentuk garam amonium. Pelarut yang dapat larut dalam air seperti hidrokarbon/hidrokarbon terhalogenasi. Dalam metode ini sangat penting untuk menemukan kombinasi pelarut yang sesuai untuk mencapai laju kristalisasi tinggi. Apabila pelarut buruk terlalu banyak bercampur maka kristal akan membentuk gumpalan massa padat besar atau pasta dan apabila pelarut buruk terlalu sedikit kristal obat akan terbentuk tidak beraturan (Nagare *et al* 2017).



Gambar 4. Proses Difusi Amonia (AD)

4. Metode Change Solvent (SC)

Teknik ini melibatkan kristalisasi serentak dan aglomerasi dua/lebih obat dari cairan pelarut dan cairan penghubung dengan penambahan pelarut buruk. Untuk mendapatkan kristal yang halus solusi obat dan pelarut baik dituangkan kedalam pelarut yang buruk dibawah kondisi terkontrol suhu dan kecepatan.

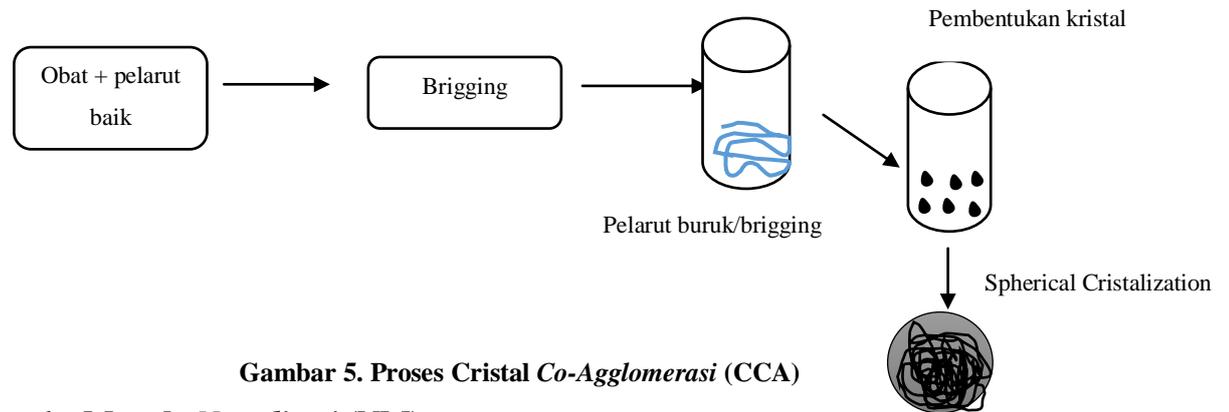
Kelemahan dari teknik ini adalah memberikan hasil yang lebih sedikit, karena efek samping pelarut kristal. Apabila cairan penghubung sedikit pada penambahan akan menghasilkan partikel halus sedangkan dengan penambahan cairan penghubung terlalu banyak maka akan menghasilkan partikel kasar (Thenge 2012).

5. Metode Kristal *Co-Agglomerasi* (CCA)

Pada sebelumnya seperti metode SC yang menggunakan bahan katif dengan dosis besar. Berbeda dengan metode CCA karena metode ini juga efektif dalam kasus bahan aktif dengan dosis rendah atau pengencer seperti talc, pati natrium glikolat. Beberapa penelitian telah menggunakan metode ini sebagai substrat untuk mengembangkan kristal sferis dosis campuran (Bijaya *et al* 2018).

Karena sifat hidrofobik yang kebanyakan eksipien, penggabungan dalam gumpalan yang terbentuk menggunakan cairan penghubung organik adalah sulit/rumit. Maka aglomerasi sferis tidak dapat digunakan untuk dosis rendah dan kompresible rendah. Teknik CCA adalah perluasan dari teknik kristalisasi sferis yang dikembangkan oleh Kadam *et Alin* yang obat dikristalkan dan diaglomerasi dengan eksipien atau dengan obat dan teknik lain dapat mengatasi keterbatasan yang disebutkan pada kristal sferis.

Proses ini termasuk pengadukan terus menerus obat dan eksipien dalam medium cair. Pengadukan dengan terus menerus diperlukan untuk membuat obat secara konsisten dalam aglomerat. Dalam konsep ekspansi, teknik CCA melibatkan kristalisasi simultan dan aglomerasi zat obat dengan atau tanpa eksipien dari pelarut yang baik dan atau cairan penghubung dengan penambahan pelarut yang buruk. Kristal yang terbentuk dari obat memiliki bentuk sangat kecil dan oleh karena itu pembubaran obat dan bioavailabilitas ditingkatkan dengan menggunakan metode ini. Kadang-kadang cairan penghubung juga berfungsi sebagai pelarut yang baik. Untuk mengatasi kehilangan obat karena co-solvent, pelarut yang baik harus mudah menguap dan tidak bercampur dengan pelarut yang buruk.



Gambar 5. Proses Cristal Co-Agglomerasi (CCA)

6. Metode *Netralisasi* (NM)

Metode netralisasi melibatkan pembentukan kristal halus dan aglomerat dengan menjembatani cairan. Pertama obat dilarutkan dalam larutan alkali dan dituangkan dalam larutan asam yang mengandung polimer dan ditambahkan cairan penghubung dibawah agitasi konstan. Kristal obat dapat diendapkan oleh netralisasi basa dengan asam. Kemudian kristal diendapkan secara simultan aglomerasi dengan polimer melalui proses pembasahan dengan cairan penghubung (Arindam *et al* 2017).

Dalam metode ini, bahan aktif dikristalisasi menggunakan larutan natrium hidroksida sebagai pelarut yang baik sementara asam klorida sebagai pelarut yang buruk. Asam klorida encer menetralkan obat dan larutan natrium hidroksida, menghasilkan kristalisasi dan pelarut organik seperti eter ditambahkan sebagai agen pengikat untuk pembentukan aglomerat. Dengan penambahan aglomerat bola padat polimer yang larut dalam air dapat diperoleh distribusi ukuran partikel yang sempit dan kemampuan mengalir bebas yang sangat baik.

F. Faktor yang Mempengaruhi Proses Agglomerasi

1. Peran Pelarut

Karakter pelarut, jumlah, sifat cairan penghubung mempengaruhi bentuk sferis dari agglomerat yang diperoleh. Dalam proses SA umum, aturan umum menyatakan bahwa sebagai jumlah cairan penghubung meningkatkan ukuran gumpalan juga meningkat. Namun, ada penelitian dengan penambahan cairan penghubung dengan jumlah tertentu maka tidak akan terlihat sferis pada agglomerat tersebut (Arindam *et al*, 2017).

2. Peran Suhu

Studi mengungkapkan bahwa suhu memiliki pengaruh yang signifikan terhadap bentuk, ukuran, dan tekstur aglomerat. Pengaruh suhu pada kristalisasi sferis karena efek suhu pada kelarutan zat obat dalam sistem terner (Nagare *et la* 2017).

Pada suhu yang tinggi diatas suhu kamar, kristal tidak bisa membentuk aglomerat dengan baik. Sedangkan pada suhu rendah, gumpalan yang terbentuk lebih besar dibandingkan dengan aglomerat yang terbentuk pada suhu kamar yang tentu saja mengurangi kelarutan dan kekuatan mekanik (Arindam *et al* 2017).

3. Peran Agitasi

Kecepatan agitasi yang optimal diperlukan untuk dispersi cairan penghubung diseluruh sistem. Setiap perubahan dalam pola agitasi atau aliran fluida akan digunakan sebagai perubahan gaya yang bekerja pada aglomerat. Kecepatan agitasi mempengaruhi ukuran, kebulatan, dan kekuatan aglomerat. Luasnya agitasi mekanik dan konsentrasi cairan penghubung menentukan tingkat pembentukan aglomerat dan ukuran akhirnya.

4. Peran polimer

Aglomerat tanpa penambahan polimer akan mempengaruhi hasil yang buruk terhadap komprestibilitas dan kompaktibilitas yang rendah. Aglomerat dengan penambahan polimer yang optimal memberikan kekuatan yang baik dan aglomerat berbentuk sferis (bulat) dengan baik.

Kehadiran polimer seperti hidroksipropil metilselulosa, polietilena glikol, polivinil pirolidon menunda waktu nukleasi. Polimer ini mencegah agregasi kristal secara spontan sehingga memasok dan cukup waktu untuk pembentukan aglomerat sferis. Polimer mengganggu spherical dan ukuran partikel kristal mereka.

G. Evaluasi Mutu Fisik

Karena kristal-kristal aglomerat berbentuk sferis ini menunjukkan pengaruh yang signifikan pada formulasi dan pembuatan bentuk sediaan farmasi

sehingga perlu untuk mengevaluasinya dengan menggunakan parameter yang berbeda.

1. Analisis Mikroskop

Morfologi eksternal aglomerat sferis dilihat di mikroskop. Sampel diambil dengan cara ditetaskan diatas *objek glass* kemudian ditutup dengan *deck glass* dan diamati dibawah mikroskop dengan perbesaran 10x, 45x, 100x perbesaran untuk melihat bentuk kristal sferis(Parmar *et al* 2016).

2. Electron Scanning Microscopy (SEM)

Scanning electron microscopy (SEM) adalah metode yang kuat untuk mengetahui bentuk dan struktur permukaan. SEM memiliki keuntungan yaitu perbesaran yang relatif luas memungkinkan pengamatan mudah fokus pada daerah spesimen yang awalnya dilihat pada perbesaran yang lebih rendah. Langkah-langkah dalam persiapan spesimen untuk pengamatan SEM lebih sedikit, dengan demikian seluruh proses memakan waktu yang lebih singkat dari persiapan sampel. SEM memiliki kemampuan untuk menganalisis sampel tertentu dengan menggunakan sinyal yang dihasilkan elektron dan dipantulkan atau berkas sinar elektron sekunder(Agus *et al* 20015).

SEM menggunakan prinsip *scanning* yaitu berkas elektro Topografi permukaan, jenis kristal (polimorfisme dan kebiasaan kristal) dari aglomerat bola & kristal konvensional dianalisis dengan menggunakan scanning electron microscopy. Menggunakan mikrograf gambar analisis lebih dari 100 partikel diubah menjadi perangkat lunak dan faktor bentuk ditentukan sebagai 4π (area / perimeter).

3. Kelarutan

Menurut Farmakope Indonesia edisi IV kelarutan adalah zat dalam bagian pelarut, kecuali dinyatakan lain menunjukkan bahwa 1 bagian bobot zat padat atau 1 bagian volume zat cair larut dalam bagian volume tertentu pelarut (Departemen Kesehatan RI, 1995).

Suatu larutan jenuh adalah larutan yang jenuh dengan zat terlarut sehingga tidak dapat melarutkan lagi zat tersebut (*Saturated solution*). Larutan tidak jenuh adalah larutan yang belum jenuh dengan zat terlarut sehingga masih dapat

melarutkan lagi zat tersebut (*Unsaturated solution*). Sedangkan larutan lewat jenuh adalah larutan yang kandungan zat terlarutnya lebih tinggi dari pada kandungan dalam larutan jenuh pada temperatur yang sama (biasanya diperoleh dengan mendinginkan larutan jenuh dengan perlahan-lahan) (*Supersaturated solution*) (Pudjaatmaka, 1989).

H. Landasan Teori

Gemfibrozil adalah agen pengatur lipid yang memiliki kesamaan kimia, farmakologis, dan klinis pada obat fibrate. Gemfibrozil adalah Biopharmaceutical Classification System (BCS) Kelas II dengan jumlah dosis tinggi. Dengan demikian, dapat diasumsikan bahwa bioavailabilitas oral rendah dari gemfibrozil adalah karena keterbatasan kelarutan dan pembubaran.. Selanjutnya, dilaporkan bahwa penyerapan gemfibrozil meningkat sekitar 35% ketika diberikan dengan makanan relatif dari dalam keadaan puasa.

Kristalisasi sferis dapat didefinisikan sebagai "Teknik aglomerasi baru yang dapat mengubah kristal halus yang diperoleh selama kristalisasi langsung ke Spherical Agglomerat." Ini adalah teknik desain partikel, dimana kristalisasi dan aglomerasi dapat dilakukan secara bersamaan dalam satu langkah, yang telah berhasil dimanfaatkan untuk peningkatan sifat alir, kemampuan kompak dan kelarutan obat-obatan kristal.

Pada metode *Spherical Crystallization* ada 6 yaitu Metode *perubahan solvent*(SC), Metode *Spherical Agglomerasi*(SA), Metode *Difusi Kuasi Emulsi* (QESD), Metode *Netralisasi* (NM), dan Metode *Co-Aglomerasi* (CCA), Metode *Difusi Amonia* (AD).

Metode *Spherical Agglomeration* (SA) dalam metode ini ada tiga tahap utama yang dilakukan. Langkah pertama adalah pembentukan endapan kristal dari larutan jenuh obat. Pada tahapan ini menggunakan metode termal (penurunan atau penguapan suhu), metode fisiko kimia (penambahan pelarut lain, penggaraman), atau metode kimia. Langkah kedua pemilihan agen pembasah/agen penghubung yang harus tidak dapat dipisahkan dengan pelarut yang buruk dari kristal. Langkah ketiga adalah pengerasan aglomerat.

Pada metode ini pelarut yang digunakan ada tiga macam yaitu pelarut baik, pelarut buruk, dan cairan penghubung. Pelarut baik digunakan untuk menjenuhkan obat. Pelarut buruk dituangkan pada saat larutan hampir jenuh untuk membentuk kristal. Sedangkan Cairan penghubung sebaiknya tidak bercampur dengan pelarut buruk dan harus membasahi kristal yang diendapkan. Dengan adanya efek tegangan antar muka cairan penghubung bertindak untuk melekatkan kristal satu sama lain dengan pembentukan jembatan cair antara kristal obat untuk membentuk gumpalan.

Metode *spherical agglomeration* telah diterapkan pada beberapa obat. Dan telah ditemukan bahwa metode ini memiliki sifat-sifat yang cukup sensitif, seperti jumlah penambahan cairan penghubung dengan penambahan yang berlebih cairan penghubung maka aglomerat yang dihasilkan akan kasar. Dan yang dapat mempengaruhi metode ini adalah kecepatan pengadukan sangat mempengaruhi.

I. Hipotesis

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.