

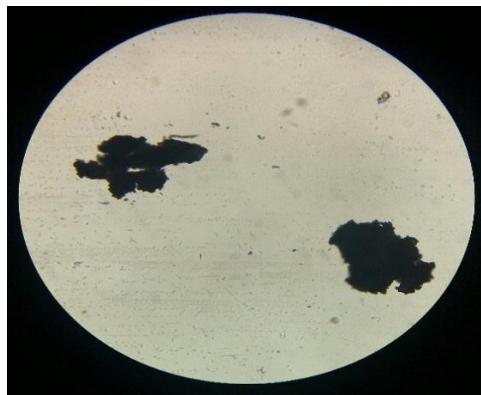
BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

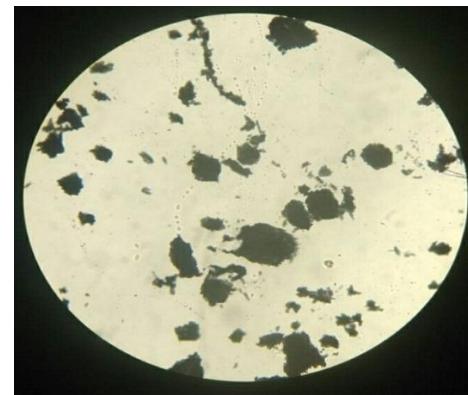
A. Percobaan Pendahuluan

Percobaan pendahuluan dilakukan untuk menentukan kondisi percobaan terbaik dan hasil kristal yang sesuai dalam menghasilkan kristal sferis dimenhidrinat dengan menggunakan metode *Spherical Agglomeration*. Kondisi percobaan yang perlu diperhatikan yaitu variasi polimer dan pelarut yang digunakan. Pelarut yang digunakan ada 3 jenis yaitu etanol, aquadestillata dan etil asetat. Pemilihan pelarut yang digunakan didasarkan pada kemampuan pelarut dalam melarutkan suatu obat. Etanol dalam pembuatan kristal sferis berperan sebagai pelarut baik, karena obat dimenhidrinat mudah larut dalam etanol dan tidak larut dalam air. Etanol bersifat aman dan tidak toksik. Aquadestillata merupakan pelarut buruk yang nantinya akan digunakan untuk melarutkan polimer. Etil asetat merupakan cairan penghubung yang mampu mempercepat proses penggumpalan dan mempengaruhi sifat bulat kristal.

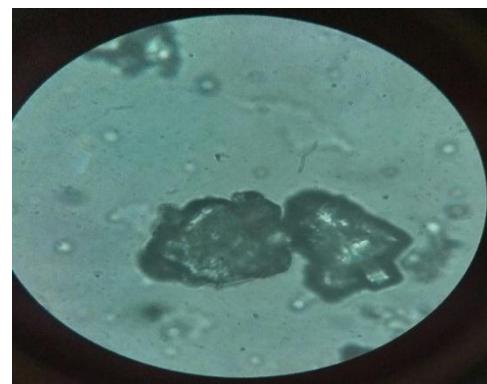
Polimer yang digunakan ada 3 jenis yaitu PVA (Polyvinyl Alkohol), PVP K-30 (Polivinil Pirolidon) dan PEG 4000 yang selanjutnya dibuat 3 formula untuk menentukan polimer yang sesuai dalam membentuk kristal sferis. PVA merupakan serbuk granul putih dan berbau lemah yang digunakan untuk coatingagent, kelarutan dalam air sedikit. PVP merupakan serbuk amorf bewarna putih yang mampu larut dalam air. PEG 4000 merupakan serbuk licin putih dimana sifatnya mudah larut dalam air. Polimer yang digunakan harus mampu dilarutkan dengan pelarut buruk yaitu aquadestilata. Polimer yang berbeda digunakan untuk membandingkan morfologi bentuk yang dihasilkan. Polimer yang dibuat formula nantinya akan dilakukan pengamatan pada mikroskop terlebih dahulu untuk menentukan bahwa sudah mampu membentuk kristal sferis yang baik. Pengamatan pada mikroskop dilakukan menggunakan mikroskop *Leica* pada perbesaran 40x. Polimer pada formula yang terpilih nantinya akan dilakukan pengamatan lebih lanjut mengenai morfologi, kelarutan, karakteristik dan verifikasi analisis.



Gambar 8. Formula 1 perbesaran 40x



Gambar 9. Formula 2 perbesaran 40x



Gambar 10. Formula 3 perbesaran 40x

B. Kristal sferis dimenhidrinat

Pembuatan kristal sferis dimenhidrinat dibuat dengan variasi 3 polimer yang berbeda. Penambahan ketiga cairan pelarut, polimer, kecepatan dan lama pengadukan dapat mempengaruhi bentuk kristal yang diperoleh. Pemilihan 3 polimer didasarkan adanya kecepatan polimer dalam membentuk kristal sferis. Pemilihan pelarut didasarkan pada kemampuan dalam melarutkan obat. Penambahan pelarut baik yang banyak dapat mengakibatkan diameter median aglomerat menurun.

Kristal sferis dimenhidrinat terbentuk pada formula II dimana mengandung polimer PVP sebanyak 15 mL dengan pengadukan setelah penambahan etil asetat selama 90 menit. PVP terpilih menjadi polimer terbaik dalam terbentuknya formula kristal sferis karena mampu membantu terjadinya pengikatan permukaan kristal sehingga membentuk sferis.

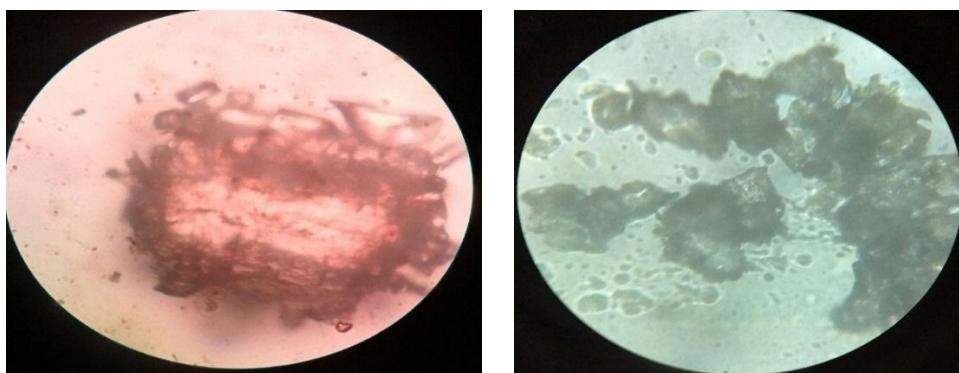
Etil asetat merupakan cairan penghubung dimana selain bersifat menjembatani dan membasahi kristal juga mampu mempengaruhi sifat bulat kristal. Penambahan cairan penghubung ini tergantung pada stabilitas (perpindahan masa obat dari tetesan) dari tetesan dalam sistem (Teychene *et al.* 2010). Penambahan bridging tetes demi tetes dan secara tuang langsung mampu mempengaruhi kecepatan kristal yang terbentuk. Tidak semua obat bisa membentuk kristal sferis dengan cara diteteskan atau tuang langsung, karena tiap obat memiliki karakteristik masing-masing dalam pembentukan kristal. Adapun tujuan peningkatan kecepatan pengadukan pada saat penambahan bridging yaitu supaya kristal yang dihasilkan dapat berbentuk bulat secara sempurna dan tidak terjadi endapan berupa fase minyak yang nantinya akan mempersulit pengamatan. Kecepatan pengadukan terlalu lambat dapat menghasilkan endapan dalam ukuran besar sehingga pada saat pengamatan di mikroskop terlihat bergerombol. Pengadukan yang terlalu cepat dapat menyebabkan kristal menyebar dan tidak terbentuk sferis. Lamanya waktu pengadukan juga mampu mempengaruhi bentuk kristal sferis. Semakin lama waktu pengadukan akan mengakibatkan kristal sferis yang terbentuk menjadi pecah dan kembali ke bentuk semula.

C. Evaluasi kristal sferis

1. Uji pada mikroskop

Pengujian pada mikroskop dilakukan setiap melakukan proses percobaan baik dari awal sampai terbentuknya kristal sferis. Terbentuknya kristal sferis terlihat mulai dari terjadinya proses lewat jenuh, terbentuknya inti sampai menjadi kristal yang sferis. Formula yang mengandung polimer PVP K-30 mampu membentuk kristal sferis dimana terjadi perubahan bentuk ketika mendapat penambahan bridging. Perubahan dapat diamati pada gambar dimenhidrinat murni yang asal mula bentuknya mirip seperti batang berubah menjadi bulat. Kemampuan PVP dalam mengikat obat lebih kuat dan bentuk morfologinya juga sudah bulat. Hasil pengamatan di mikroskop dapat dilihat proses sebelum terjadinya kristal ada 3 tahap sebagai berikut (Paryanto, 2000):

1.1. Pencapaian kondisi *supersaturation* atau lewat jenuh. Terjadinya proses supersaturasi dapat dihasilkan dari proses pendinginan, penguapan, penambahan bahan, atau dengan reaksi kimia yang mampu mengubah sifat dasar larutan. Gambar hasil mikroskop pada proses saturasi dapat dilihat bahwa bentuk kristal masih mirip seperti semula atau bahkan tidak beraturan setelah 15 menit ditambahkan cairan penghubung. faktor utama mulai terbentuknya kristal yaitu dengan penambahan zat lain.



(a) Sebuk dimenhidrinat (b) Supersaturation

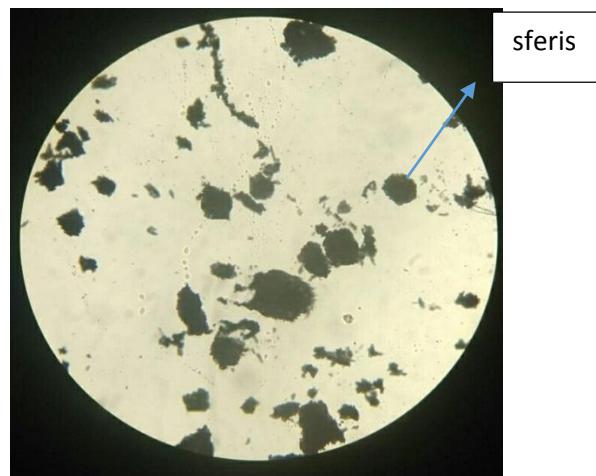
Gambar 11. Hasil mikroskop pada proses *supersaturation* perbesaran 40x

1.2. Pembentukan inti kristal (*nucleation*). Inti kristal merupakan partikel-partikel kristal yang amat kecil, yang dapat terbentuk secara spontan akibat dari keadaan larutan yang lewat jenuh. Terbentuknya inti kristal kecil-kecil akan tergabung menjadi suatu kristal. Kecepatan pembentukan inti juga bisa pada kondisi lewat jenuh ini akan mempengaruhi ukuran kristal. Pembentukan inti yang menonjol akan terbentuk kristal yang halus dan sebaliknya.



Gambar 12. Hasil mikroskop pada proses nucleation perbesaran 40x

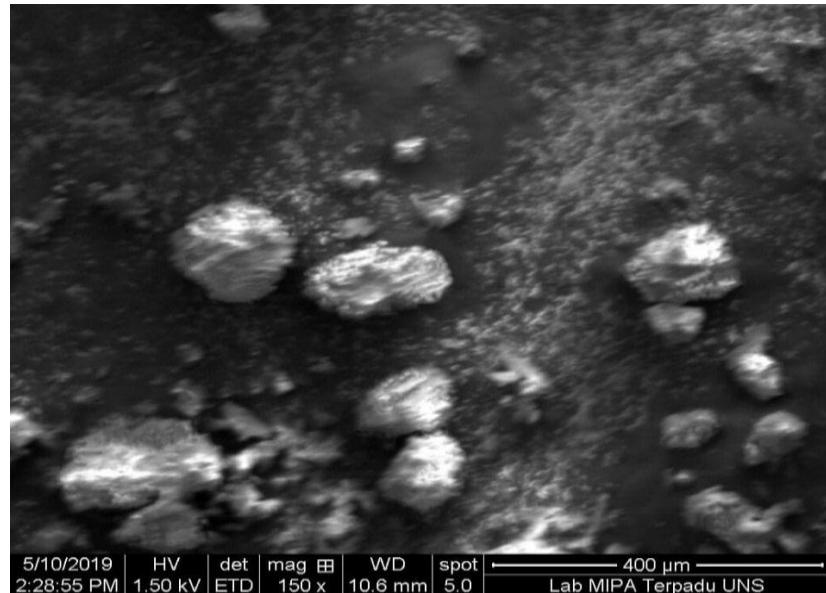
1.3. Pertumbuhan inti kristal menjadi kristal (*crystal growth*). Pertumbuhan kristal merupakan penggabungan dari dua proses yaitu transportasi molekul-molekul atau ion-ion dari bahan yang akan dikristalisasi dalam larutan ke permukaan kristal dengan cara difusi dan penempatan molekul pada kisi kristal. Kecepatan terbentuknya kristal tergantung pada faktor-faktor seperti derajat lewat jenuh, jumlah inti yang ada atau luas permukaan kristal dan pergerakan antara larutan dan kristal.



Gambar 13. Hasil mikroskop *crystal growth* perbesaran 40x

2. Uji *Scanning Electron Microscopy (SEM)*

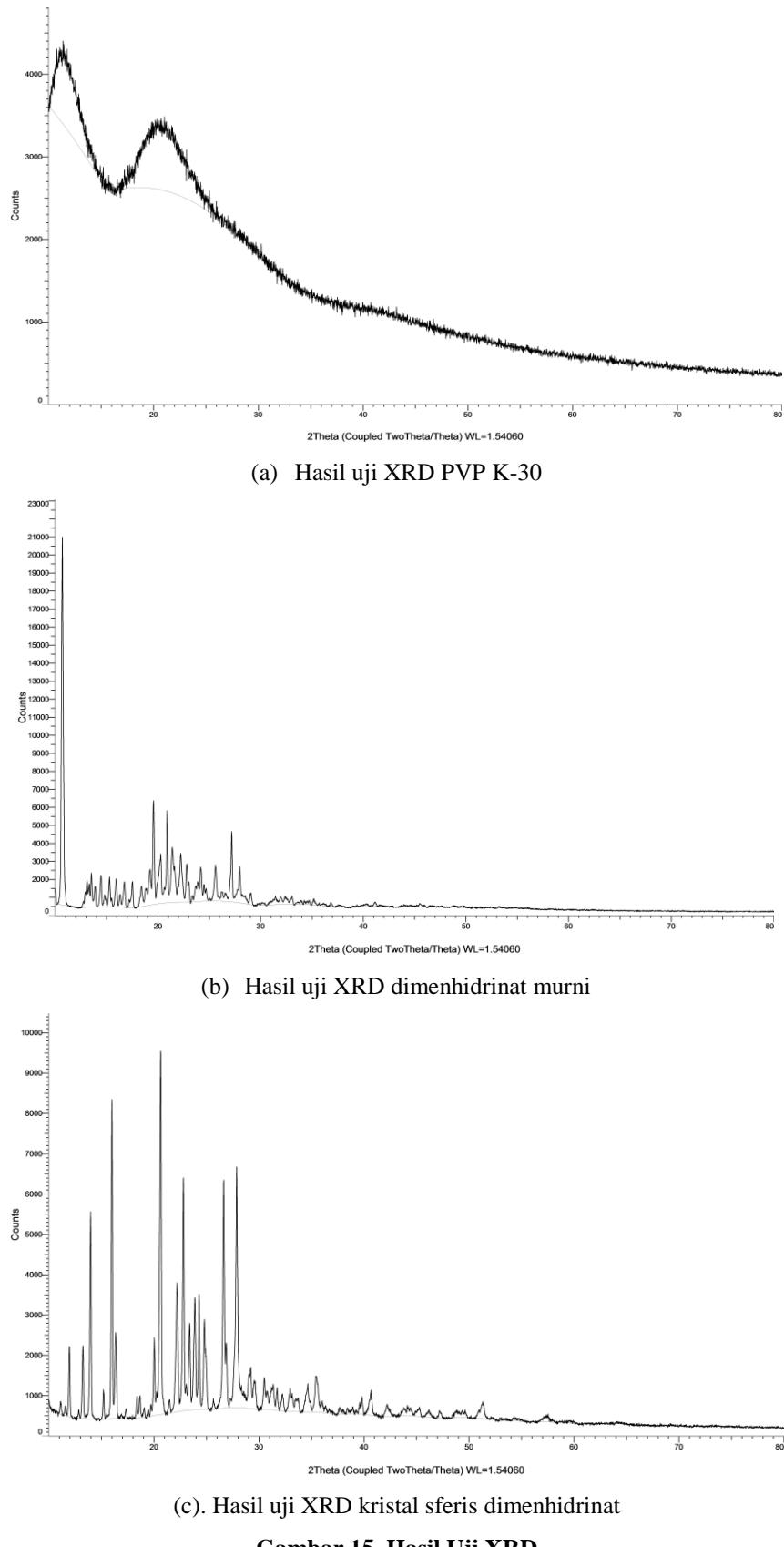
Analisa mikroskopik dengan *Scanning Electron Microscope* bertujuan untuk melihat morfologi bentuk menggunakan perbesaran diatas mikroskop biasa atau sampai puluhan ribu perbesaran. Formula yang sudah terpilih dimana mampu membentuk kristal sferis kristal dimenhidrinat setelah dilakukan pengamatan pada mikroskop biasa dengan perbesaran 40x selanjutnya akan diamati pada SEM. Hasil uji SEM kristal dimenhidrinat mulai terlihat bentuk sferis atau bulat pada perbesaran 150x dengan ukuran partikel 400 μm . Semakin besar perbesaran maka semakin kecil ukuran partikel yang didapatkan. Ketika dilakukan pengamatan pada perbesaran 200x sampai 500x gambar terlalu besar sehingga hasil yang didapatkan tidak terlalu jelas. Hal ini sudah menunjukkan adanya perubahan bentuk morfologi karena sudah melewati pengamatan dari mikroskop ke SEM pada perbesaran tertentu menunjukkan adanya hasil yang sferis.



Gambar 14. Hasil uji SEM perbesaran 150x

3. X-Ray diffraction (XRD)

Karakterisasi pada XRD bertujuan untuk mengetahui kristalinitas pada PVP K-30, dimenhidrinat murni dan dimenhidrinat kristal sferis. Sistem kerja XRD yaitu ketika ada sinar x yang datang pada permukaan kristal maka akan dipantulkan ke sudut 2θ . Sudut 2θ merupakan tempat dimana ada sinar yang dipantulkan dan dipancarkan. Pengamatan dilakukan dengan melihat kenaikan intensitas pada sudut tertentu. Munculnya puncak difraksi yang khas tajam ke atas dengan intensitas yang meningkat secara cepat pada difaktogram dimenhidrinat menunjukkan zat yang bersifat kristalin. Hasil puncak yang diamati pada PVP K-30 tidak menunjukkan adanya sifat kristalin karena puncak yang dihasilkan tidak tajam ke atas. Hasil puncak difaktogram pada dimenhidrinat murni dan kristal sferis terlihat khas tajam dan terdapat perbedaan. Dimenhidrinat murni puncak tertinggi ada pada sudut $10,70$ menunjukkan intensitas paling tinggi. Sudut mulai 12^0 sampai 27^0 juga terdapat puncak difaktogram tajam tetapi intensitasnya tidak terlalu tinggi. Berbeda pada puncak kristal sferis dimenhidrinat sudut 12^0 sampai 27^0 terlihat lebih tinggi dan tajam. Bertambahnya ketinggian tiap puncak dari dimenhidrinat murni ke kristal sferis ini menggambarkan adanya kenaikan intensitas dan obat bersifat kristalin tidak berubah menjadi amorf.



Gambar 15. Hasil Uji XRD

4. Penentuan % rendemen.

Penentuan % rendemen dapat dilakukan dengan menimbang hasil penyaringan rendemen kristal sferis dan dihitung dengan rumus:

$$\begin{aligned}\% \text{ Rendemen} &= \frac{\text{berat kristal sferis dimenhidrinat}}{\text{berat dimenhidrinat murni}} \times 100\% \\ &= \frac{1.4479}{1.500} \times 100\% \\ &= 96,52 \%\end{aligned}$$

Hasil perhitungan rendemen diperoleh 96,52 %, hal ini sudah maksimal karena mendekati 100%.

5. Uji kelarutan

Uji kelarutan dilakukan menggunakan obat murni dimenhidrinat dan kristal sferis pada magnetik stirrer pada suhu 25⁰ C dengan kecepatan 100 rpm selama 1 jam. Pengamatan dilakukan ketika pengadukan selama 1 jam dihentikan. Sebelum dilakukan pembacaan absorbansi pada panjang gelombang maksimum 278 nm dilakukan penyaringan filtrat karena terdapat banyak partikel yang tidak larut dalam dapar phosphat. Hasil pembacaan absorbansi kedua obat antara dimenhidrinat murni dan sferis menunjukkan adanya perbedaan. Tingkat kelarutan yang diamati lebih tinggi pada dimenhidrinat setelah dibuat kristal sferis daripada yang murni. Hal ini menunjukkan bahwa pembuatan kristal sferis dimana terjadi perubahan bentuk morfologi mampu memperbaiki kelarutan suatu obat.

Tabel 2. Hasil uji kelarutan dimenhidrinat murni dan kristal sferis

Jenis obat	Kadar (ppm)	Kadar (mg)
Dimenhidrinat murni	9,9725	4,9862
Dimenhidrinat sferis	15,9610	7,9805

D. Penentuan panjang gelombang maksimum.

Penentuan panjang gelombang maksimum bertujuan untuk mendapatkan nilai absorbansitas yang memberikan sensivitas pengukuran tertinggi (Kusumawardhani *et al.* 2015). Hasil penentuan panjang gelombang maksimum pada medium dapar fosfat pH 6,8 diperoleh panjang gelombang 278 nm. Hasil panjang gelombang

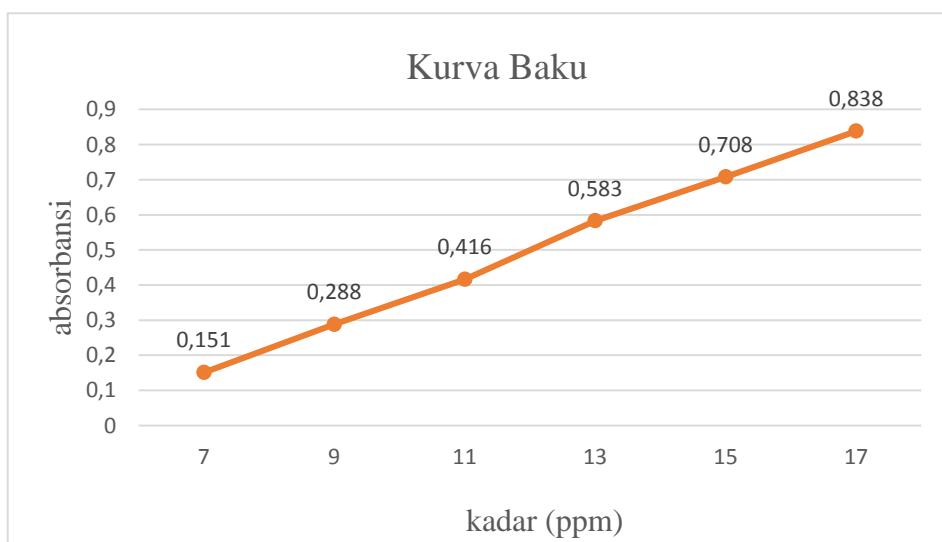
maksimum yang didapatkan sudah memenuhi syarat. Panjang gelombang maksimum secara teoritis dimenhidrinat adalah 278 nm (Jadhaf et al. 2013).

E. Penentuan Operating Time

Penentuan operating time bertujuan untuk mengetahui waktu stabil suatu senyawa yang akan dianalisis. Larutan yang stabil ditujukan dengan serapan yang tidak berubah pada waktu tertentu. Pengujian dilakukan dengan membaca larutan stok dimenhidrinat pada panjang gelombang maksimum mulai dari menit ke-0 sampai menit ke-30. Hasil serapan stabil pada medium dapar fosfat pH 6,8 ditunjukkan pada menit ke 3-16 dengan absorbansi 0,297.

F. Kurva Kalibrasi

Kurva kalibrasi digunakan untuk memperoleh persamaan larutan baku dalam penentuan kadar sampel. Pembuatan kurva kalibrasi dimenhidrinat dengan medium dapar fosfat pH 6,8 dibuat dengan konsentrasi 7 ppm, 9 ppm, 11 ppm, 13 ppm, 15 ppm dan 17 ppm. Seri konsentrasi tersebut diukur serapannya dengan spektrofotometri Uv-vis pada panjang gelombang maksimum dimenhidrinat yaitu 278 nm dengan nilai abr yang didapatkan yaitu $a = -0,3351$, $b = 0,0693$ dan $r = 0,9993$. Adanya garis lurus pada kurva baku menunjukkan bahwa sudah memenuhi hukum Lambert-Berr.



Gambar 16. Hasil kurva baku

G. Validasi Metode Analisis

1. Liniaritas

Penentuan linearitas dilakukan dengan cara mengolah data antara konsentrasi (x) dengan absorban (y) yang diperoleh dari kurva kalibrasi menggunakan persamaan regresi linier, sehingga diperoleh koefisien korelasi. Hasil kurva kalibrasi antara konsentrasi dan absorban memberikan hasil yang linier dengan nilai $r = 0,9993$. Koefisien korelasi yang didapatkan menunjukkan hasil yang linier, karena telah memenuhi kriteria yaitu $0,9993 \leq r \leq 1$ (Riadi E, 2016).

2. Penentuan LOD dan LOQ

Tabel 3. Hasil batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ)

Parameter	Hasil
Batas Deteksi (LOD)	0,4662 ppm
Batas Kuantifikasi (LOQ)	1,4128 ppm

Berdasarkan hasil dapat diketahui bahwa keberadaan dimenhidrinat dalam dapar phospat dapat dideteksi apabila kadar yang terkandung lebih dari atau sama dengan 0,4662 ppm dan apabila dimasukkan dalam persamaan regresi linier adalah $y = a + bx$ diperoleh nilai serapan sebanyak 0,1239. Nilai serapan menunjukkan bahwa nilai respon dibawah batas deteksi tidak dapat diterima dalam analisa analit, sedangkan konsentrasi dimenhidrinat terendah dalam dapar phospat pH 6,8 yang dapat diterima adalah sebesar 1,4128 ppm. Apabila dimasukkan dalam persamaan regresi linier $y = a + bx$ diperoleh nilai serapan 0,2371 yang menunjukkan bahwa nilai serapan terendah yang dapat diterima dalam analisa analit.

3. Presisi

Pengukuran presisi dilakukan replikasi sebanyak 10 kali untuk mengetahui nilai RSD atau CV. Nilai CV yang dihasilkan sebesar 1,04% yang menunjukkan bahwa CV memenuhi syarat validasi metode (Riadi E, 2016).

Tabel 4. Hasil presisi

Parameter	Hasil
SD	0,137
CV	1,04

4. Akurasi

Pengukuran akurasi dilakukan untuk menentukan banyaknya analit yang diperoleh kembali. Perolehan kembali dilakukan dengan penambahan konsentrasi 80%, 100% dan 120%, sehingga diperoleh persen perolehan kembali sebanyak 100,39%, 101,71% dan 99,94% dan persen rata-rata sebanyak 100,68%. Hasil nilai rata-rata yang diperoleh telah memenuhi syarat persen perolehan kembali karena masuk dalam range 98-102 %.

