

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang Masalah**

Asam fenofibrat adalah antihiperlipidemia yang dapat mengurangi kadar kolesterol pada pasien dengan resiko penyakit kardiovaskuler, dengan cara menurunkan LDL, dan tingkat trigliserida, serta meningkatkan kadar HDL. Asam fenofibrat tidak larut dalam air, sehingga tingkat disolusinya dalam cairan gastrointestinal menjadi rendah. Asam fenofibrat merupakan metabolit aktif dari fenofibrat yang termasuk dalam BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) kelas II yaitu kelarutan dalam air rendah namun memiliki permeabilitas yang tinggi dalam usus (Zhu dkk., 2010). Untuk memperoleh bioavailabilitas yang maksimal, maka dibutuhkan upaya untuk meningkatkan disolusi dari obat.

Berbagai upaya dapat dilakukan untuk meningkatkan disolusi obat yang sukar larut dalam air antara lain pengurangan ukuran partikel, pembentukan garam, polimorf dan pseudopolimorf, kompleksasi, solubilisasi menggunakan hidrotrop, penggunaan surfaktan, dan pembentukan *prodrugs* yang larut. Pembentukan dispersi padat permukaan dilaporkan dapat meningkatkan disolusi obat dengan mekanisme pengurangan atau penurunan ukuran partikel obat. (Khatry dkk., 2013).

Sistem dispersi padat permukaan meningkatkan laju disolusi dengan cara mendisposisikan obat dalam bentuk miniscular pada permukaan bahan pendispersi dengan pelarut yang mudah menguap. Bentuk miniscular diartikan

bahwa obat telah mengalami pengecilan ukuran partikel dalam bentuk kristal saat tersebar di atas permukaan bahan pendispersi (Jain dkk., 2012). Berdasarkan penelitian yang telah dilaporkan terjadi peningkatan disolusi glimepirid dalam dispersi padat permukaan dengan crospovidon pada rasio 1:19 (Shastri dkk., 2009). Hasil lain yaitu kelarutan telmisartan ditingkatkan dengan dispersi padat permukaan menggunakan bahan pembawa seperti PVP K30 dan aerosol dengan rasio 1:2:2. Laju disolusi dari sistem ini juga tinggi (Lakshmi dkk., 2012). Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Karthikeyan dkk., 2014 menyebutkan disolusi tolbutamid mengalami kenaikan melalui dispersi padat permukaan dengan crospovidon pada rasio 1:1 dan 1:2 (Karthikeyan dkk., 2014).

### **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang masalah yang telah diuraikan di atas, maka masalah dalam penelitian ini dapat dirumuskan sebagai berikut :

1. Bagaimana disolusi asam fenofibrat dalam sistem dispersi padat permukaan dengan crospovidon ?
2. Bagaimana karakteristik morfologi kristal asam fenofibrat dalam dispersi padat permukaan dengan crospovidon?

### **C. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk :

1. Mengetahui disolusi asam fenofibrat dalam sistem dispersi padat permukaan dengan crospovidon.

2. Mengetahui karakteristik kristal asam fenofibrat dalam dispersi padat permukaan dengan crospovidon.

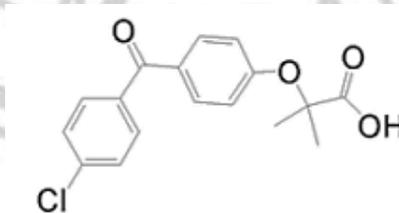
#### D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat yaitu : dapat menjadi bukti ilmiah berupa disolusi asam fenofibrat dari sistem dispersi padat permukaan dengan crospovidon dan perubahan morfologi asam fenofibrat dalam sistem dispersi padat permukaan dengan crospovidon.

#### E. Tinjauan Pustaka

##### 1. Asam fenofibrat

Asam fenofibrat merupakan metabolit aktif dari fenofibrat (Ling dkk., 2013). Setelah pemberian oral, fenofibrat dihidrolisis oleh esterase menjadi metabolit aktif asam fenofibrat yang terdeteksi dalam plasma sedangkan fenofibrat utuh dilaporkan tidak terdeteksi. Asam fenofibrat terkonjugasi dengan asam glukuronat dan diekskresikan dalam urin (Alagona, 2010).



Gambar 1. Struktur kimia asam fenofibrat (Ling dkk., 2013)

Asam fenofibrat memiliki warna hampir putih, tidak berbau, hambar, dengan rumus molekul  $C_{17}H_{15}ClO_4$ , memiliki bobot molekul 318,75 g/mol,

koefisien partisi ( $\log P = 3,9$ ), titik lebur 179-182 °C, dan memiliki kelarutan dalam air (25 °C) 9,11 mg/L (Anonim, 2005).

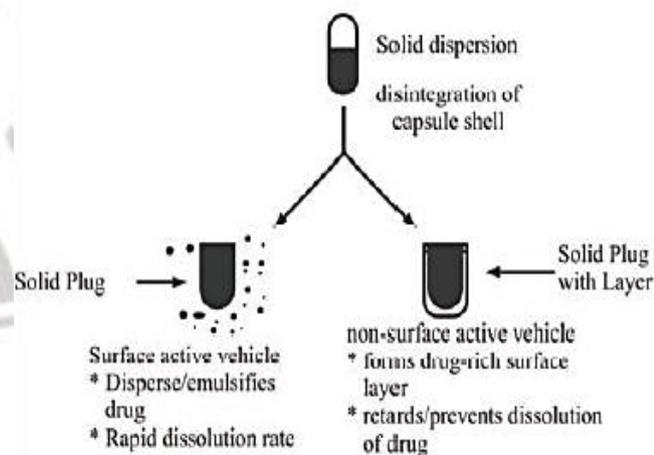
Asam fenofibrat mengaktifkan *peroksisome proliferasi reseptor*  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ), melalui mekanisme ini asam fenofibrat mampu meningkatkan lipolisis dan menghilangkan partikel trigliserida dari plasma dengan mengaktifkan lipoprotein lipase dan mengurangi produksi apolipoprotein CIII (penghambat aktivitas enzim lipoprotein lipase). PPAR $\alpha$  juga menginduksi peningkatan sintesis apolipoprotein AI, AII dan HDL (Schima, 2011).

Absorpsi asam fenofibrat lebih baik dibandingkan dengan fenofibrat. Asam fenofibrat diabsorpsi di saluran gastrointestinal, proksimal usus halus, distal usus halus dan kolon masing-masing sekitar 81%, 88%, 84%, 78% dan untuk fenofibrat 69%, 73%, 66%, 22%. Asam fenofibrat diabsorpsi dengan baik di seluruh saluran pencernaan dan memiliki bioavailabilitas lebih besar dari fenofibrat (Zhu dkk., 2010). Dengan demikian kadar asam fenofibrat dalam plasma lebih tinggi dari fenofibrat terlepas dari perbedaan individu dengan tingkat motilitas tiap bagian saluran pencernaan (Ling dkk., 2013). Asam fenofibrat memiliki dosis 105 mg yang bioekuivalen dengan fenofibrat dengan dosis 145 mg (Godfrey dkk., 2011). Puncak kadar plasma dari asam fenofibrat dicapai dalam waktu 4-5 jam terlepas dari status puasa (Schima, 2011).

## **2. Dispersi padat permukaan**

Dispersi padat permukaan merupakan teknik dispersi pelarut untuk meningkatkan kelarutan, disolusi dan bioavailabilitas obat yang tidak larut air.

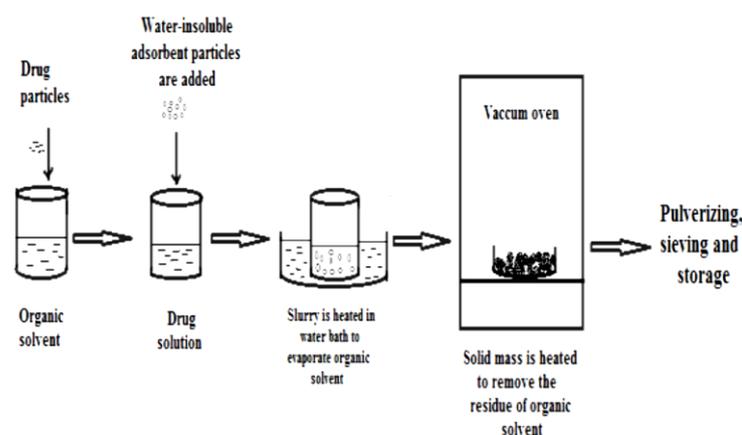
Dispersi padat permukaan dapat langsung melarutkan obat setelah obat kontak secara langsung dengan air. Pembawa pada dispersi padat permukaan harus berpori, tidak larut dalam air namun bersifat hidrofilik. Pada teknik ini partikel obat diendapkan pada permukaan pembawa dengan pelarut yang mudah menguap, sehingga ukuran partikel dari obat mengecil dan karakteristik kelarutan obat dapat berubah (Khatry dkk., 2013). Hal ini dilakukan dengan cara ekuilibrasi obat dalam pelarut organik pada obat yang tidak larut dalam air (Jain dkk., 2012). Dengan adanya penurunan ukuran partikel dan bertambah luasnya permukaan partikel akan mengakibatkan terjadinya peningkatan aktivitas termodinamika obat sehingga tingkat kelarutan obat meningkat. Selain penurunan ukuran partikel, perubahan bentuk obat menjadi amorf juga diperkirakan dapat meningkatkan kelarutan obat. Karena bentuk amorf merupakan bentuk energi tertinggi dari senyawa murni yang dapat menghasilkan kelarutan yang cepat (Jain dkk., 2012).



**Gambar 2. Perbandingan disolusi obat berupa padatan dari pembawa dengan dan tanpa permukaan aktif (Khatry dkk., 2013)**

Metode umum pembuatan dispersi padat permukaan dapat dilakukan dengan cara serbuk halus dari obat dan adsorben atau pembawa yang tidak larut

dalam air ditimbang secara akurat dalam rasio tertentu. Obat ditambahkan ke dalam pelarut organik dalam gelas yang cukup memadai untuk melarutkan obat. Kemudian jumlah pembawa yang dibutuhkan ditambahkan ke dalam larutan obat. Bubur atau gel yang terbentuk diaduk dengan pengaduk magnet dan diuapkan. Suhu penguapan umumnya sedikit lebih tinggi dari titik didih pelarut yang memungkinkan pelarut organik menguap. Sampel kemudian ditempatkan dalam oven untuk memudahkan pengeringan. Massa yang masih berbentuk padatan dihaluskan dan diayak. Kemudian sampel sistem dispersi padat permukaan disimpan dalam desikator untuk penggunaan selanjutnya (Jain dkk., 2012).



**Gambar 3. Skema pembuatan sistem dispersi padat permukaan (Jain dkk., 2012)**

Teknik dispersi padat permukaan digunakan untuk mengatasi kekurangan dari dispersi padat (Khatry dkk., 2013). Keunggulan sistem dispersi padat permukaan dibandingkan dengan metode dispersi padat yaitu mudah beradaptasi antara obat termolabil dan pembawa, banyak polimer dengan titik lebur tinggi tidak dapat digunakan dalam proses dispersi padat, tidak diperlukannya pelarut yang mampu melarutkan obat dengan sifat hidrofobik dan pembawa yang

hidrofilik, kelengketan dan kelekatan yang disebabkan karena lelehan atau metode fusi dapat dihindari (Jain dkk., 2012).

Teknik dispersi padat permukaan telah banyak digunakan untuk meningkatkan kelarutan, disolusi dan bioavailabilitas obat yang praktis tidak larut air seperti piroxicam, meloxicam, ibuprofen, ketoprofen (Khatry dkk., 2013), griseofulvin, itraconazole, nifedipin, furosemide, glimepirid (Shastri dkk., 2009), telmisartan (Lakshmi dkk., 2012) dan tolbutamid (Karthikeyan dkk., 2014),

Bahan pembawa yang digunakan pada dispersi padat permukaan antara lain Avicel, crospovidon, *sodium starch glycolate*, *pregelatinized starch*, Cab-o-sil, Ac-di-sol, KyronT-314 dan *potato starch* (Khatry dkk., 2013). Pelepasan obat dari bahan pembawa tergantung dari sifat hidrofilik pembawa, ukuran partikel, porositas, kemampuan pembawa mengembang dalam air dan luas permukaan dari pembawa. Jika luas permukaan dari bahan pembawa yang tersedia pada saat adsorpsi lebih besar maka laju pelepasan obat akan lebih baik (Khatry dkk., 2013).

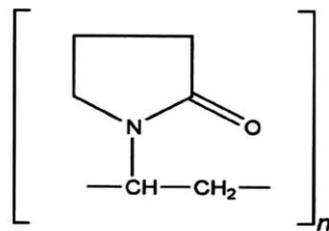
### **3. Crospovidon**

Crospovidon dibuat dengan proses *popcorn polymerization* (Khatry dkk., 2013). Crospovidon mengembang dengan cepat dalam air liur, sehingga menghasilkan volume ekspansi dan tekanan hidrostatik yang diperlukan untuk mempercepat kelarutan dalam mulut. Tidak seperti disintegran lainnya yang hanya mengembang, crospovidon termasuk superdisintegran yang mampu mengembang dan *wicking*. Saat diperiksa dengan *scanning electron microscopy*, partikel crospovidon berbentuk granul dan sangat berpori. Pori-pori ini akan

membuat celah masuknya cairan ke dalam partikel untuk menghasilkan kelarutan yang cepat (Mohanachandran dkk., 2011).

Crospovidon merupakan bahan tambahan yang banyak digunakan dalam bidang ilmu farmasi terutama untuk memodifikasi sediaan yang mempunyai kelarutan dan disolusi yang buruk. Crospovidon digunakan sebagai pembawa dalam dispersi padat, granulasi, kapsul dan juga sebagai disintegran pada tablet karena sifatnya yang tidak larut dalam air namun dapat menyerap air dan mengembang dengan baik tanpa membentuk gel selain itu crospovidon juga dapat digunakan sebagai pengikat (Tripathy dkk., 2012).

Ada beberapa nama lain untuk crospovidon yaitu Cross-linked polivinilpirolidon, *polivinil polypyrrolidone*, *crospolidone*, *povidone* dan 1-vinyl-2-pyrrolidone<sup>4</sup>. Crospovidon sebagai superdisintegran tidak menyebabkan iritasi pada saluran pencernaan dan digunakan pada jumlah yang rendah yaitu sebesar 2-5% dalam bentuk sediaan padat (Tripathy dkk., 2012).



Gambar 4. Struktur kimia crospovidon ( Tripathy dkk., 2012)

Crospovidon merupakan bahan tambahan yang memiliki kemampuan untuk menstabilkan obat yang bersifat amorf karena proses rekristalisasi obat terhambat dari obat yang memiliki tingkat pembekuan cepat. Crospovidon berbentuk amorf, berupa serbuk putih dengan luas permukaan besar, mempunyai

berat molekul sekitar (111,1), memiliki *bulk density* sekitar 0,2-0,45 g/ml, praktis tidak ada rasa, bau, dan memiliki fluiditas yang baik, mengandung banyak rongga yang tidak meleleh pada pemanasan (Tripathy dkk., 2012), crospovidon mengembang 95%-120% setelah kontak dengan air (Ashland, 2012). Studi menunjukkan bahwa ukuran partikel crospovidon sangat mempengaruhi disintegrasi suatu obat, semakin besar ukuran partikel crospovidon maka lebih cepat pula disintegrasi yang dihasilkan (Khatry dkk., 2013).

Pemilihan pelarut memiliki peranan penting dalam interaksi crospovidon dengan obat. Crospovidon tidak hanya berinteraksi dengan obat tetapi juga berinteraksi dengan pelarut seperti metanol, etanol, kloroform, dan air. Hal ini dikarenakan gugus karbonil dari crospovidon mengambil bagian dalam interaksi dengan obat dan pelarut (Tripathy dkk., 2012).

#### **4. Disolusi**

Disolusi adalah suatu proses yang menghasilkan larutan yang berasal dari zat solid. Disolusi memiliki tiga kategori yaitu teori film, teori pembaruan permukaan dan teori kecepatan solvasi terbatas (Siregar, 2010). Alat uji disolusi berfungsi melepaskan dan melarutkan zat aktif dari sediaannya. Pada dasarnya, alat ini berfungsi untuk mengekstraksi zat aktif dari sediaannya dalam satuan waktu di bawah antar permukaan cairan-solid, suhu, dan komposisi media yang dilakukan. Pada prinsipnya, alat uji disolusi terdiri atas bejana dan tutup, yang berfungsi sebagai wadah yang mendisolusi zat aktif, pengaduk, motor pemutar pengaduk, termometer, penangas air yang dilengkapi dengan termostat.

Uji disolusi digunakan untuk berbagai alasan dalam industri farmasi dalam perkembangan terbaru, seperti skema klasifikasi biofarmasetika telah menegaskan pentingnya disolusi dalam peraturan tentang perubahan setelah mendapat izin dan memperkenalkan kemungkinan mengganti uji klinis dengan uji disolusi dalam kasus-kasus tertentu. Oleh sebab itu, muncul kebutuhan untuk mengembangkan uji disolusi yang dapat memprediksi kinerja obat secara *in vivo* dengan lebih baik. Hal ini dapat diperoleh jika kondisi saluran cerna berhasil direkonstruksi secara *in vivo*. Banyak faktor perlu diperhatikan jika uji disolusi hendak dikatakan biorelevan. Faktor-faktor tersebut antara lain komposisi, hidrodinamika, pola aliran cairan, dan volume cairan cerna (Sinko, 2012).

Laju disolusi sediaan dalam bentuk tablet atau sediaan obat lain masuk ke dalam saluran cerna (saluran gastrointestinal), sediaan tablet yang tidak dilapisi polimer akan mengalami disintegrasi menjadi granul kemudian pecah menjadi partikel-partikel yang halus. Efektivitas suatu tablet dalam melepaskan obatnya untuk absorpsi sistemik bergantung pada laju disintegrasi dari bentuk sediaan deagregasi granul-granul tersebut. Disolusi mampu mengontrol laju bioabsorpsi obat-obat yang paling lambat dari berbagai tahapan yang ada dalam sirkulasi sistemik (Martin, 1993). Untuk bentuk sediaan pelepasan segera, kecepatan pelepasan dan disolusi obat dibandingkan kecepatan transit melewati usus halus terhadap obat menentukan kecepatan dan besar absorpsi obat. Jika disolusi obat lebih lambat dibandingkan absorpsi obat, obat yang diabsorpsi lebih sedikit, terutama jika obat diabsorpsi secara khusus di lokasi tertentu (jendela absorpsi) pada saluran cerna.

Absorpsi yang lebih lambat karena disolusi yang lebih lambat juga dapat menghasilkan kadar obat puncak dalam darah yang lebih rendah (Sinko, 2012).

Keefektifan suatu produk melepaskan kandungan obatnya untuk absorpsi sistemik sedikit banyak bergantung pada kecepatan disintegrasi bentuk sediaan dan deagregasi garnul. Namun, biasanya yang lebih berpengaruh adalah kecepatan disolusi sediaan padat tersebut. Disolusi sering kali merupakan tahap penentu atau pengendali kecepatan pada absorpsi obat berkelarutan rendah karena disolusi kerap kali menjadi tahap paling lambat antara berbagai tahap yang terlibat dalam pelepasan obat dari bentuk sediaan dan pergerakan ke dalam siklus sistemik (Sinko, 2012).

Alat uji laju disolusi (Siregar, 2010) :

a. Alat uji laju disolusi metode basket- alat I

Alat terdiri atas wadah tertutup, terbuat dari kaca atau bahan transparan lain yang inert, suatu motor, suatu batang yang digerakkan oleh motor, dan basket berbentuk silinder. Wadah tercelup sebagian di dalam suatu tangas air yang sesuai dan berukuran tertentu sehingga dapat mempertahankan suhu dalam wadah  $37 \pm 0,5$  °C selama pengujian berlangsung dan menjaga agar gerakan air dalam tangas air halus dan tetap. Alat yang digunakan harus memungkinkan pengamatan contoh dan pengadukan selama pengujian berlangsung.

b. Alat uji laju disolusi metode dayung- alat II

Sama seperti Alat I, tetapi pada alat ini digunakan dayung yang terdiri atas daun dan batang sebagai pengaduk. Batang berada pada posisi

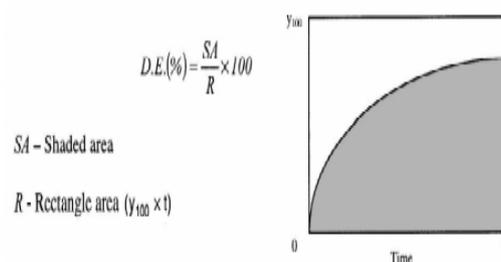
tertentu sehingga sumbunya tidak lebih dari dua mm pada setiap titik dari sumbu vertikal wadah dan berputar dengan halus tanpa goyangan yang berarti. Sediaan dibiarkan tenggelam ke dasar wadah sebelum dayung mulai berputar. Metode ini mengatasi banyak keterbatasan basket berputar, tetapi mensyaratkan presisi yang ekstrem dalam geometri dayung, labu dan perlakuan variasi yang tidak dapat diterima dalam data disolusi berikutnya bahkan perubahan yang sangat kecil dalam penempatan (orientasi) dayung.

Dalam praktik, keranjang atau dayung yang berputar memberikan gerakan adukan yang stabil dalam sebuah bejana besar berisi 500 hingga 1000 ml cairan yang ditempatkan di dalam penangas air dengan temperatur terkendali. Alat disolusi keranjang dan dayung merupakan peralatan yang sangat sederhana, tangguh, dan mudah distandarisasi. Selain itu keduanya merupakan metode pilihan untuk uji disolusi bentuk sediaan oral padat pelepasan segera. Penggunaan metode disolusi lain hanya boleh dipertimbangkan jika metode I dan II diketahui tidak memuaskan (Sinko, 2012).

Alat uji disolusi jenis basket berputar dijalankan pada 50, 100, atau 150 rpm dan jenis dayung dijalankan pada 50 atau 100 rpm. Sampel diambil pada 15, 30, 45 dan 60 menit terhitung dari awal pengujian. Suhu media disolusi harus diukur dengan termometer (telah terkalibrasi) dan tepat sebelum pengujian dimulai, termometer tersebut harus dari wadah alat disolusi. Suhu dalam wadah alat disolusi harus dicek secara berkala. Suhu media disolusi harus dipertahankan pada  $37 \pm 0,5$  °C. Variasi suhu yang kecil sangat mempengaruhi disolusi tablet. Komposisi media disolusi ditetapkan dalam tiap monografi. Jika tidak,

persyaratan umum media disolusi adalah air suling. Media yang tidak didapar mempunyai pH yang beragam. Air suling mempunyai pH 6, air deionisasi pH 6,6 (diawadurakan atau tidak) dan air suling yang diawadurakan dengan dididihkan memiliki pH 7,2 (Siregar, 2010). Medium yang umum digunakan ialah air, HCl 0,1 N, larutan dapar, air atau dengan surfaktan dan larutan dalam air dengan sedikit kandungan alkohol. Walaupun merupakan salah satu medium disolusi yang paling sering disebutkan dalam monografi USP, air kemungkinan tidak relevan secara fisiologis karena tidak memiliki kapasitas dapar (Sinko, 2012).

Disolusi dapat diungkapkan dengan berbagai parameter yaitu waktu disolusi ( $t_{x\%}$ ), waktu uji ( $t_{x \min 1}$ ), disolusi efikasi (DE), faktor perbedaan (f), faktor kesamaan ( $f_{212}$ ) dan indeks rescigno (j dan j). *Dissolution efficiency* (DE) pada sediaan farmasi didefinisikan sebagai daerah di bawah kurva sehingga waktu tertentu (t) dinyatakan sebagai persentase dari luas persegi panjang yang menggambarkan 100% kelarutan obat dalam waktu yang sama.



**Gambar 5. Kurva yang menggambarkan *dissolution efficiency* (Khan, 1997 )**

Persamaan *dissolution efficiency* (Khan, 1997)

$$D.E. = \frac{\int_0^t y \times dt}{y_{100} \times t} \times 100\%$$

DE : *Dissolution Efficiency* (%)

$\int_0^t y \times dt$  : Luas daerah di bawah kurva disolusi dalam waktu tertentu

$y_{100}^{xt}$  : Luas 100% zat aktif yang terlarut pada waktu yang sama

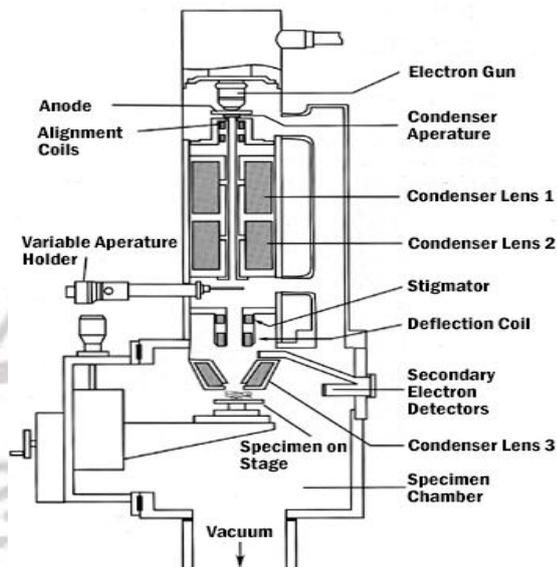
Parameter ini sesuai dengan waktu yang diperlukan untuk pelepasan obat dan waktu sampling sesuai dengan jumlah obat terlarut (Khan, 1997).

### 5. *Scanning Electron Microscopy*

*Scanning Electron Microscopy* atau yang disebut SEM merupakan instrumen yang digunakan untuk mengamati, menganalisis dan mengkararakteristik permukaan suatu mikrostruktur dari suatu senyawa kimia dengan menggunakan sinar fokus dari energi elektron (Swiech dkk., 2014). SEM dalam dunia farmasi digunakan untuk mempelajari permukaan topografi, sifat dari komponen dan kristalografi (Nada, 2015). Dalam SEM elektron dipancarkan dari tungsten atau katoda *Lanthanum Hexaboride* (LaB6) yang akan menuju anoda. Berkas elektron mempunyai energi sebesar 100-50000 eV yang difokuskan oleh satu atau dua lensa kondensor sehingga menjadi balok dengan spot yang sangat halus dengan ukuran 1-5 nm (Ma dkk., 2006).

Berkas elektron melewati kumparan *scanning* pada lensa objektif dan membelokkannya ke balok secara raster pada area persegi dari permukaan sampel. Elektron primer menuju ke permukaan dan menghamburkan inelastik oleh atom pada sampel. Dengan adanya hamburan sinar elektron primer, sinar akan menyebar dan mengisi *teardrop* yang memanjang sekitar 100 – 5000 nm pada

permukaan. Interaksi ini menyebabkan emisi elektron terdeteksi sehingga menghasilkan gambar (Ma dkk., 2006).



Gambar 6. Skema komponen primer dari SEM (Russell dkk., 2010)

SEM menghasilkan gambar yang diperbesar dengan menggunakan elektron bukan gelombang cahaya. Kecerahan dari suatu *imaging* tergantung dari jumlah elektron sekunder mencapai detektor. Jika balok memasuki permukaan sampel secara tegak maka wilayah yang aktif akan seragam dengan sumbu balok dan jumlah elektron. Bagian curam dan bagian tepi pada sampel cenderung lebih terang dari pada permukaan yang datar, hasil gambar yang baik ditampilkan dalam bentuk tiga dimensi pada komputer. Resolusi dari SEM tergantung dari ukuran tempat elektron dan sistem elektron optik magnetik. Resolusi tersebut juga dibatasi oleh sejauh mana materi berinteraksi dengan berkas elektron. Resolusi yang dihasilkan biasanya pada rentang 1 – 20 nm (Ma dkk., 2006).

## 6. Spektrofotometri

Spektrofotometri adalah metode pengukuran suatu zat berdasarkan interaksi antara radiasi elektromagnetik dan molekul atau atom dari suatu zat kimia. Spektrofotometri terbagi menjadi serapan ultraviolet, cahaya tampak, infra merah dan serapan atom. Daerah spektrum terdiri dari ultraviolet (190 nm-380 nm), dan daerah infra merah (2,5  $\mu\text{m}$  - 40  $\mu\text{m}$  atau 4000/cm-250/cm) (Depkes RI., 1995).

Hukum Lambert-Beer menyatakan bahwa intensitas yang diteruskan oleh larutan zat penyerap berbanding lurus dengan tebal dan konsentrasi larutan. Hukum Lambert-Beer memiliki batasan sinar yang digunakan dianggap monokromatis, penyerapan terjadi dalam suatu volume yang mempunyai penampang luas yang sama, senyawa yang menyerap dalam larutan tersebut tidak tergantung terhadap yang lain dalam larutan tersebut, tidak terjadi peristiwa fluoresensi atau fosforesensi serta indeks bias tidak tergantung pada konsentrasi larutan (Gandjar dan Rohman., 2011).

Metode spektrofotometri UV digunakan untuk menetapkan suatu kadar senyawa obat dalam jumlah yang cukup banyak. Spektrofotometer yang digunakan harus terkalibrasi dengan benar. Cara lain penetapan kadar sampel yaitu dengan menggunakan regresi linier yang menyatakan hubungan antara konsentrasi baku dengan absorbansinya. Absorban yang terbaca pada spektrofotometer hendaknya pada kisaran 0,2 sampai 0,8 atau 15% sampai 75% jika dibaca sebagai transmitans. Persamaan kurva baku selanjutnya digunakan untuk menghitung kadar sampel (Gandjar dan Rohman., 2011).

## F. Landasan Teori

Asam fenofibrat merupakan antihiperlipidemia turunan asam fibrat yang digunakan dalam mengatur lipid (dyslipidemia). Asam fenofibrat merupakan metabolit aktif dari fenofibrat yang termasuk dalam BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) kelas II yaitu kelarutan dalam air rendah namun memiliki permeabilitas yang tinggi dalam usus (Zhu dkk., 2010). Asam fenofibrat memiliki warna hampir putih, tidak berbau, hambar, dengan rumus molekul  $C_{17}H_{15}ClO_4$ , memiliki bobot molekul 318,75 g/mol, koefisien partisi ( $\log P = 3,9$ ), titik lebur 179-182 °C, dan memiliki kelarutan dalam air (25°C) 9,11 mg/L (Anonim, 2005).

Dispersi padat permukaan merupakan teknik desposisi pelarut untuk meningkatkan kelarutan, disolusi dan bioavailabilitas pada obat yang tidak larut air. Dispersi padat dapat dilakukan penambahan crospovidon sebagai bahan pendispersi. Crospovidon termasuk superdisintegran yang mampu mengembang dan *wicking*. Berdasarkan penelitian yang telah dilaporkan terjadi peningkatan disolusi pada glimepirid dengan crospovidon pada rasio 1:19 (Shastri dkk., 2009), telmisartan dengan bahan pendispersi PVP K30 dan aerosol pada rasio 1:2:2 (Lakshmi dkk., 2012), tolbutamid dengan crospovidon dengan rasio 1:1 dan 1:2 (Karthikeyan dkk., 2014) melalui sistem dispersi padat permukaan dengan crospovidon.

### **G. Hipotesis**

Hipotesis dalam penelitian ini adalah sistem dispersi padat permukaan dengan crospovidon dapat meningkatkan laju disolusi asam fenofibrat dan terjadi perubahan karakteristik kristal asam fenofibrat.

