

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Asam fenofibrat merupakan metabolit aktif yang dihidrolisis dengan cepat dan sepenuhnya dari sebuah prodrug yaitu fenofibrat (Ling dkk., 2013). Asam fenofibrat mengaktifkan reseptor *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor* (PPAR) α yang digunakan sebagai antihiperlipidemia. Asam fenofibrat terkonjugasi dengan asam glukuronat kemudian diekskresikan dalam urin. Penyerapan asam fenofibrat dalam saluran pencernaan lebih baik dibandingkan fenofibrat, sehingga bioavailabilitas asam fenofibrat lebih tinggi dibandingkan fenofibrat (Zhu dkk., 2010).

Asam fenofibrat termasuk dalam sistem klasifikasi biofarmasetik (*Biopharmaceutical Classification System = BCS*) kelas II, yaitu kelarutan dalam air yang rendah dan permeabilitas dalam usus yang tinggi. Asam fenofibrat praktis tidak larut dalam air (Sweetman, 2009), sehingga perlu diupayakan peningkatan kelarutannya. Beberapa metode untuk meningkatkan kelarutan obat yang sukar larut antara lain seperti pembentukan garam, mengecilkan ukuran partikel, dispersi padat, formulasi lipid, pembentukan kompleks, penambahan surfaktan, perubahan pH, dan penambahan kosolven atau modifikasi pelarut. Pendekatan formulasi tersebut diharapkan dapat meningkatkan bioavailabilitas obat (Jain dkk., 2012).

Teknik dispersi padat permukaan diketahui dapat meningkatkan laju disolusi melalui proses pengurangan ukuran partikel karena deposisi obat. Teknik ini melibatkan deposisi obat pada permukaan pembawa dengan menggunakan pelarut yang mudah menguap. Modifikasi permukaan dalam dispersi padat permukaan menggunakan pembawa hidrofilik dapat mengubah profil disolusi obat yang tidak larut air. Pembuatan dispersi padat permukaan diperlukan penambahan suatu pembawa, seperti Avicel PH 101. Bahan tersebut mampu memperbaiki disolusi obat yang sukar larut melalui sistem dispersi padat permukaan (Khatry, 2013).

Teknik dispersi padat permukaan dengan metode penguapan pelarut telah diterapkan untuk meningkatkan kelarutan dan ketersediaan hayati beberapa obat tidak larut air, antara lain valsartan (Garg dkk., 2012) dan piroxicam (Charumanee dkk., 2004). Peningkatan laju disolusi gliclazide dapat dilakukan melalui sistem dispersi padat permukaan menggunakan metode penguapan pelarut dengan bahan pembawa Avicel PH 101. Sistem dispersi padat permukaan gliclazide pada perbandingan 1:5 diketahui memiliki laju disolusi yang paling tinggi (Pamudji dkk., 2014).

B. Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh sistem dispersi padat permukaan dengan Avicel PH 101 terhadap disolusi asam fenofibrat?
2. Bagaimana karakteristik kristal asam fenofibrat dalam dispersi padat permukaan dengan Avicel PH 101?

C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui bagaimana pengaruh dispersi padat permukaan dengan Avicel PH 101 terhadap disolusi asam fenofibrat.
2. Mengetahui karakteristik kristal asam fenofibrat dalam dispersi padat permukaan dengan Avicel PH 101.

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat yaitu: dapat memperlihatkan seberapa besar peningkatan disolusi asam fenofibrat melalui teknik dispersi padat permukaan dengan Avicel PH 101 sehingga teknik ini dapat dipertimbangkan untuk meningkatkan bioavailabilitas asam fenofibrat dalam sediaan padat yang digunakan secara per oral.

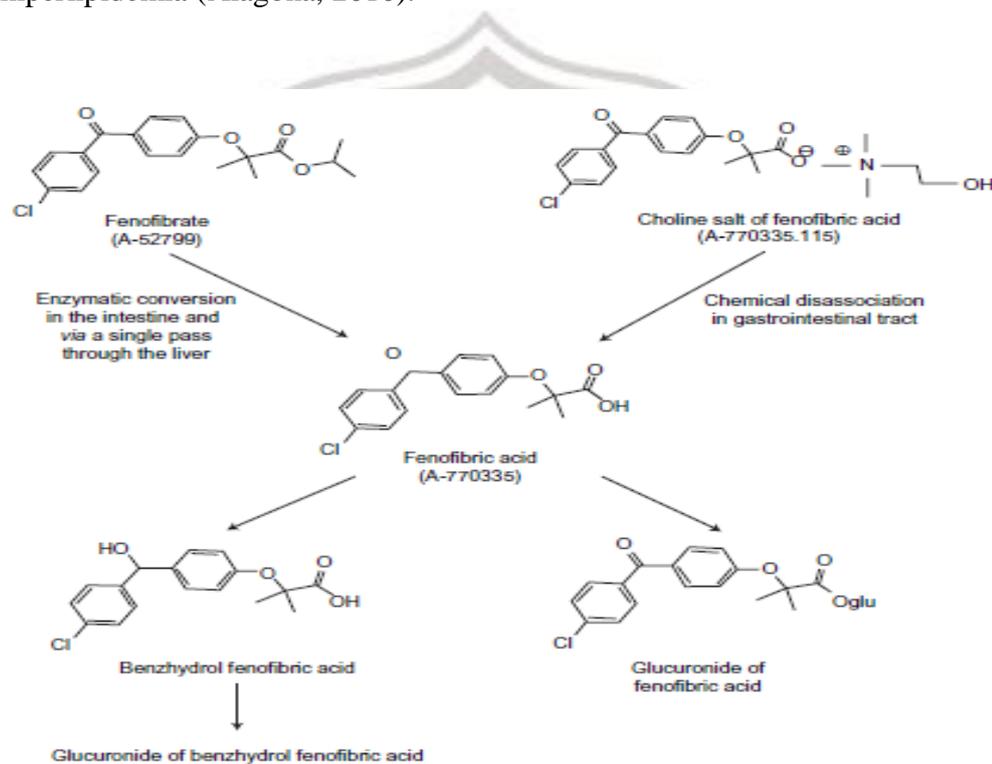
E. Tinjauan Pustaka

1. Asam fenofibrat

Asam fenofibrat merupakan metabolit aktif yang dihidrolisis dengan cepat dari sebuah prodrug yaitu fenofibrat (Ling dkk., 2013). Asam fenofibrat merupakan ligan dari reseptor *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor* (PPAR) α yang digunakan untuk terapi kardiovaskuler. Fenofibrat diubah menjadi metabolit aktif asam fenofibrat karena proses hidrolisis oleh enzim dalam hepar (Alagona, 2010).

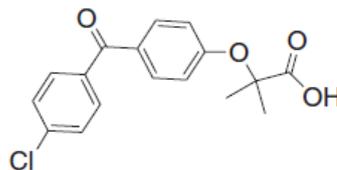
Asam fenofibrat memiliki mekanisme kerja mencakup pengurangan 30% menjadi 50% dari trigliserida puasa, serta mengurangi durasi dari *post-prandial*

lipemia dengan mengurangi sintesis asam lemak dan meningkatkan aktivitas lipoprotein lipase. Mekanisme tersebut menunjukkan efek yang paling jelas pada lipid darah. Akibatnya terjadi penurunan dalam produksi trigliserida, VLDL dan terjadi peningkatan HDL. Efek yang dihasilkan digunakan untuk terapi antihiperlipidemia (Alagona, 2010).



Gambar 1. Struktur dan skema metabolisme fenofibrat dan asam fenofibrat pada manusia (Alagona, 2010).

Asam fenofibrat memiliki nama kimia 2-[4-(4-chlorobenzoyl)phenoxy]-2-methylpropanoic acid, mempunyai rumus molekul $C_{17}H_{15}ClO_4$, berbentuk bubuk berwarna putih kristal yang hampir putih, praktis tidak larut dalam air, dan larut dalam kloroform. Asam fenofibrat memiliki bobot molekul 318,75, koefisien partisi ($\log P = 3,9$), titik lebur $179-182^{\circ}C$ dan kelarutan dalam air ($25^{\circ}C$) 9,11 mg/L (Sweetman, 2009).



Gambar 2. Struktur kimia asam fenofibrat (Ling dkk., 2013).

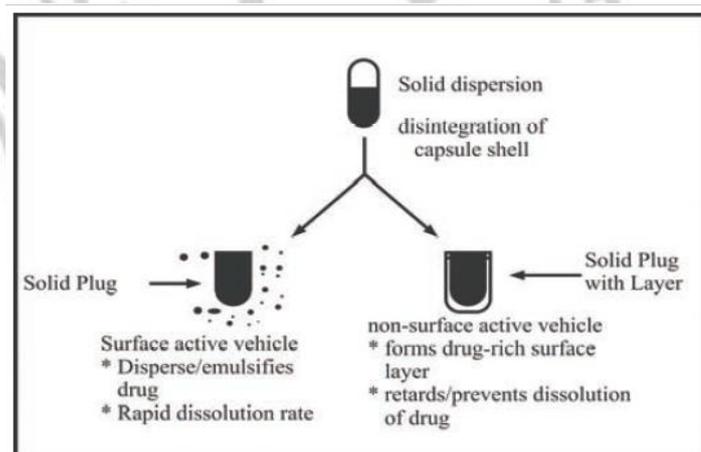
Asam fenofibrat memiliki kelarutan yang rendah pada pH lambung tetapi sangat baik pada pH usus. Bioavailabilitas absolutnya lebih dari 80%, sedangkan konsentrasi plasma puncak setelah pemberian oral terjadi pada 4 sampai 5 jam (Alagona, 2010). Hasil bioavailabilitas asam fenofibrat di saluran gastrointestinal 81%, usus dua belas jari 88%, usus halus 84%, dan colon 78%, sedangkan bioavailabilitas fenofibrat di saluran gastrointestinal 69%, usus dua belas jari 73%, usus halus 66 %, dan colon sebesar 22%. Data tersebut menunjukkan bahwa asam fenofibrat memiliki bioavailabilitas yang lebih baik dari fenofibrat (Zhu dkk., 2010). Asam fenofibrat 105 mg bioekuivalen dengan 145 mg fenofibrat (Godfrey dkk., 2011).

2. Dispersi padat permukaan

Dispersi padat permukaan merupakan hasil pengembangan dari teknik dispersi padat. Dispersi padat permukaan menggunakan teknik deposisi pelarut. Proses pembuatan dispersi padat melibatkan deposisi dari obat pada permukaan pembawa menggunakan pelarut yang mudah menguap. Teknik ini menghasilkan ukuran partikel kecil sehingga dapat meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas obat. Modifikasi permukaan dalam dispersi padat permukaan yang menggunakan pembawa hidrofilik dapat mengubah profil disolusi obat yang tidak larut air (Khatry dkk., 2013).

Peningkatan laju disolusi obat dilakukan dengan cara mendepositkan obat dalam "bentuk minuscular" pada permukaan pembawa. Pengurangan ukuran menjadi lebih kecil terjadi karena obat tersebut telah mengalami mikronisasi molekuler saat didispersikan pada permukaan yang luas dari partikel mikro pembawa. Tehnik deposisi pelarut yaitu saat obat diendapkan dari pelarut pada permukaan pembawa. Langkah ini biasanya dilakukan dengan penguapan sederhana pelarut yang digunakan untuk distribusi obat ke pembawa (Jain dkk., 2012).

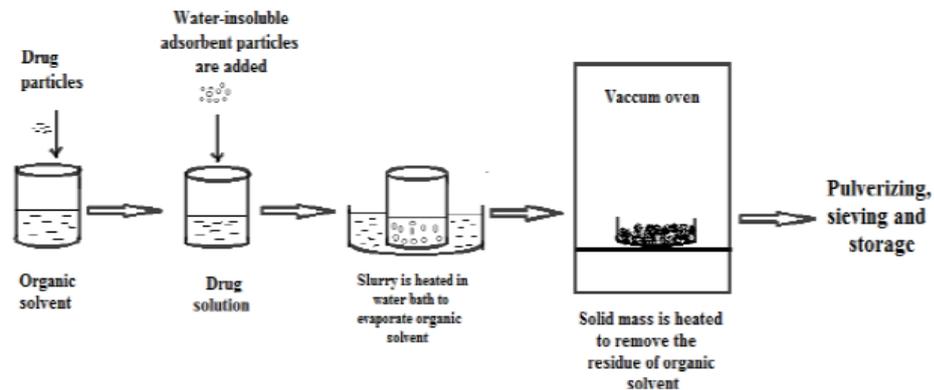
Dispersi padat permukaan dapat mengatasi beberapa kekurangan dari teknik dispersi padat konvensional. Pembawa yang digunakan dalam dispersi padat permukaan adalah bahan tidak larut dalam air, berpori namun secara alami hidrofilik. Pelepasan obat dari bahan pembawa tergantung pada sifat hidrofilik, ukuran partikel, porositas dan luas permukaan dari pembawa. Bahan pembawa yang mempunyai luas permukaan lebih luas memungkinkan penyerapan dari zat aktif sehingga kelarutannya menjadi lebih baik (Khatry dkk., 2013).



Gambar 3. Perbandingan disolusi obat berupa padatan dari pembawa dengan dan tanpa permukaan aktif (Khatry dkk., 2013).

Dispersi padat permukaan umumnya dapat dibuat dengan dua metode yaitu pelelehan dan penguapan pelarut (Khatry dkk., 2013). Metode yang pertama yaitu *fusion method* (metode pelelehan), dalam metode ini pembawa dipanaskan sampai suhu sedikit di atas titik leleh kemudian dicampur dengan bahan aktifnya. Campuran didinginkan perlahan-lahan sampai suhu kamar dengan pengadukan konstan untuk memastikan dispersi homogen. sedangkan *evaporation method* (metode penguapan) yaitu merupakan metode dengan cara obat dan pembawa keduanya terlarut dalam pelarut organik. Pelarut diuapkan setelah melarutkan obat dan pembawa. Kombinasi dari kedua metode di atas adalah *metode fusion-solvent*, dalam metode ini bahan aktif obat akan dimasukkan ke dalam lelehan pembawa kemudian dilarutkan dalam pelarut yang sesuai, proses pengadukan dilakukan terus menerus diikuti dengan pendinginan. Metode ini berguna untuk obat yang memiliki titik leleh yang tinggi (Khatry dkk., 2013).

Pembuatan dispersi padat permukaan diawali dengan proses penambahan obat dengan pelarut organik dalam gelas yang cukup memadai untuk melarutkan obat. Kemudian pembawa ditambahkan ke larutan obat. Campuran ini diaduk dengan pengaduk magnet dan diuapkan oleh aliran udara. Suhu dipertahankan untuk proses penguapan umumnya sedikit lebih tinggi dari titik didih pelarut yang memungkinkan pelarut organik menguap. Sampel kemudian ditempatkan dalam oven untuk memudahkan proses pengeringan. Massa padat kemudian diayak dan melewati saringan. Hasil yang sudah didapat disimpan dalam desikator untuk penggunaan selanjutnya.



Gambar 4. Diagram skematik metode preparasi pembuatan dispersi padat permukaan (Jain dkk., 2012).

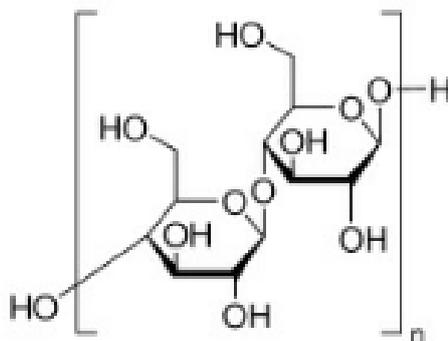
Pemilihan pembawa dan metode pembuatan adalah faktor penting yang mempengaruhi hasil inkorporasi obat di dalam dispersi padat permukaan. Selulosa mikrokristal, silikon dioksida koloidal, sodium starch glycolat dan crospovidone merupakan pembawa yang biasa digunakan untuk preparasi teknik dispersi padat permukaan (Khatry dkk., 2013).

Teknik dispersi padat permukaan telah diterapkan untuk meningkatkan kelarutan, disolusi, dan ketersediaan hayati beberapa obat tidak larut air antara lain gliclazide dapat ditingkatkan disolusinya menggunakan teknik dispersi padat permukaan dengan Avicel PH 101 pada perbandingan 1:5 (Pamudji dkk., 2014). Valsartan dapat ditingkatkan disolusinya melalui dispersi padat permukaan dengan Avicel PH 101. Sistem dispersi padat permukaan valsartan perbandingan 1:9 memiliki profil laju disolusi yang paling besar dengan data dengan data t_{30} sebesar 78.46% dan t_{45} sebesar 89.46% (Garg dkk., 2012). Selain itu, peningkatan laju disolusi juga ditunjukkan piroxicam dengan teknik dispersi padat permukaan menggunakan Avicel PH 101. Sistem dispersi padat permukaan

piroxicam pada perbandingan 1:10 diketahui mempunyai peningkatan disolusi yang lebih baik dari perbandingan yang lainnya (Charumanee dkk., 2004).

3. Avicel PH 101

Avicel atau selulosa mikrokristalin merupakan turunan selulosa yang digunakan sebagai eksipien dalam bidang farmasi. Avicel diperoleh dari selulosa kayu melalui proses hidrolisis asam. Ada beberapa macam jenis Avicel, salah satunya Avicel PH 101. Sebagai bahan farmasi Avicel PH 101 digunakan untuk bahan pengisi tablet, bahan penghancur tablet, adsorben, dan bahan anti lekat. Sebagai bahan penghancur Avicel mempunyai ikatan hidrogen yang mana ikatan tersebut segera lepas oleh adanya air. Avicel PH 101 diketahui mempunyai sifat alir dan kompresibilitas yang sangat baik. Avicel PH 101 mempunyai ukuran partikel 50 μm , memiliki *bulk density* 0.32 g/cm^3 , dan luas permukaan 1.06–1.12 m^2/g (Rowe dkk., 2009).



Gambar 5. Struktur selulosa mikrokristal (Rowe dkk., 2009)

Selulosa mikrokristal berupa bahan yang tidak larut dalam air, berpori dan hidrofilik. Bahan pembawa ini akan segera tersebar di air, kemudian akan melepaskan partikel dari bahan aktif (Pamudji dkk.,2014). Avicel PH

101 mempunyai ukuran partikel kecil, porositas tinggi dan luas permukaan yang lebih besar (Charumane dkk., 2004). Sebagai pembawa Avicel PH 101 memiliki luas permukaan yang besar. Semakin besar luas permukaan semakin tinggi interaksi antara bahan aktif dan pembawa, sehingga dapat Meningkatkan kemampuan untuk menyerap bahan aktif yang menyebabkan pelepasan obat yang lebih baik (Pamudji dkk., 2014).

4. Disolusi

Disolusi adalah proses suatu zat solid memasuki pelarut untuk menghasilkan suatu larutan (Siregar, 2010). Laju disolusi merupakan suatu keadaan apabila suatu sediaan obat masuk ke dalam saluran cerna mengalami disintegrasi menjadi granul-granul, dan granul-granul ini mengalami pemecahan menjadi partikel-partikel halus. Setelah mengalami disintegrasi, partikel-partikel halus tersebut terdisolusi di saluran cerna di dalam tubuh (Martin, 1993).

Metode untuk menetapkan laju disolusi suatu zat aktif atau obat ada beberapa macam. Beberapa jenis metode disolusi yang digunakan sebagai berikut:

a. Metode *rotating basket*

Metode ini terdiri atas keranjang silindrik yang ditahan oleh tangki motor. Keranjang menahan cuplikan dan berputar dalam satu labu bulat yang berisi media pelarutan. Keseluruhan labu tercelup dalam suatu bak yang bersuhu konstan 37°C (Shargel dan Yu, 2005). Dalam metode basket zat cenderung bergerak menyumbat kasa basket, sangat peka terhadap gas terlarut dalam media disolusi, kecepatan aliran ketika partikel meninggalkan basket dan mengapung di media kurang memadai (Siregar, 2010).

b. Metode *paddle*

Metode ini terdiri atas satu dayung yang dilapisi khusus yang berfungsi memperkecil turbulensi yang disebabkan oleh pengadukan. Metode *paddle* sangat peka terhadap kemiringan dayung. Kesejajaran dayung yang tidak tepat secara drastis dapat mempengaruhi hasil pelarutan beberapa produk obat (Shargel dan Yu, 2005).

c. Metode disintegrasi yang dimodifikasi

Metode ini dasarnya memakai disintegrasi USP *basket dan rack* dan tidak terdapat cakram jika untuk uji pelarutan. Metode ini jarang digunakan untuk suatu formulasi obat lama (Shargel and Yu, 2005).

d. Metode *rotating bottle*

Uji disolusi dengan metode ini digunakan untuk mengendalikan pelepasan butiran-butiran dengan merubah media pelarut yang digunakan seperti cairan lambung buatan atau cairan usus buatan (Shargel dan Yu, 2005).

e. Metode pelarutan dengan aliran

Media pelarutan dalam metode ini dapat diperbaharui atau resirkulasi, serta volume yang besar dapat digunakan dengan menyesuaikan peralatan untuk kerjanya. Keuntungan metode ini adalah kondisi sink dalam pelarutan dapat dipertahankan (Shargel dan Yu, 2005).

f. Metode pelarutan intrinsik

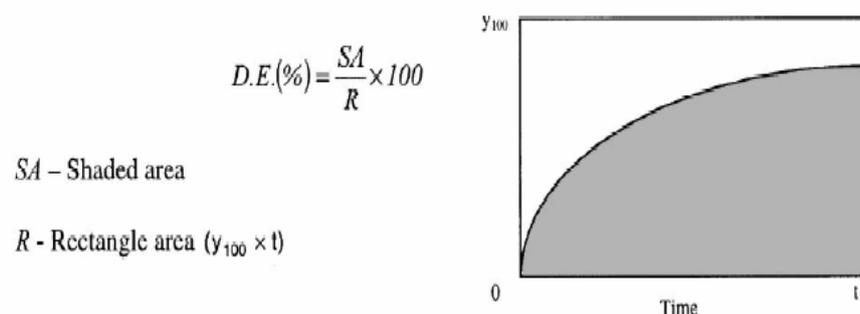
Metode ini melarutkan serbuk obat dengan mempertahankan luas permukaan. Pelarutan intrinsik berhubungan dengan produk obat ataupun bahan

obat yang diuji pelarutannya tanpa bahan tambahan yang dapat mempengaruhi hasil uji disolusi (Shargel dan Yu, 2005).

g. Metode peristaltik

Metode ini dibuat seperti kondisi hidrodinamik pada saluran cerna dalam alat pelarutan in vitro. Alat ini bekerja dengan aksi peristaltik yaitu media dipompa dan melewati bentuk sediaan obat (Shargel dan Yu, 2005).

Pengungkapan hasil disolusi dilakukan untuk membantu mengetahui perubahan dalam disolusi. Metode yang digunakan dalam pengungkapan adalah metode klasik dan metode *dissolution efficiency* (DE). Metode klasik menunjukkan jumlah zat aktif yang terlarut pada waktu t yang menggambarkan satu titik saja. Sehingga proses yang terjadi di luar titik tersebut tidak diketahui. Berbeda dengan metode DE yang bertujuan untuk mengetahui keseluruhan proses disolusi sampai waktu tertentu. DE didefinisikan sebagai luas daerah di bawah kurva disolusi hingga waktu t tertentu dibandingkan dengan luas empat persegi panjang yang menggambarkan 100% pelarutan dalam waktu yang sama (Khan, 1975).



Gambar 6. Kurva *dissolution efficiency* (DE) (Khan, 1975).

Parameter lain yang digunakan dalam mengungkapkan disolusi adalah waktu disolusi ($t_{x\%}$), waktu uji ($t_x \text{ min } t$), *dissolution efficiency* (DE), faktor

perbedaan (f_1), faktor persamaan (f_2) dan *rescigno index*. Konsep *dissolution efficiency* (DE) dapat dirumuskan dengan persamaan sebagai berikut (Khan, 1975):

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

DE :Dissolution Efficiency (%)

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

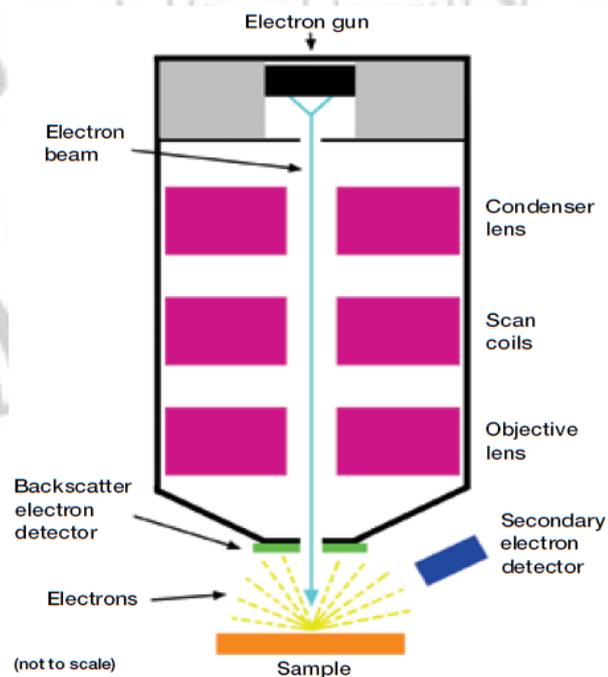
$y_{100} \times t$: Luas 100% zat aktif yang terlarut pada waktu yang sama.

5. *Scanning Electron Microscopy* (SEM)

Scanning electron microscopy (SEM) merupakan teknik pencitraan elektron yang menghasilkan gambar topografi dan informasi dasar. Prinsip dasar SEM adalah sebuah berkas elektron yang dihasilkan oleh sumber ke probe yang memindai seluruh permukaan sampel di *raster*. Interaksi antara sampel dan probe elektron menghasilkan berbagai jenis emisi. Ditangkap oleh detektor berbeda yang ditempatkan di posisi yang sesuai. Morfologi dan informasi komposisi secara terpisah diperoleh dengan memilih tipe tertentu yang dipancarkan elektron. Dikenal sebagai elektron sekunder yaitu energi yang lebih kecil dari 50 eV dan *backscattered electrons* adalah energi yang lebih besar dari 50 eV (Suga dkk., 2014).

SEM memiliki fitur dasar yang sama dari mikroskop optik. Fitur-fitur ini termasuk sumber, lensa, tempat sampel, detektor, dan tombol pemfokus. SEM memberikan resolusi lebih tinggi yang memungkinkan karakterisasi partikel yang lebih kecil. Sifat dari SEM juga menunjukkan dengan jelas gambaran tiga dimensi

yang sulit untuk dibedakan dengan mikroskop optik. Dengan demikian, pelat tipis, pelat tebal, dan blok dapat dibedakan dengan SEM tapi tidak mungkin dengan mudah dilihat dengan mikroskop optik. Detail permukaan partikel yang tersedia dari SEM adalah salah satu kekuatan dari instrumen ini. Baik retak, pori-pori, tepi bulat, dan fitur lainnya sering mengungkapkan informasi partikel. Informasi tekstur dapat digunakan untuk memantau perubahan proses kristalisasi. SEM juga merupakan metode yang dapat diandalkan untuk karakteristik bahan. Hal ini dapat digunakan untuk mengkarakterisasi bentuk dan ukuran partikel kurang dari satu mikrometer. Detail permukaan yang disediakan oleh SEM dapat mengidentifikasi perbedaan bahan yang dapat diterjemahkan ke dalam perilaku yang berbeda dalam proses pembuatan. Pengujian ini bekerja sama dengan baik untuk bahan aktif farmasi (API) dan eksipien (Joseph dan Andrew, 2009).



Gambar 7. Skema dari *scanning electron microscopy* (SEM) (Joseph dan Andrew, 2009).

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 (190nm-380nm), dan daerah infra merah (2,5 μm -40 μm atau 4000/cm-250/cm) (Depkes RI, 1995).

Serapan cahaya oleh molekul dalam daerah sinar ultraviolet dan sinar tampak terlihat tergantung pada struktur elektron dari molekul. Serapan secara kuantitatif dijelaskan bahwa berkas sinar radiasi dikenakan pada cuplikan dan intensitas radiasi yang ditransmisikan kemudian diukur. Sinar ultraviolet mempunyai panjang gelombang antara 200-400 nm, sementara sinar tampak mempunyai panjang gelombang 400-750 nm. Hukum Lambert-Beer menyatakan bahwa intensitas yang diteruskan oleh larutan zat penyerap berbanding lurus dengan tebal dan konsentrasi larutan (Gandjar dan Rohman, 2011).

Hukum Lambert-Beer memiliki batasan yaitu 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 tergantung pada konsentrasi larutan (Gandjar and 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 perbandingan absorbansi sampel dengan absorbansi baku atau menggunakan regresi linier yang menyatakan hubungan antara konsentrasi baku dengan absorbansinya. Absorbansi yang terbaca pada spektrofotometer hendaknya pada kisaran 0,2 sampai 0,8 atau 15% sampai 70% jika dibaca sebagai transmitans. Persamaan kurva baku selanjutnya digunakan untuk menghitung kadar sampel (Gandjar and Rohman, 2011).

Berikut beberapa hal yang perlu diperhatikan dalam analisis spektrofotometri UV:

a. Pemilihan panjang gelombang

Panjang gelombang dalam analisis kuantitatif adalah memiliki panjang gelombang serapan maksimal. Pemilihan panjang gelombang maksimal dengan membuat kurva hubungan antara absorbansi dengan panjang gelombang dari suatu larutan baku pada konsentrasi tertentu (Gandjar dan Rohman, 2011).

b. Pembuatan kurva baku

Kurva baku dibuat dari pengukuran satu seri larutan baku zat. Seri larutan dibuat dalam berbagai konsentrasi kemudian dianalisis. Absorbansi masing-masing larutan dengan berbagai konsentrasi diukur, selanjutnya dibuat kurva yang merupakan hubungan antara absorbansi (y) dengan konsentrasi (x) (Gandjar dan Rohman, 2011).

c. Pembacaan absorbansi sampel atau cuplikan

Spektrofotometri UV dibaca absorbansinya antara 0,2 hingga 0,8 atau 15% hingga 70% jika dibaca sebagai transmitans (Gandjar dan Rohman, 2011).

D. Landasan Teori

Asam fenofibrat merupakan metabolit aktif hasil dari hidrolisis sebuah prodrug fenofibrat (Ling dkk., 2013). Reseptor *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor* (PPAR) α mengaktifkan asam fenofibrat yang digunakan sebagai antihiperlipidemia (Alagona, 2010). Asam fenofibrat memiliki sifat praktis tidak larut dalam air (Sweetman, 2009). Disolusi asam fenofibrat di saluran pencernaan lambat, sehingga mencegah penyerapannya dari sistem gastrointestinal (Zhu dkk., 2010). Upaya yang dilakukan untuk meningkatkan disolusi dan ketersediaan hayati asam fenofibrat antara lain dengan teknik dispersi padat permukaan.

Dispersi padat permukaan dapat meningkatkan laju disolusi obat yang praktis tidak larut dalam air, sehingga dapat memperbaiki bioavailabilitas dari obat tersebut (Khatry, 2013). Pembuatan dispersi padat permukaan diperlukan penambahan suatu pendispersi atau pembawa, seperti Avicel PH 101. Bahan tersebut mampu memperbaiki disolusi obat yang sukar larut melalui sistem dispersi padat permukaan (Khatry, 2013). Pembawa Avicel PH 101 mampu meningkatkan laju disolusi piroxicam melalui sistem dispersi padat permukaan (Charumanee dkk., 2004). Teknik dispersi padat permukaan gliclazide dengan Avicel PH 101 dapat meningkatkan pelepasan obat karena pengaruh dari luas permukaan yang besar (Pamudji dkk., 2014).

G. Hipotesis

Hipotesis dalam penelitian ini adalah disolusi asam fenofibrat dalam sistem dispersi padat permukaan dengan Avicel PH 101 meningkat dan terjadi perubahan kristal asam fenofibrat.

