

**MODIFIKASI BENTUK KRISTAL SFERIS DIMENHIDRINAT DENGAN
MENGUNAKAN METODE *SPHERICAL AGGLOMERATION***



Oleh:

Rizqi Loni Asifa

21154423A

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA**

2019

**MODIFIKASI BENTUK KRISTAL SFERIS DIMENHIDRINAT DENGAN
MENGUNAKAN METODE SPHERICAL AGGLOMERATION**



Oleh:

**Rizqi Loni Asifa
21154423A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2019**

PENGESAHAN SKRIPSI

berjudul

**MODIFIKASI BENTUK KRISTAL SFERIS DIMENHIDRINAT DENGAN
MENGUNAKAN METODE *SPHERICAL AGGLOMERATION***

Oleh :

Rizqi Loni Asifa
21154423A

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



Dekan,

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

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi

Pembimbing Utama,

Dr. Drs. Supriyadi, M. Si

Pembimbing Pendamping,

Muhammad 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.

PERSEMBAHAN

Bismillahirrahmanirrahim.....

“Sesungguhnya bersama kesulitan pasti ada kemudahan. Maka apabila engkau telah selesai (dari suatu urusan), tetaplah bekerja keras (untuk urusan yang lain), dan hanya kepada Tuhanmulah hendaknya kamu berharap ” (QS Al-Insyirah:6-8)

“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya. Ia mendapat pahala (dari kebajikan) yang diusahakannya dan Ia mendapat siksa (dari kejahatan) yang dikerjakannya” (QS Al-Baqarah:286)

Alhamdulillah ku panjatkan kepada Allah SWT atas segala rahmat dan kesempatan untuk menyelesaikan tugas akhir dengan segala kekuranganku. Segala syukur ku ucapkan kepadaMu karena telah menghadirkan mereka yang selalu memberi semangat dan doa disaat ku tertatih. KarenaMu lah mereka ada, dan karenaMu lah tugas akhir ini terselesaikan. Hanya padaMu tempat ku mengadu dan mengucapkan syukur. Sholawat dan salam selalu terlimpahkan keharibaan Rasulullah Muhammad SAW.

Kupersembahkan karya sederhana ini kepada orang yang sangat kukasihi dan kusayangi :

♥ Keluarga Tercinta dan Tersayang

Apa yang aku peroleh hari ini belum mampu membayar setetes keringat dan air mata Bapak dan Ibu yang selalu mejadi pelita dan semangat dalam hidupku. Terima kasih atas semua dukungan Bapak dan Ibu. Tanpa kehadiran Bapak dan Ibu disamping aku tak mungkin menjadi seperti sekarang. Karya ini ku persembahkan untuk Bapak dan Ibu tercinta. Aku takkan pernah lupa semua pengorbanan dan jerih payah yang Bapak dan Ibu berikan untukku agar dapat menggapai cita-cita, semangat serta do'a yang kau lantunkan untukku di setiap sujudmu sehingga aku dapat meraih kesuksesan ini. Semoga cita-citaku kelak dapat membahagiakan Bapak dan Ibu... aamiin ya Allah ya Rabb

Untuk adikku Rifal Alfandi dan Rico Velano, tiada waktu yang paling berharga selain berkumpul dengan kalian, disaat berjauhan kita saling merindukan dan terkadang disaat bersama kita sering bertengkar. Tetapi

dukungan kalian setiap hari sangatlah penting. Semoga ini menjadi awal dari kesuksesan ku yang akan membahagiakan dan membanggakan kalian semua keluarga ku tersayang dan tercinta aku bahagia punya kalian.

♥ **Dosen Pembimbing Tugas Akhirku**

Bapak Dr. Supriyadi, M. Si selaku pembimbing utama dan bapak Muhammad Dzakwan, M. Si., Apt selaku pembimbing kedua tugas akhir saya, terima kasih banyak sudah membimbing, membantu, menasihati, motivasi serta memberi masukan dalam mengerjakan tugas akhir saya ini. Saya sangat bersyukur sekali karena mendapat dosen pembimbing yang baik dan sabar seperti bapak. Terima kasih banyak pak Supri dan pak Dzakwan, saya tidak akan lupa dengan semua kebaikan bapak sampai kapanpun. Semoga bapak selalu dalm lindunganNYA...amin Ya Rabb

♥ **Sahabat dan Teman Terbaikku**

Sahabat terbaik selaku teman seperjuangan penelitianku Tya, Retna dan Indri yang slalu menemaniku dalam suka maupun duka. Terima kasih atas bantuan, kerjasama dan pengertiannya selama praktik. Terima kasih juga karena sudah menjadi teman terbaikku selama kuliah disini. Aku tidak akan pernah melupakan semua kebaikan kalian sampai kapanpun. Semoga nantinya kita menjadi orang sukses. Aminn...

♥ **PT. Phapros Tbk**

Semua pihak yang ada di Pabrik Phapros Semarang Jawa Tengah saya mengucapkan terima kasih banyak karena sudah membantu dalam proses permintaan bahan baku obat dimenhidrinat untuk penelitian saya. Saya sangat bersyukur sekali karena mendapat respon yang baik dari pihak pabrik serta dipermudah prosesnya dari awal sampai akhir. Semoga pabrik Phapros selalu jaya untuk ke depannya. Aminn...

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

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Rizqi Loni Asifa', with a stylized, cursive script.

Rizqi Loni Asifa

KATA PENGANTAR

Alhamdulillahirrabbi'l'alamiin, segala puji syukur bagi Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan menyusun skripsi yang berjudul “**MODIFIKASI BENTUK KRISTAL SFERIS DIMENHIDRINAT DENGAN MENGGUNAKAN METODE *SPHERICAL AGGLOMERATION***” sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar kesarjanaan pada Fakultas Universitas Setia Budi Surakarta.

Penulis menyadari bahwa keberhasilan penelitian skripsi ini tidak lepas dari bantuan dan bimbingan dari banyak pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan kali ini penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Dr. Ir. Djoni Taringan, MBA., selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt, selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Dr.Supriyadi, M. Si selaku pembimbing utama yang telah memberikan bimbingan, pengarahan dan dorongan semangat selama penulisan skripsi ini.
4. Muhammad Dzakwan, M. Si., Apt selaku pembimbing pendamping yang telah memberikan bimbingan, pengarahan dan dorongan semangat selama penulisan skripsi ini.
5. Selaku tim penguji yang telah memberikan saran dan kritik untuk perbaikan skripsi ini.
6. Dosen dan karyawan serta teman seprofesi di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta yang telah memberikan bekal ilmu pengetahuan kepada penulis.
7. Bapak/Ibu di perpustakaan dan Bapak/Ibu di Laboratorium Teknologi Formulasi, Biokimia dan Analisis yang telah banyak memberi bimbingan dan membantu selama penelitian.

8. PT. Phapros Tbk, Semarang yang sudah berjasa sekali dalam membantu penelitian. Terima kasih sudah bersedia menerima permintaan bahan baku obat dimenhidrinat untuk penelitian saya.
9. Bapak dan Ibu yang selalu memberikan kasih sayang, semangat, dan doa yang tiada henti serta dukungan baik moral maupun material. Kasih sayang yang kalian berikan sungguh tak ternilai.
10. Sahabatku Retna dan Indri yang sudah menemani dan membantu saya dalam mengerjakan penelitian ini.
11. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah membantu tersusunnya skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih banyak keterbatasan dan kekurangan. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun demi kesempurnaan skripsi ini. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan memberi sumbangan pengetahuan khususnya di Program Studi Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi Surakarta dan pembaca pada umumnya.

Surakarta, 18 Juli 2019



Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERSEMBAHAN.....	iii
PERNYATAAN.....	v
KATA PENGANTAR..	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR..	x
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
INTISARI.....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Perumusan Masalah.	4
C. Tujuan Penelitian.	4
D. Kegunaan Masalah.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
A. Dimenhidrinat.	5
1. Profil fisika kimia dimenhidrinat.	5
2. Profil farmakologi AH ₁	6
3. Profil farmakokinetik AH ₁	7
B. Polimer.	7
1. Pengertian Polimer.....	7
2. Klasifikasi Polimer.....	8
2.1. Berdasarkan sumber.....	8
2.2. Berdasarkan rantai struktur.	8
2.3. Berdasarkan sifat termal.....	8

2.4. Berdasarkan monomer pembentuk.....	8
2.5. Berdasarkan fase.	9
C. <i>Spherical Crystallisation</i>	10
1. Pengertian <i>Spherical crystallization</i>	10
2. Metode <i>Spherical crystallization</i>	10
2.1. Agglomerisasi bola.....	11
2.2. Sistem difusi amonia.	12
2.3. Crystallo –c0-agglomeration.....	13
2.4. Emulsi pelarut difusi/quasi.....	13
2.5. Netralisasi.....	14
3. Faktor yang mempengaruhi <i>Spherical crystallization</i>	14
4. Keuntungan <i>Spherical crystallization</i>	15
5. Kekurangan <i>Spherical crystallization</i>	15
D. Study Preformulasi.....	15
1. Etanol.	15
2. Etil Asetat.....	15
3. PVA.....	15
4. PVP.	16
5. PEG 4000..	16
E. Landasan Teori.....	16
F. Hipotesis.....	17
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	18
A. Populasi dan Sampel.	18
1. Populasi.....	18
2. Sampel.....	18
B. Variabel penelitian.	18
1. Identifikasi Variabel Utama.	18
2. Klasifikasi Variabel Utama.	18
3. Definisi Operasional Variabel Utama.	19
C. Alat dan Bahan.....	19

1. Alat.....	19
2. Bahan.....	19
D. Jalannya Penelitian.....	19
1. Percobaan pendahuluan.....	20
2. Rancangan formula.	20
3. Pembuatan kristal sferis dengan metode <i>Spherical Agglomeration</i> menggunakan pelarut etanol.	20
4. Evaluasi kristal sferis dimenhidrinat.....	20
4.1.Uji morfologi dengan mikroskop cahaya.	20
4.2.Uji SEM.	20
4.3.X-ray diffraction.....	21
4.4.Penentuan % rendemen.	21
4.5.Uji kelarutan.....	21
5. Pembuatan Kurva Baku.....	21
5.1.Pembuatan larutan dapar phospat pH 6,8.....	21
5.2.Pembuatan larutan induk.....	21
5.3.Penetapan panjang gelombang maksimum.	21
5.4.Penetapan <i>operating time</i>	22
5.5.Pembuatan larutan seri kurva kalibrasi.	22
6. Verifikasi Metode Analisis.	22
6.1.Linearitas.....	22
6.2.Presisi	22
6.3.Akurasi	23
6.4.LOD dan LOQ	23
E. Skema Jalannya Penelitian.....	24
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN..	25
A. Percobaan Pendahuluan..	25
B. Kristal Sferis Dimenhidrinat..	26
C. Evaluasi dan Pengujian Kristal Sferis..	28
1. Uji pada mikroskop..	28

2. Uji <i>SEM</i>	29
3. Uji <i>XRD</i>	30
4. Penentuan % rendemen.....	32
5. Uji kelarutan.....	33
D. Penentuan Panjang Gelombang.....	34
E. Penentuan Operating Time.....	34
F. Kurva Kalibrasi.....	34
G. Validasi Metode Analisis.....	35
1. Linearitas.....	35
2. Penentuan LOD dan LOQ.....	35
3. Presisi.....	35
4. Akurasi ..	36
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN.....	37
DAFTAR PUSTAKA.....	38
LAMPIRAN.....	41

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur dimenhidrinat.	5
Gambar 2. Langkah pada <i>Spherical Agglomeration</i>	12
Gambar 3. Langkah pada difusi amonia..	13
Gambar 4. Langkah pada <i>Crystallo-co-agglomeration</i>	13
Gambar 5. Langkah pada <i>QESD</i>	14
Gambar 6. Langkah pada <i>Netralisasi</i>	14
Gambar 7. Skema jalannya penelitian.....	24
Gambar 8. Formula 1 (PVA).....	27
Gambar 9. Formula 2 (PVP)..	27
Gambar 10. Formula 3 (PEG 4000)..	27
Gambar 11. Hasil mikroskop pada proses <i>Supersaturation</i>	29
Gambar 12. Hasil mikroskop pada proses <i>Nucleation</i>	30
Gambar 13. Hasil mikroskop pada proses <i>Crystal Growth</i>	30
Gambar 14. Hasil uji <i>SEM</i> perbesaran 150x..	31
Gambar 15. Hasil uji <i>XRD</i>	32
Gambar 16. Grafik kurva baku.....	34

DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 1. Rancangan formula kristal sferis dimenhidrinat..	21
Tabel 2. Uji kelarutan.....	33
Tabel 3. Hasil LOD dan LOQ..	35
Tabel 4. Hasil presisi.....	36

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Hasil <i>Certificate of Analysis</i>	42
Lampiran 2. Bahan penelitian.. ..	43
Lampiran 3. Alat penelitian.....	45
Lampiran 4. Penimbangan bahan.....	47
Lampiran 5. Pembuatan kristal sferis.....	47
Lampiran 6. Hasil pengamatan mikroskop.. ..	47
Lampiran 7. Hasil uji <i>SEM</i>	49
Lampiran 8. Hasil uji <i>XRD</i> PVP K-30.. ..	50
Lampiran 9. Hasil uji dimenhidrinat murni.....	51
Lampiran 10. Hasil uji <i>XRD</i> kristal sferis dimenhidrinat.. ..	54
Lampiran 11. Perhitungan % rendemen.....	56
Lampiran 12. Perhitungan uji kelarutan.....	56
Lampiran 13. Hasil lamda maksimal.. ..	58
Lampiran 14. Hasil <i>Operating Time</i>	59
Lampiran 15. Pembuatan larutan induk.. ..	59
Lampiran 16. Pembuatan larutan stock.....	60
Lampiran 17. Perhitungan kurva kalibrasi.. ..	60
Lampiran 18. Perhitungan linearitas.. ..	62
Lampiran 19. Perhitungan <i>LOD</i> dan <i>LOQ</i>	62
Lampiran 20. Perhitungan presisi.. ..	63
Lampiran 21. Perhitungan akurasi.. ..	64

INTISARI

ASIFA, R.L., 2019, MODIFIKASI BENTUK KRISTAL SFERIS DIMENHIDRINAT DENGAN MENGGUNAKAN METODE *SPHERICAL AGGLOMERATION*, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Dimenhidrinat merupakan garam dari *difenhidramin* dan *8-kloroteofilina* yang berpotensi sebagai antihistamin generasi pertama. Dimenhidrinat diklasifikasikan ke dalam *biopharmaceutical classification system* (BCS) kelas II. Obat yang tergolong dalam BCS kelas II memiliki permeabilitas tinggi dan kelarutan rendah, sehingga dimenhidrinat dapat dibuat kristal sferis dengan metode *Spherical Agglomeration* untuk memperbaiki kelarutan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui dimenhidrinat dapat dibuat kristal sferis, jenis dan konsentrasi polimer yang mempengaruhi hasil kristal sferis dan karakterisasi kristal sferis dimenhidrinat yang dihasilkan.

Penelitian ini menggunakan polimer (PVA, PVP K-30 dan PEG 4000) dan pelarut (etanol, aquadestilata dan etil asetat). Kristal sferis dimenhidrinat dilakukan uji morfologi pada mikroskop, uji SEM, uji XRD, uji persentase rendemen, uji kelarutan dan selanjutnya dilakukan analisa data.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa dimenhidrinat dapat dibuat kristal sferis dengan metode *Spherical Agglomeration* menggunakan polimer PVP K-30 1% yang mampu meningkatkan kelarutan dibandingkan dimenhidrinat murni. Karakterisasi kristal sferis dimenhidrinat pada XRD menunjukkan sifat kristalinitas dan terjadi perubahan bentuk morfologi dimenhidrinat pada uji SEM.

Kata kunci : Dimenhidrinat, kristal sferis, *Spherical Agglomeration*, PVA, PVP K-30, PEG 4000, XRD, SEM.

ABSTRACT

ASIFA, R.L., 2019, MODIFICATION OF SFERIS CRYSTAL DIMENHYDRINATE USING *SPHERICAL AGGLOMERATION* METHOD, SKRIPSI, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA.

Dimenhydrinat is a salt of *difenhidramin* and *8-chloroteofilina* which has the potential as a first generation antihistamine. Dimenhydrinate was classified into class II *biopharmaceutical classification system* (BCS). Medicines classified as BCS class II have high permeability and low solubility, so dimenhydrinate can be made spherical crystals using the *Spherical Agglomeration* method to improve solubility. The aim of this study was to find out that dimenhydrinate can be made spherical crystals, the type and concentration of polymers that affect the results of spherical crystals and the characterization of spherical dimenhydrinate crystal produced.

This study uses polymers (PVA, PVP K-30 and PEG 4000) and solvents (ethanol, aquadestilata and ethyl acetate). Spherical dimenhydrinate crystal carried out morphological tests on the microscope, SEM test, XRD test, test the percentage of yield, solubility test and then analyze the data.

The results showed that dimenhydrinate can be made spherical crystal using the *Spherical Agglomeration* method using 1% PVP K-30 polymer which is able to increase solubility compared to pure dimenhydrinate. The characterization of spherical dimenhydrinate crystals in XRD showed crystallinity and changes in the morphological form of dimenhydrinate in the SEM test.

Keywords : Dimenhydrinate, sferis crystal, *Spherical Agglomeration*, PVA, PVP K-30, PEG 4000, XRD, SEM.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Obat dengan rute pemberian secara oral paling umum digunakan masyarakat. Rute sediaan oral memiliki kekurangan yaitu terletak pada bioavailabilitasnya. Penyebab paling umum rendahnya bioavailabilitas adalah kelarutan dan permeabilitas yang rendah (Vieth *et al.* 2004). Permeabilitas didasarkan langsung pada tingkat penyerapan usus suatu obat pada manusia. Suatu obat dikatakan sangat permeabel apabila tingkat penyerapan pada manusia adalah 90% (Reddy dkk, 2011). Kelarutan merupakan salah satu parameter penting untuk mencapai konsentrasi obat yang diinginkan melalui sirkulasi sistemik dalam memperoleh kebutuhan respon farmakologis (Edward, 2008). Kelarutan mampu mempengaruhi ketersediaan hayati obat. Kelarutan obat yang kecil dan permeabilitas akan membatasi proses absorpsi pada obat yang sukar larut air, sehingga mempengaruhi ketersediaan farmasetiknya. Ketersediaan farmasetik atau bioavailabilitas berhubungan dengan *Biopharmaceutics Classification System (BCS)*. Kebanyakan obat termasuk dalam BCS kelas II yaitu memiliki permeabilitas tinggi namun kelarutannya rendah (Sinko, 2006). Efek negatif dari obat yang memiliki kelarutan rendah yaitu penyerapan buruk, efektivitas obat akan berkurang, dan dosis yang dibutuhkan akan lebih tinggi (Yellela, 2010).

Dimenhidrinat termasuk dalam *biopharmaceutical classification system* (BCS) kelas II, dengan kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi (McEvoy, 2011). Obat kelas ini memiliki jumlah absorpsi tinggi tetapi jumlah disolusi rendah. Disolusi obat secara *in vivo* maka tingkat penyerapan terbatas kecuali dalam jumlah dosis yang sangat tinggi. Penyerapan obat pada kelas ini lebih lama dan terjadi selama jangka waktu yang lama. Bioavailabilitas produk ini dibatasi oleh tingkat pelarutnya, sehingga korelasi antara bioavailabilitas *in vitro* dan *in vivo* dapat diamati (Reddy *et al.* 2011). Peningkatan kelarutan suatu senyawa obat yang sukar larut dalam air umumnya melibatkan interaksi antara dua

senyawa atau lebih yang mampu menghasilkan interaksi fisika kimia. Kualitas bentuk sediaan padat bisa dipengaruhi oleh karakteristik micromeritik seperti bentuk dan ukuran kristal obat, terutama untuk obat yang mempunyai kelarutan rendah (Tiwari & Verma, 2011). Dalam mengatasi hal tersebut dapat melakukan suatu teknik yang mampu memodifikasi sifat fisikokimia, mikrometri dan biofarmasi obat – obatan yang memiliki kelarutan buruk dengan menggunakan teknik aglomerisasi sferis. Metode baru yang dikembangkan dalam ilmu rekayasa ini adalah *Spherical Agglomeration* atau aglomerasi bola. Aglomerisasi sferis ini adalah suatu teknik pembesaran ukuran partikel dimana kristal halus dibentuk oleh metode kristalisasi yang berbeda dikumpulkan dengan bantuan cairan penghubung untuk membentuk kristal sferis (Patil Pradnya *et al.* 2011). Kristal sferis ini mampu dimodifikasi dengan cara mengoptimalkan parameter pengolahan seperti tingkat pengadukan, pemilihan solvent, pengaturan pH, dan suhu yang dapat mempengaruhi sifat fisika-kimia (kelarutan, laju disolusi, ketersediaan hayati, stabilitas) dan sifat mikrometer (kerapatan, sifat alir, kemampuan kompak) dari kristal tersebut (Srikumar & Putta, 2016). Sehingga dalam teknik ini didapatkan peningkatan kelarutan, sifat alir serta keseragaman bentuk dan ukuran partikel yang lebih baik.

Kristalisasi sferis ini pada skala komersial akan menurunkan biaya produksi farmasi tablet dan meningkatkan pendapatan bagi industri farmasi di pasar yang kompetitif (Chatterjee *et al.* 2017). Metode *Spherical Agglomeration* ini sudah banyak digunakan pada banyak obat meliputi: golongan brokodilator, analgetik, vitamin c, antibiotik golongan penisilin, antihipertensi golongan ARB dan antidiabetes mellitus golongan sulfonilurea (Yadav, 2013). Salah satu obat yang belum pernah dilakukan pembentukan kristal sferis dengan menggunakan metode ini adalah golongan antihistamin khususnya AH₁. Penelitian menggunakan metode SA pada obat antihistamin penghambat reseptor (AH₁) sangat tepat karena, baik dilihat dari segi perbedaan struktur maupun khasiat farmakologinya belum pernah dilakukan penelitian menggunakan metode ini.

Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan kelarutan obat dimenhidrinat dengan cara membuat kristal sferis pada metode *Spherical Agglomeration* (SA)

menggunakan polimer yang berbeda. Penggunaan polimer ini bertujuan untuk meningkatkan pengikatan pada permukaan obat sehingga bisa membentuk adanya kristal sferis. Polimer merupakan suatu makromolekul yang tersusun dari unit – unit berulang sederhana (Steven, 2001). Polimer memiliki rantai yang panjang dan massa molekul yang besar. Penelitian sebelumnya telah dilakukan penelitian dengan judul formulasi orally disintegrating tablet dimenhidrinat dengan teknik likuisolid dan bahan ko-proses. Teknik pada pembuatan ini bertujuan untuk memperbaiki kelarutan obat yang kurang baik dengan menggunakan bahan ko-proses. Hal ini menunjukkan bahwa adanya bahan tambahan seperti ko-proses mampu memperbaiki kelarutan suatu obat (Hadisoewignyo *et al.* 2016). Metode ini membutuhkan bahan seperti ko-proses dalam jumlah yang banyak, perlu ketelitian dalam pemilihan bahan, proses yang cukup rumit dan lama, oleh karena itu metode SA sangat tepat dalam membuktikan peningkatan kelarutan obat.

Metode SA dipilih karena mempunyai beberapa kelebihan seperti posesnya paling mudah dan sederhana, biaya produksinya tidak mahal, tidak membutuhkan banyak bahan dan memperbaiki sifat fisika kimia obat. Pembuatan kristal sferis menggunakan 3 pelarut penting yang dapat ditentukan berdasarkan karakteristik kelarutan obat. Ketiga pelarut ini terdiri dari pelarut baik, buruk dan cairan penghubung. Obat yang dapat larut sepenuhnya dalam pelarut itu disebut pelarut baik. Ketika obat tidak sepenuhnya larut dalam pelarut disebut pelarut buruk. Cairan penghubung bersifat menjembatani dan membasahi kristal (Mahanty *et al.* 2010). Tingkat penambahan cairan penghubung dalam sistem terutama mampu mempengaruhi sifat bulat dari kristal.

Kristalisasi bola telah diterapkan pada beberapa obat, dan ditemukan bahwa sifat produk cukup sensitif terhadap jumlah cairan penghubung. Diameter median aglomerat menurun dengan meningkatnya kandungan pelarut yang baik. Juga pilihan cairan penghubung, kecepatan pengadukan dan konsentrasi padatan (atau zat terlarut) sangat penting. Jadi berbagai parameter yang dioptimalkan untuk ini adalah jenis, jumlah dan mode penambahan cairan penghubung, suhu, dan kecepatan pengadukan untuk mendapatkan jumlah maksimum kristal bola (Tiwari & Verma, 2011).

B. Perumusan Masalah

Rumusan masalah berdasarkan latar belakang diatas atas adalah :

Pertama, apakah dimenhidrinat mampu dibentuk kristal sferis dengan metode *Spherical Agglomeration* ?

Kedua, bagaimanakah karakteristik dimenhidrinat dalam bentuk kristal sferis ?

Ketiga, bagaimanakah kelarutan dimenhidrinat setelah dibuat kristal sferis ?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah :

Pertama, untuk mengetahui dimenhidrinat mampu dibentuk kristal sferis dengan metode *Spherical Agglomeration*

Kedua, untuk mengetahui karakteristik dimenhidrinat dalam bentuk kristal sferis

Ketiga, untuk mengetahui kelarutan dimenhidrinat setelah dibuat kristal sferis

D. Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah menambah ilmu pengetahuan dan memberikan suatu informasi bahwa pembuatan kristal sferis dimenhidrinat menggunakan metode *Spherical Agglomeration*, yang mampu mengkarakteristik dan memperbaiki kelarutan suatu obat dengan cara merubah bentuk partikel kristal yang tidak beraturan menjadi kristal sferis serta sebagai bahan untuk dikembangkan dalam penelitian selanjutnya.

