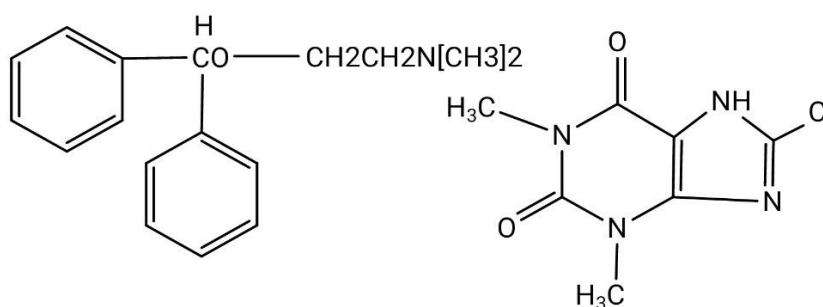


## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Dimenhidrinat

##### 1. Profil fisika kimia dimenhidrinat



Gambar 1. Struktur dimenhidrinat (Depkes RI, 1995).

Dimenhidrinat mempunyai nama kimia *8-kloroteofilina*, dengan 2-(*difenilmetoksi*)-*N-N* dimetiletilamina. Rumus molekul  $C_{17}H_{21}NO \cdot C_7ClN_4O_2$  dan berat molekul 469,97 gram/mol. Pemerian pada dimenhidrinat yaitu serbuk hablur putih dan tidak berbau. Dimenhidrinat sukar larut dalam air, mudah larut dalam etanol dan kloroform, dan agak sukar larut dalam eter (Depkes RI, 1995). Dimenhidrinat merupakan garam dari *difenhidramin* dan *8-kloroteofilin*. 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 dkk, 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 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 menggunakan 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. Metode 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).

Dimenhidrinat tergolong dalam antagonis- $H_1$  ( $AH_1$ ) generasi pertama atau biasa disebut klasik yang digunakan untuk mencegah dan mengobati mabuk perjalanan baik udara, laut dan darat.  $AH_1$  ini adalah senyawa yang dalam kadar rendah dapat menghambat secara bersaing kerja histamin pada jaringan yang mengandung reseptor  $H_1$ .  $AH_1$  digunakan sebagai antiemetik, antimabuk, anti parkinson, anti dalam dosis terapi efektif untuk menghilangkan bersin, rinore, gatal pada mata, hidung dan tenggorokan pada seasonal *hay fever*, tetapi tidak dapat melawan efek hipersekresi asam lambung akibat histamin.  $AH_1$  efektif untuk mengatasi urtikaria akut, sedangkan pada urtikaria kronik hasilnya kurang baik. Mekanisme kerja antihistamin ini mampu menghilangkan gejala-gejala alergi yang berlangsung melalui kompetisi dalam berikatan dengan reseptor  $H_1$  di organ sasaran. Histamin yang kadarnya tinggi akan memunculkan lebih banyak reseptor  $H_1$ . Antihistamin tersebut digolongkan dalam antihistamin generasi pertama. (Soekardjo B, 2000).

## **2. Profil farmakologi $AH_1$**

Semua obat yang tergolong  $AH_1$  memiliki efek farmakologi dan teraupetik yang serupa, dengan menghambat histamin secara kompetitif pada reseptor  $H_1$ .  $AH_1$  menghambat efek histamin pada pembuluh darah, bronkus dan berbagai macam otot polos.  $AH_1$  juga bermanfaat untuk mengobati reaksi hipersensitivitas atau keadaan lain yang disertai pelepasan histamin endogen yang berlebihan. Khasiat utama yang diharapkan dari antihistamin  $H_1$  terutama sebagai kompetitif inhibitor pada reseptor histamin sehingga dapat menghambat efek histamin berupa

vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas kapiler. AH<sub>1</sub> ini mampu merangsang maupun menghambat susunan saraf pusat. Dosis terapi AH<sub>1</sub> umumnya menyebabkan penghambatan susunan saraf pusat dengan gejala misalnya kantuk, berkurangnya kewaspadaan dan waktu reaksi yang lambat (Syarif A *et al.* 1995).

Antagonis H<sub>1</sub> generasi pertama pada obat tertentu paling efektif untuk mencegah *motion sickness*. Obat *antihistamine* dengan efektivitas paling besar pada penggunaan di muka adalah *diphenhydramine* dan *promethazine* (Katzung, 2001).

### 3. Profil farmakokinetik AH<sub>1</sub>

Pemberian oral, AH<sub>1</sub> diabsorpsi secara baik. Efek yang timbul 15-30 menit setelah pemberian oral dan maksimal setelah 1-2 jam. Lama kerja AH<sub>1</sub> setelah pemberian dosis tunggal kira-kira 4-6 jam. Difenhidramin yang diberikan secara oral akan mencapai kadar maksimal dalam darah setelah 2 jam dan menetap pada kadar tersebut untuk 2 jam berikutnya, kemudian dieliminasi dengan masa paruh kira-kira 4 jam. Kadar tertinggi terdapat pada paru-paru sedangkan pada limfa, ginjal, otak, otot dan kulit kadarnya lebih rendah. Tempat biotransformasi AH<sub>1</sub> adalah hati tetapi bisa juga di paru-paru dan ginjal (Syarif A *et al.* 1995).

## B. Polimer

### 1. Pengertian polimer

Polimer adalah suatu makromolekul yang tersusun dari unit-unit berulang sederhana (Stevens, 2001). Kesatuan unit-unit berulang penyusun polimer disebut dengan monomer. Ciri utama polimer yakni mempunyai rantai yang sangat panjang dan memiliki massa molekul yang sangat besar. Untuk polimer dengan unit monomer yang bergabung bersama dalam jumlah yang kecil polimer disebut dengan oligomer. Oligomer berasal dari bahasa Yunani yaitu *oligos*, yang berarti beberapa.

### 2. Klasifikasi polimer

**2.1. Berdasarkan sumbernya.** Berdasarkan sumber dibedakan menjadi polimer alam dan polimer sintetik. Polimer alam yaitu polimer yang terjadi melalui proses alam seperti : karet alam, selulosa dari tumbuhan, wol dan sutera dari hewan, dan abses dari mineral. Polimer sintetik adalah polimer yang dibuat melalui reaksi kimia seperti : nilon, plastik, polyester, dan lain-lain (Stevens, 2001 ).

**2.2. Berdasarkan rantai strukturnya.** Rantai struktur dapat dibedakan menjadi polimer rantai lurus, bercabang dan tiga dimensi. Polimer rantai lurus terjadi jika pengulangan kesatuan berulang itu lurus (seperti rantai) maka molekul-molekul polimer seringkali digambarkan sebagai molekul rantai atau rantai polimer. Polimer ini biasanya dapat larut dalam beberapa pelarut, dan dalam keadaan padat pada temperatur normal. Polimer ini terdapat sebagai elastomer, bahan yang fleksibel (lentur) atau termoplastik (seperti gelas). Contoh polimer rantai lurus adalah Polietilena, poli(vinil klorida) atau PVC, poli(metil metakrilat) (juga dikenal sebagai PMMA, Lucite, Plexiglas, atau perspex), poliakrilonitril (orlon atau creslan) dan nylon 66. Polimer bercabang dapat divisualisasi sebagai polimer rantai lurus dengan percabangan pada struktur dasar yang sama sebagai rantai utama membentuk polimer bersambung silang. Polimer tiga dimensi atau polimer jaringan adalah polimer yang terjadi dengan ikatan kimianya terdapat pada rantai ke berbagai arah membentuk polimer sambung-silang tiga dimensi yang sering disebut polimer jaringan. Bahan ini biasanya di"swell" (digembungkan) oleh pelarut tetapi tidak sampai larut. Ketidaklarutan ini dapat digunakan sebagai kriteria dari struktur jaringan. Makin besar persen sambung-silang (cross-links) makin kecil jumlah penggembungannya (swelling). Jika derajat sambung-silang cukup tinggi, polimer dapat menjadi kaku, titik leleh tinggi, padat yang tak dapat digembungkan, misalnya intan (diamond) (Stevens, 2001).

**2.3. Berdasarkan sifat termal** (Stevens, 2000). Sifat termal dapat dibedakan menjadi termoplastik dan termoset. Polimer termoplastik ini bersifat lunak bila dipanaskan, kaku (mengeras) bila didinginkan dan dapat melarut dalam beberapa pelarut. Contohnya: Polietilen (PE), Polipropilen (PP), Nilon, Polivinilklorida (PVC) dan Poliester. Polimer termoset ini mengalami pengikatan silang, sehingga polimer ini sukar larut dalam beberapa pelarut, tidak melunak, dan tidak bisa dibentuk. Polimer ini umumnya mempunyai bobot molekul yang tinggi. Contoh: Polimetan sebagai bahan pengemas dan melamin formaldehid (melamin).

**2.4. Berdasarkan monomer pembentuk** (Stevens, 2000). Berdasarkan monomer pembentuk dapat dibedakan menjadi homopolimer dan heteropolimer. Homopolimer merupakan polimer sederhana yang tersusun dari monomer-

monomer yang sejenis (monomer tunggal), seperti polietilen, polipropilen dan lain-lain. Heteropolimer (kopolimer) merupakan polimer yang tersusun dari dua atau lebih monomer yang tidak sejenis (jadi memungkinkan meragamkan struktur polimer). Jika monomer-monomer penyusunnya bereaksi satu sama lain membentuk kopolimer, maka kopolimer yang dihasilkan umumnya memiliki sifat yang sangat berbeda dari campuran sifat homopolimer penyusunnya.

**2.5. Berdasarkan fase** (Stevens, 2001). Berdasarkan fase dapat dibedakan menjadi kristalin dan amorf. Kristalin, merupakan suatu polimer yang susunan antara rantai satu dengan yang lain adalah teratur dan mempunyai titik leleh (melting point). Amorf, merupakan suatu polimer yang susunan antara rantai yang satu dengan yang lain orientasinya acak dan mempunyai temperatur transisi gelas (Stevens, 2001).

### ***C. Spherical Crystallization***

#### **1. Pengertian *Spherical crystallization***

*Spherical crystallization* atau kristalisasi bola adalah teknik non konvensional yang lebih baik dibandingkan dengan teknik konvensional lain yang digunakan untuk pembesaran ukuran partikel melibatkan aglomerasi bersamaan bersama dengan kristalisasi dengan bantuan cairan penghubung. Cairan penghubung tidak boleh dicampur dengan pelarut yang buruk dan harus secara istimewa membasahi kristal yang diendapkan. Tingkat pengadukan akan mempengaruhi bentuk dari ukuran aglomerat. Kristalisasi sferis perlu dikembangkan lebih lanjut dengan menggunakan polimer hidrofilik untuk meningkatkan kelarutan dan tingkat disolusi obat larut dalam air (Srikumar & Putta, 2016)

#### **2. Metode *Spherical crystallization***

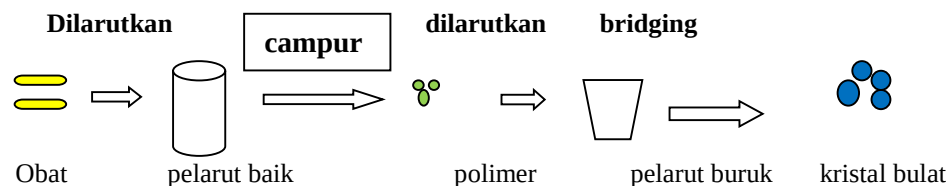
Teknik pada kristal sferis ada dua yaitu dengan teknik kristalisasi sferis tipikal dan kristalisasi sferis yang tidak khas. Teknik kristalisasi sferikal tipikal dianggap sebagai proses kristalisasi tradisional (penggaraman, pendinginan, pengendapan, dan lain sebagainya.). Proses ini dilakukan dengan mengendalikan faktor fisik dan kimia. Kristalisasi bola yang khas menggunakan tiga pelarut: satu adalah media pembubaran obat yaitu pelarut yang baik yaitu 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. Kristalisasi bola telah diterapkan pada beberapa obat, dan telah ditemukan bahwa sifat produk cukup sensitif terhadap jumlah cairan penghubung. Juga pilihan cairan penghubung, kecepatan pengadukan dan konsentrasi padatan atau zat terlarut sangat penting. Berbagai parameter yang dioptimalkan untuk ini adalah jenis, jumlah dan mode penambahan cairan penghubung, suhu, dan kecepatan pengadukan untuk mendapatkan jumlah maksimum kristal bola. Dua teknik yang paling umum digunakan dari kristalisasi sferikal adalah aglomerasi bola atau metode perubahan pelarut (SA), metode difusi pelarut kuasi-emulsi (QESD, emulsi transien). Tetapi ada dua ekstensi dari teknik ini, sistem difusi amonia (ADS) dan teknik kristal koaglomerasi (CCA). Teknik lain dari proses ini adalah Netralisasi, di mana kristal-kristal halus pertama terbentuk oleh netralisasi kemudian akan menggumpal dengan bantuan cairan penghubung. Teknik dari *Spherical crystallization* meliputi:

**2.1. Aglomerisasi bola atau perubahan pelarut (*Spherical Agglomeration*).** Dalam metode ini, larutan senyawa dalam pelarut yang baik dituangkan ke dalam pelarut miskin, yang dapat dicampur dengan pelarut yang baik. Afinitas antara pelarut harus lebih kuat daripada afinitas antara pelarut yang baik dan senyawa, yang menyebabkan pengendapan kristal secara langsung. Dalam metode aglomerasi berbentuk bola, pelarut ketiga yang disebut cairan penghubung juga ditambahkan dalam jumlah yang lebih kecil dan bertindak sebagai pengikat interpartikel yang mempromosikan aglomerasi. Cairan penghubung, yang tidak boleh larut dengan pelarut miskin dan harus membasahi kristal yang diendapkan, mengumpulkan kristal yang tersuspensi dalam sistem dengan membentuk jembatan cair antara kristal karena tekanan negatif kapiler dan tegangan antar muka pada antarmuka padat-cair (Saini *et al.* 2013). Ada tiga langkah yang terlibat dalam metode ini (Srikumar & Putta, 2016). Pertama yaitu pemilihan metode kristalisasi untuk mengendapkan kristal dari larutan yaitu reaksi termal, fisiokimia dan kimia. Kedua yaitu pemilihan agen pembasahan yang akan bercampur dengan pelarut kristalisasi. Ketiga yaitu pengerasan aglomerat. Kelemahan sistem ini adalah ia

menghasilkan rendemen yang rendah, karena efek *cosolvency* dari pelarut kristalisasi.

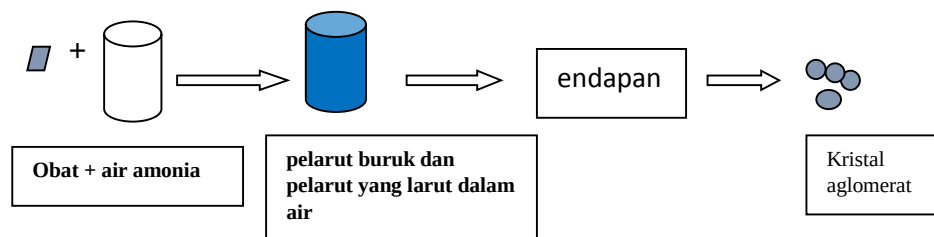
Cairan penghubung, kecepatan pengadukan dan konsentrasi zat padat adalah faktor-faktor lain yang perlu diperhatikan. Dalam metode ini, interaksi antara obat dan pelarut yang baik lebih kuat daripada interaksi antara pelarut yang baik dan pelarut yang buruk. Oleh karena itu larutan obat pelarut yang baik terdispersi dalam menjembatani cairan yang memproduksi tetesan emulasi semu, bahkan jika pelarut biasanya dapat bercampur. Hal ini menghasilkan peningkatan tegangan antar muka antara cairan pelarut dan cairan penghubung yang baik. Sebagai kelarutan obat dalam tetesan menurun mengandung pelarut miskin, pelarut yang baik berdifusi keluar dari tetesan emulsi pada fase luar pelarut miskin dan difusi counter pelarut miskin ke dalam tetesan menyebabkan kristalisasi obat. Pelarut yang baik yang tersisa dalam tetesan bertindak sebagai cairan penghubung untuk menggumpalkan kristal yang dihasilkan. Penggumpalan kristal berbentuk bola kemudian terbentuk jika parameter proses diatur sesuai (Yadav, 2009).



**Gambar 2. Langkah-langkah pada *Spherical agglomeration* (Srikumar & Putta, 2016)**

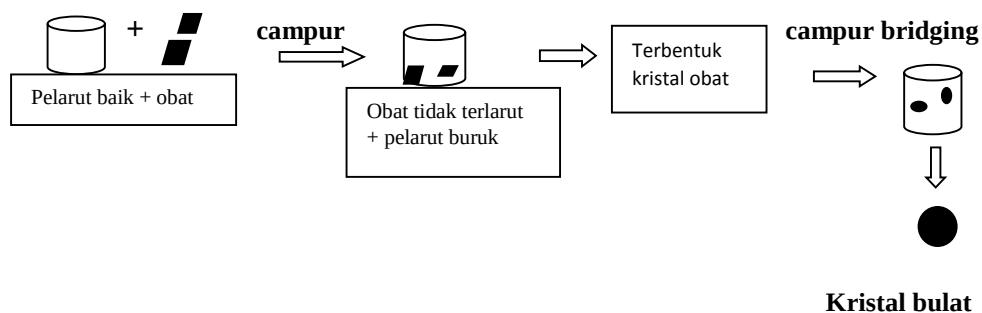
**2.2. Sistem difusi amonia ( ADS ).** Teknik ini adalah kristalisasi bulat yang dimodifikasi yang berlaku untuk zat amfoter, yang hanya larut dalam larutan berair asam atau basa dan tidak larut dalam larutan berair netral atau pelarut organik. Oleh karena itu tidak mungkin untuk menggumpal mereka menggunakan teknik kristalisasi bulat konvensional. Dalam metode ini, larutan amonia bertindak sebagai pelarut yang baik dan cairan penghubung. Dan pelarut yang buruk dipilih tergantung pada kelarutan obat dalam pelarut itu dan *miscibility* yang baik dengan amonia dan air. Obat ini dilarutkan dalam larutan amonia berair dan dituangkan ke dalam campuran pelarut yang buruk dan pelarut yang larut dalam air. Pelarut miskin akan memasuki tetesan larutan amonia berair dan menyebabkan pengendapan obat tanpa membentuk garam amonium. Bersamaan dengan itu, amonia berdifusi ke fase pelarut organik terluar dan kemampuannya sebagai cairan

penghubung menjadi lebih lemah, yang kemudian menentukan ukuran akhir aglomerat. Mekanisme metode sistem difusi amonia melibatkan tiga langkah yaitu invasi aseton ke dalam tetesan air amonia, difusi amonia dalam aglomerat ke pelarut luar, dan akhir aglomerasi. Kelemahan metode ini adalah bahwa ini hanya dimaksudkan untuk obat-obat amfoter yang tidak dapat diaglomerasi dengan metode konvensional (Kawashima *et al.* 1990).



Gambar 3. Langkah-langkah pada metode difusi amonia (Srikumar & Putta, 2016)

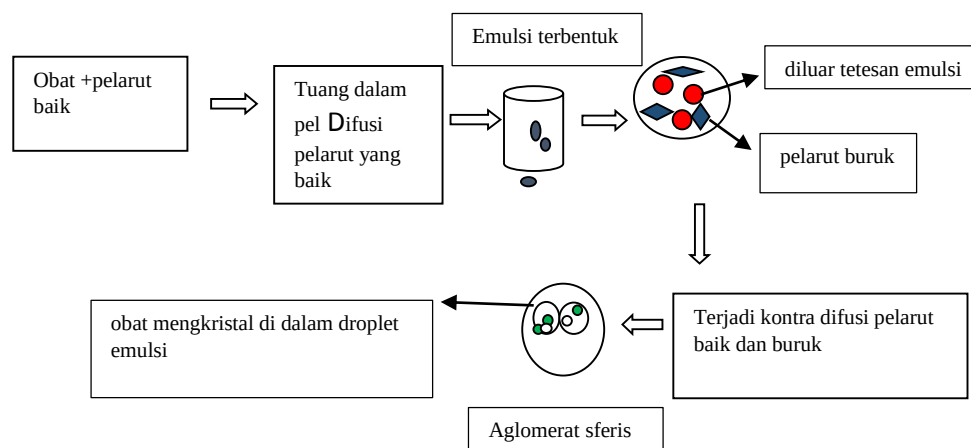
**2.3. Crystallo-co-agglomeration.** *Crystallo-co-agglomeration* ditemukan oleh Kadam *et al.*, 2004 sebagai upaya untuk mengatasi keterbatasan teknik kristalisasi bola, yang terbatas pada pembesaran ukuran obat highdose tunggal saja. Ini adalah modifikasi dari teknik kristalisasi sferis yang dijelaskan di atas, di mana obat dikristalkan dan diaglomerasi dengan eksipien atau dengan obat lain. Mirip dengan aglomerasi bola, pelarut yang baik digunakan dalam metode ini untuk melarutkan obat, pelarut yang buruk untuk menyebabkan kristalisasi obat dan cairan penghubung, yang tidak dapat bercampur dengan pelarut yang buruk, untuk membentuk jembatan cair selama proses aglomerasi (Kadem *et al.* 2004). Teknik ini efektif jika bahan aktif dengan dosis rendah yang menggunakan bahan aktif lain atau pengencer seperti talek, pati natrium glikolat, dan pati (Jadhav *et al.* 2007).



Gambar 4. Langkah-langkah *Crystallo-co-agglomeration* pada (Srikumar & Putta, 2016).



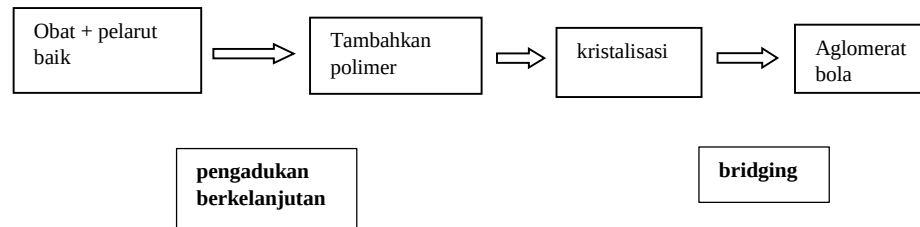
**2.4. Emulsi pelarut difusi ( ESD ) atau Quasi ESD.** Metode ini dikenal dengan metode emulsi transien, dalam metode ini afinitas obat dan pelarut yang baik lebih kuat dari pada pelarut yang buruk. Obat nantinya akan dilarutkan dalam pelarut yang baik dan terdispersi ke dalam pelarut buruk yang menghasilkan emulsi (kuasi) tetesan meskipun pelarut murni tercampur. Pelarut yang baik akan berdifusi secara bertahap keluar dari tetesan emulsi ke fase pelarut buruk, dan pelarut yang buruk akan berdifusi ke dalam tetesan dimana obat itu mengkristal dalam tetesan (Tiwari & Verma, 2011). Emulsi distabilkan dengan pemilihan polimer yang sesuai untuk proses pengkristalan (Saini *et al.* 2013). Metode ini lebih sederhana namun pemilihan pelarut yang sesuai sangat penting dilakukan untuk menjaga agar sistem tetap teremulsifikasi dan difusi zat terlarut yang buruk ke dalam fase terdispersi sulit dilakukan (Tiwari & Verma, 2011).



**Gambar 5. Langkah-langkah QESD pada (Srikumar & Putta, 2016)**

**2.5. Netralisasi.** Metode netralisasi ini dengan adanya larutan netral yang ditambahkan ke dalam larutan pelarut obat. Obat pertama kali dilarutkan dalam pelarut yang baik dan ditempatkan di dalam bejana silinder dengan pengadukan konstan dengan agitasi terus menerus. Larutan polimer dan satu larutan netral ditambahkan untuk menetralkan pelarut yang baik, sehingga obat akan membentuk kristal. Cairan penghubung ditambahkan setetes demi setetes pada tingkat tertentu, sehingga kristal obat akan menggumpal dan membentuk kristal

berbentuk sferis (Saini *et al.* 2013). Aglomerat yang dibuat dengan metode ini memiliki daerah yang lebih spesifik, dibandingkan dengan metode lainnya (Dixit, 2010).



Gambar 6. Langkah-langkah *Netralisasi* pada (Srikumar & Putta, 2016)

### 1. Faktor-faktor yang mempengaruhi *Spherical crystallization*

Faktor-faktor yang mempengaruhi kristalisasi sferis (Tiwari dan Verma, 2011):

**1.1. Pemilihan pelarut.** Pemilihan pelarut ditentukan dengan melihat sifat kelarutan dari suatu obat diantaranya ada 3 tiga pelarut yang terdiri dari pelarut baik, pelarut buruk dan cairan penghubung. Obat yang benar- benar larut dalam pelarut itu dinamakan pelarut yang baik. Obat yang larut sebagian atau bahkan tidak larut sempurna dalam pelarut itu dikenal sebagai pelarut buruk. Pelarut polar mampu melarutkan obat yang bersifat polar, sedangkan pelarut nonpolar mampu melarutkan obat yang bersifat nonpolar.

**1.2. Suhu sistem.** Suhu memiliki pengaruh yang signifikan terhadap bentuk, ukuran, dan tekstur aglomerat. Kelarutan obat dipengaruhi oleh perubahan suhu.

**1.3. Mode dan intensitas agitasi.** Seiring dengan jumlah cairan penghubung tingkat agitasi mekanis mampu menentukan tingkat pembentukan dan ukuran aglomerat. Kecepatan mengaduk harus dioptimalkan. Tingkat pengadukan yang lebih tinggi menghasilkan aglomerat yang kurang berpori.

**1.4. Jumlah cairan penghubung.** Metode aglomerasi sferis ini telah diterapkan untuk berbagai obat dan telah dilakukan pengamatan bahwa metode ini sangat peka terhadap jumlah cairan penghubung.

**1.5. Waktu esensi.** Waktu dimana aglomerat tetap tersuspensi. Penggunaan polimer, surfaktan serta adanya zat aditif seperti bahan polimer dapat mempengaruhi molekul agregasi selama kristalisasi.

## 2. Keuntungan *Spherical crystallization*

Mampu memperbaiki sifat alir dan kompresibilitas obat, mampu menutupi rasa pahit obat, ketersediaan hayati obat hidrofobik, sifat fisika kimia obat, efisiensi (proses pemisahan, penyaringan, pengeringan), mempermudah dalam sistem penghantaran obat baru (mikrospong, mikrosfer, nanosfer, nanopartikel dan mikropelet) serta hemat biaya dalam produksi industri farmasi.

## 3. Kekurangan *Spherical crystallization*

Memerlukan optimasi proses (suhu dan kecepatan dalam pengadukan) yang sulit, pemilihan pelarut, bridging solvent dan polimer juga harus tepat.

## D. Studi Preformulasi

### 1. Etanol

Etanol termasuk ke dalam alkohol rantai tunggal, dengan rumus kimia  $C_2H_5OH$  dan rumus empiris  $C_2H_6O$ . Etanol dapat memberikan polaritas pada molekul dan mengakibatkan meningkatnya ikatan hydrogen intermolekuler. Etanol tergolong dalam pelarut polar (Bender, 1982). Etanol merupakan campuran etilalkohol dan air yang menganung tidak kurang dari 94,7 v/v dan tidak lebih 95,2% v/v atau 92,7%  $C_2H_6O$  (Depkes RI, 1979).

### 2. *Ethyl Acetate*

*Ethyl Acetate* atau biasa disebut Etil Asetat dengan rumus kimia  $CH_3CO.O.C_2H_5$  mengandung tidak kurang dari 98%  $C_4H_8O_2$ . Etil asetat berupa cairan, tidak berwarna dan berbau khas. Larut dalam 15 bagian air, dapat bercampur dengan etanol dan eter (Depkes RI, 1979).

### 3. PVP

*Polyvinil Pirolidon* atau *polyvidone* (PVP) merupakan serbuk amorf bewarna putih hingga kekuning-kuningan, memiliki rasa bau dan lemah. kelarutan PVP yaitu larut dalam gliserol, butanol, kloroform, diklorometana, etanol (96%), metanol, polietilen glikol 400, propilen glikol dan air. PVP kurang larut dalam 1% sikloheksan, dietil eter, parafin cair dan pentan. PVP memiliki sifat adhesi yang baik, elastis dan kuat, juga dapat digunakan sebagai pelindung kelembapan (Rowe *et al.* 2001).

#### 4. PVA

*Polivinil Alcohol* (PVA) merupakan serbuk granul bewarna putih dan berbau lemah yang sering digunakan untuk coating agent, bahan penstabil dan bahan peningkat viskositas dalam pelarut organik. PVA terurai dengan asam kuat, dan larut dalam asam basa lemah, mampu inkompatibel dengan garam organik dalam konsentrasi tinggi (Rowe *et al.*, 2006:592).

#### 5. PEG 4000

*Poli etilen glikol* atau PEG 4000 merupakan serbuk licin putih praktis tidak berbau dan tidak berasa. Mudah larut dalam air, aseton, etanol dan kloroform. Praktis tidak larut dalam eter. Memiliki titik lebur 50° C hingga 58° C. *Poli etilen glikol* dapat disterilkan dengan autoklaf, filtrasi dan penyinaran sinar gamma. Penyimpanan pada wadah tertutup rapat (Farmakope Indonesia edisi IV, 1995).

### E. Landasan Teori

Dimenhidrinat mempunyai nama kimia *8-kloroteofilina*, dengan 2-(*difenilmetoksi*)-*N-N* dimetiletilamina (Depkes RI, 1995). Dimenhidrinat merupakan garam dari *difenhidramin* dan *8-kloroteofilin*, difenhidramin merupakan antihistamin antagonis reseptor H1 selektif, untuk mencegah dan mengobati mual dan mabuk perjalanan. 8-kloroteofilin ditambahkan untuk menetralkan kantuk yang dipicu oleh difenhidramin (Preis *et al.* 2012). Dimenhidrinat sukar larut dalam air, mudah larut dalam etanol dan kloroform, dan agak sukar larut dalam eter. Etanol merupakan alkohol rantai tunggal dengan rumus kimia  $C_2H_5OH$  dan rumus empiris  $C_2H_6O$ . yang tergolong pelarut polar yang mampu memberikan polaritas pada molekul dan meningkatkan ikatan hydrogen intermolekuler.

Etanol ini merupakan campuran etil alkohol dan air yang mengandung tidak kurang dari 94,7 v/v atau 92,0% dan tidak lebih dari 95,2% v/v atau 92,7%  $C_2H_6O$  (Depkes RI, 1979). Etanol biasa bercampur dengan air, eter, dan kloroform. Etil asetat termasuk pelarut polar. Etil asetat berbentuk cairan, tidak bewarna dan berbau khas. Kelarutannya dimenhidrinat yang rendah pada air dapat diatasi dengan memperbaiki sifat fisika kimia. 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 *Spherical crystalization*. Teknik ini mampu dimodifikasi dengan cara mengoptimalkan parameter pengolahan seperti tingkat pengadukan, pemilihan solvent, pengaturan pH, dan suhu yang dapat mempengaruhi sifat fisika-kimia. Metode yang digunakan dalam teknik ini ada empat meliputi: *Spherical Agglomeration*, sistem difusi amonia (ADS), netralisasi, emulsi pelarut difusi atau quasi, dan *Crystallo-co-agglomeration*.

*Spherical Agglomeration* merupakan suatu teknik pembesaran ukuran partikel dimana kristal halus dibentuk oleh metode kristalisasi yang berbeda dikumpulkan dengan bantuan cairan penghubung untuk membentuk kristal sferis. Metode ini dipengaruhi oleh tiga pelarut yang sangat penting yaitu pelarut baik, pelarut buruk, dan cairan penghubung. Pelarut yang digunakan diantaranya adalah etanol, air dan etil asetat. Etanol bertindak sebagai pelarut baik pada dimenhidrinat. Pelarut buruk yang digunakan adalah air dan cairan penghubungnya yaitu etil asetat. Berdasarkan pemilihan pelarut baik, pelarut buruk dan cairan penghubung nantinya dapat ditentukan polimer yang sesuai dari beberapa polimer diantaranya PVA, PVP dan PEG 4000. Polimer ini harus mampu larut kedalam ketiga jenis pelarut yang akan digunakan dalam membentuk kristal sferis. Terbentuknya kristal sferis ini nantinya mampu memodifikasi sifat mikromeritik tertentu (kepadatan bulk, sifat alir, kompatibilitas) dan sifat fisikokimia (kelarutan, laju disolusi, ketersediaan hayati dan stabilitas).

## F. Hipotesis

Berdasarkan landasan teori dapat disusun hipotesis dalam penelitian yaitu :

Pertama, dimenhidrinat dapat dibuat kristal sferis dengan metode *Spherical Agglomeration*.

Kedua, dimenhidrinat memiliki karakteristik dengan terbentuknya kristal sferis

Ketiga, kristal sferis dapat mempengaruhi kelarutan dimenhidrinat menjadi lebih baik.

