

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Asam fenofibrat merupakan metabolit aktif dari fenofibrat yang memiliki bioavailabilitas lebih baik dibanding fenofibrat. Adanya hidrolisis pada ikatan ester merubah fenofibrat menjadi asam fenofibrat (Moutzouri dkk., 2010). Asam fenofibrat merupakan obat yang digunakan sebagai terapi hiperkolesterol dengan hasil terapi berupa penurunan LDL, kolesterol, dan trigliserida serta meningkatkan jumlah HDL di dalam darah (Alagona, 2010). Mekanisme kerja asam fenofibrat terdapat pada metabolisme lipid dengan cara mengaktifkan *peroxisome proliferator-activated receptor-alpha* (PPAR- α) (Moutzouri dkk., 2010).

Asam fenofibrat bersifat lipofilik dan sangat sukar larut dalam air sehingga menyebabkan rendahnya disolusi dan bioavailabilitas dalam darah (Ling dkk., 2013), sehingga perlu upaya untuk meningkatkan disolusi dan bioavailabilitas asam fenofibrat.

Formulasi obat yang sukar larut dalam air untuk penggunaan per-oral merupakan permasalahan yang sering ditemui (Khatry dkk., 2013). Beberapa teknik yang dapat digunakan untuk mengatasi permasalahan dari obat yang sukar larut dalam air antara lain adalah pengecilan ukuran partikel, pembentukan garam, kompleksasi, kosolvensi, perubahan pH, penggunaan surfaktan serta dispersi padat (Jain dkk., 2012).

Teknik dispersi padat permukaan adalah salah satu teknik yang termasuk dalam teknik dispersi padat. Teknik dispersi padat permukaan mendepositkan obat pada permukaan suatu bahan pembawa yang bersifat inert, yang kemudian akan menyebabkan penurunan ukuran partikel sehingga memberikan perubahan karakter disolusi suatu obat. Salah satu bahan pembawa yang dapat digunakan adalah *microcrystalline cellulose* atau Avicel PH (Khatry dkk., 2013). Teknik dispersi padat dapat dibuat dengan metode penguapan pelarut. Jenis pelarut yang dapat digunakan adalah pelarut organik dengan volume yang cukup untuk melarutkan keseluruhan obat (Jain dkk., 2012).

Teknik dispersi padat permukaan terbukti mampu meningkatkan profil disolusi dari beberapa obat diantaranya dispersi padat permukaan glibenklamid dengan Avicel PH 102 rasio 1:19 menunjukkan peningkatan DE_{60} dari 14,58% menjadi 55,12% dengan metode *solvent evaporation* yang menggunakan kloroform sebagai pelarutnya (ElBary dkk., 2011). Peningkatan juga terjadi pada DE_{60} olmesartan dari 15,69% menjadi 66,60% setelah dilakukan teknik dispersi padat permukaan metode *solvent evaporation* dengan menggunakan Avicel PH 102 sebagai bahan pembawa pada rasio 1:9 (Sayed dkk., 2014). Dispersi padat permukaan valsartan dengan pembawa Avicel PH 102 rasio 1:9 mengalami peningkatan disolusi yaitu dari 40,49% menjadi 82,72% dengan metode *solvent evaporation* (Khatry dkk., 2012).

B. Perumusan 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 Avicel PH 102?
2. Bagaimana karakteristik morfologi kristal asam fenofibrat dalam dispersi padat permukaan dengan Avicel PH 102?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk :

1. Mengetahui disolusi asam fenofibrat dalam sistem dispersi padat permukaan dengan Avicel PH 102.
2. Mengetahui morfologi kristal asam fenofibrat dalam dispersi padat permukaan dengan Avicel PH 102.

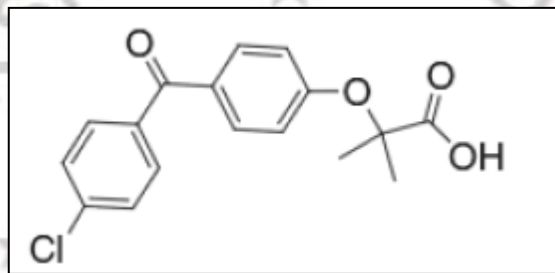
D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat yaitu : dapat memperlihatkan seberapa besar peningkatan disolusi asam fenofibrat melalui teknik dispersi padat permukaan dengan Avicel PH 102 sehingga teknik ini dapat dipertimbangkan untuk meningkatkan bioavailabilitas asam fenofibrat dari sediaan padat yang digunakan secara per oral.

E. Tinjauan Pustaka

1. Asam fenofibrat

Asam fenofibrat memiliki nama kimia 2-(4-[4-chlorobenzoyl] phenoxy)-2-methylpropanoic acid. Asam fenofibrat merupakan zat aktif yang digunakan sebagai terapi pengobatan hiperkolesterolemia. Mekanisme kerja asam fenofibrat ada pada metabolisme lipid dengan cara mengaktifkan *peroxisome proliferator-activated receptor-alpha* (PPAR- α), penghambatan sintesis kolesterol dan trigliserida (Moutzouri dkk., 2010).



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

Trilipix (Abbott Laboratories) adalah bentuk garam asam fenofibrat dengan dua kekuatan yaitu 45mg dan 135mg yang telah disetujui penggunaannya oleh FDA, sedangkan kekuatan Fibracor (asam fenofibrat) adalah 105mg (Ling dkk., 2013).

Absorpsi asam fenofibrat yang diberikan pada area tertentu adalah di usus halus proksimal 88%, di usus halus distal 84% dan di kolon sebesar 78%. Secara keseluruhan, rata-rata absorpsi di saluran cerna adalah 81% (Zhu dkk., 2010). Asam fenofibrat memiliki kelarutan yang rendah di pH asam lambung namun

larut lebih baik di pH intestinal. Konsentrasi plasma puncak asam fenofibrat terjadi 4-5 jam setelah pemberian secara per oral. Waktu paruh yang dimiliki asam fenofibrat adalah 20 jam untuk dosis pemakaian dalam satu hari. Asam fenofibrat bukan merupakan penghambat sitokrom P450 dan tidak menimbulkan interaksi obat yang signifikan dengan obat lain (Alagona dkk., 2010)

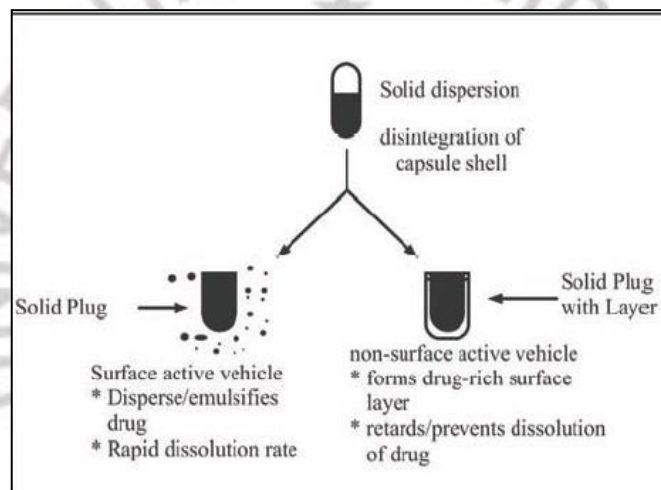
2. Dispersi padat permukaan

Teknik dispersi padat permukaan merupakan cara baru yang telah dikembangkan untuk meningkatkan laju disolusi obat dengan cara mendisposisikan obat dalam bentuk minuskular pada permukaan suatu adsorben. Bentuk minuskular tersebut artinya obat telah mengalami pengecilan ukuran molekul ketika didispersikan pada permukaan sebuah adsorben (Jain dkk., 2012).

Teknik dispersi padat permukaan menggunakan matriks bahan pembawa yang tidak larut air, namun secara alami bersifat hidrofilik, porous, dan mempunyai luas permukaan sangat besar. Teknik ini dapat meningkatkan disolusi dan ketersediaan hayati obat yang tidak larut dalam air karena disposisi partikel obat pada permukaan pembawa menggunakan pelarut yang mudah menguap. Disposisi ini akan mengecilkan ukuran partikel sehingga dapat meningkatkan kecepatan disolusi obat. Modifikasi permukaan dalam dispersi padat permukaan yang menggunakan pembawa hidrofilik dapat mengubah profil disolusi obat yang tidak larut air (Khatry dkk., 2013).

Bahan pembawa yang digunakan dalam sistem dispersi padat permukaan adalah bahan tambahan yang lazim digunakan pada pembuatan tablet seperti

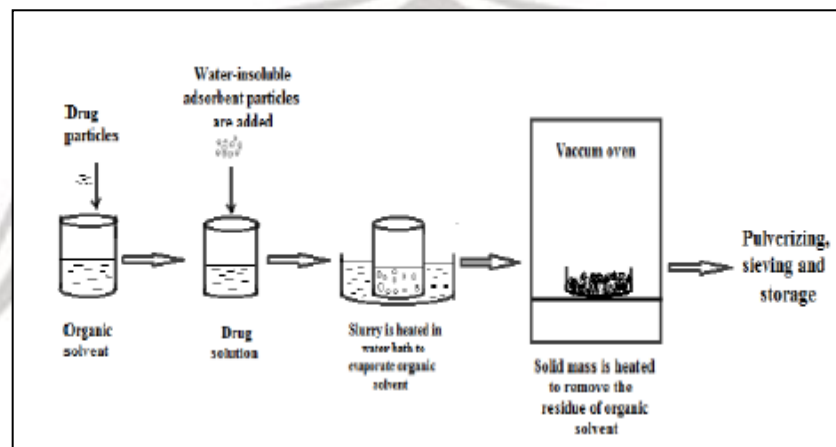
selulosa mikrokristal, silika dioksida, dan crospovidon. Pelepasan obat dari pembawa tergantung pada kemampuan pembawa mengembang di dalam air, ukuran partikel, porositas dan luas permukaan pembawa. Semakin besar luas permukaan pembawa semakin besar kemampuannya menyerap partikel obat sehingga pelepasannya lebih baik. Pemilihan pembawa dan metode pembuatan adalah faktor penting yang mempengaruhi hasil inkorporasi obat di dalam dispersi padat permukaan. Gambar 2 menunjukkan keunggulan pembawa dengan permukaan aktif dalam hal meningkatkan disolusi obat (Khatry dkk., 2013).



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

Pada proses pembuatan dispersi padat permukaan, serbuk halus obat dan adsorben yang tidak larut dalam air ditimbang dalam rasio tertentu. Obat dilarutkan pada pelarut organik dengan volume yang cukup untuk melarutkan keseluruhan obat, kemudian sejumlah adsorben dicampurkan ke dalam larutan obat tersebut. Bubur atau gel yang terbentuk kemudian diaduk menggunakan

magnetic stirrer dan kemudian diuapkan pada suhu yang sedikit lebih tinggi dari titik didih pelarut yang digunakan. Sampel dipanaskan di dalam oven untuk membantu proses pengeringan kemudian massa padat yang terbentuk ditumbuk dan diayak. Serbuk yang terbentuk dapat disimpan dalam desikator (Jain dkk., 2012).



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

Peningkatan disolusi suatu obat dapat dipengaruhi oleh terdeposisinya partikel obat yang berukuran lebih kecil pada permukaan bahan pembawa dengan luas permukaan yang besar ketika pelarut diuapkan pada saat pembuatan dispersi. Selain itu, perubahan bentuk obat yang menjadi lebih amorf selama pembuatan dispersi kemungkinan juga memiliki kontribusi dalam meningkatkan disolusi obat pada sistem dispersi padat.

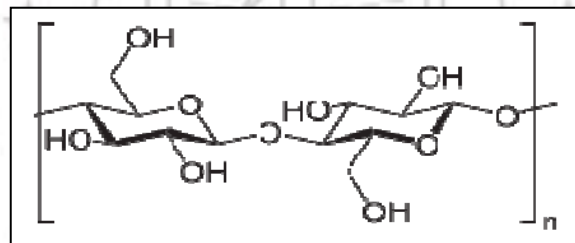
Pembuatan dispersi padat permukaan dapat dilakukan dengan mencampurkan bahan obat ke dalam suatu pembawa (*carrier*) ataupun superdesintegran. Beberapa penelitian yang telah dilakukan terkait tentang dispersi padat permukaan dapat dilihat pada tabel di bawah ini :

Tabel I. Penelitian dispersi padat permukaan (Jain dkk., 2012)

| Peneliti | Obat tidak larut air | Pelarut yang digunakan | Bahan pembawa yang digunakan |
|---------------------|--|---|---|
| Monkhouse dkk | Indometacin, aspirin, griseofulvin, reserpin, kloramfenikol, | Aseton, kloroform, diklorometana | Fumed silicone dioxide, silicic acid |
| Johansen dkk | Fenilbutazon Norethindrone Digoxin | Aseton Kloroform Kloroform-MeOH (1:1) | Laktosa, starch, silicon dioxide |
| Liao dkk | Prednison, prednisolon, hidrokortison | N,N-dimethylacetamide-PEG 400 (7:3 v/v) | Silika amorf berpori dan tanpa pori |
| Alsaidan dkk | Indometasin | Larutan alkohol | Kaolin dan avicel PH 101 |
| Dastmalehi dkk | Glibenklamid | Kloroform | Avicel PH 102 dan RC591 |
| Barzegar-Jalali dkk | Piroxicam | Diklorometan | Avicel PH 101 |
| Kakkar dkk | Chlordiazepoxide | Diklorometan | Granul starch-laktosa |
| Law dkk | Griseofulvin | Acetone | Primojel, mobile starch, dan nymcel |
| Chowdary dkk | Itraconazole | Dichloromethane | Laktosa, selulosa mikrokristal, primogel, kolidon CL, dan Ac-di-sol |
| Yen dkk | Nifedipin | Chloromethane | Laktosa, explotab (SSG), Ac-di-sol (CCS), atau kolidon CL (Crosspovidone) |
| Williams dkk | Ibuprofen | Etanol | Selulosa mikrokristal dan cross-linked PVP |
| Chaulang dkk | Furosemid | Air-etanol (rasio 1:1) | Sodium starch glycolate |

3. Avicel PH 102

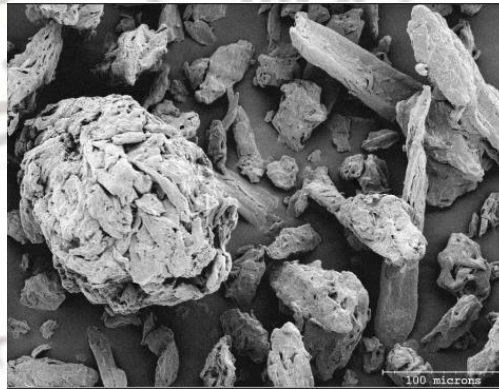
Avicel merupakan nama dagang dari selulosa mikrokristal. Avicel dibuat dari hidrolisis terkontrol α -selulosa dengan larutan asam mineral encer. Sebagai bahan farmasi Avicel digunakan untuk bahan pengisi tablet yang dibuat secara granulasi maupun cetak langsung, bahan penghancur tablet, bahan pengisi, adsorben dan bahan anti lekat. Avicel diketahui mempunyai sifat alir dan kompresibilitas yang sangat baik. Selain itu, Avicel memiliki tingkat porositas tinggi dan bersifat hidrofilik sehingga mempromosikan pembengkakan dan kehancuran suatu tablet dengan cara berkontribusi dalam penetrasi air ke dalam tablet kemudian terjadi perusakan ikatan hidrogen (Thoorens dkk., 2014).



Gambar 4. Struktur Kimia Avicel (Khatry dkk., 2013)

Ada beberapa macam jenis Avicel, salah satunya adalah Avicel PH 102. Avicel PH 102 (*microcrystallin cellulose*) sering digunakan sebagai bahan pengisi. Avicel PH 102 merupakan selulosa yang terdepolimerasi parsial berwarna putih, tidak berasa, tidak berbau, serbuk kristal yang terdiri atas partikel porous, tidak larut dalam asam encer dan sebagian pelarut organik (Khatry dkk., 2013).

Avicel PH 102 merupakan produk aglomerasi dengan distribusi ukuran partikel yang besar dan menunjukkan sifat alir serta kompaktilitas yang baik. Ukuran partikel yang dimiliki Avicel PH 102 adalah sekitar 50-100 μm . Ikatan yang terjadi antar partikelnya adalah ikatan hidrogen, ikatan ini sangat berperan terhadap kekerasan dan kohesifitasnya. Pada tekanan kompresi partikelnya mengalami deformasi plastis, sehingga dapat menaikkan kompaktilitas (Thoorens, dkk., 2014).

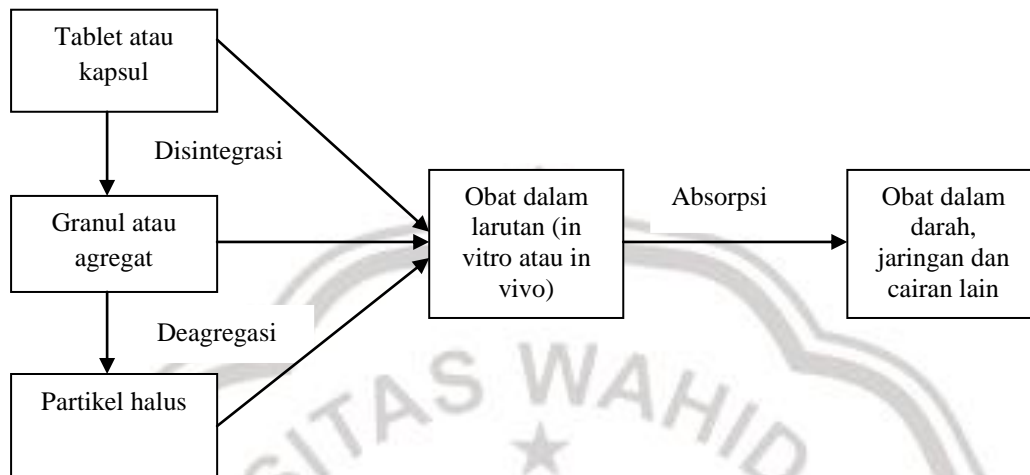


Gambar 5. Partikel Avicel PH 102 (Reier, 2000)

4. Disolusi

Pada tahun 1962, diketahui bahwa untuk menghasilkan kerja fisiologis, obat harus terlarut. Ketika suatu tablet atau sediaan dimasukkan ke dalam gelas piala berisi air atau ke dalam saluran cerna, obat tersebut mulai bergerak dari padatan utuh ke dalam larutan. Kecuali tablet tersebut merupakan bahan polimerik yang bergandengan, matriks padat juga berdisintegrasi menjadi granul-granul. Granul-granul yang dihasilkan selanjutnya berdeagregasi menjadi partikel-partikel halus. Disintegrasi, deagregasi, dan disolusi dapat terjadi bersamaan dengan

pelepasan obat dari bentuk penghantarannya (Sinko, 2002). Tahap-tahap ini diilustrasikan agar lebih jelas seperti yang digambarkan berikut:



Gambar 6. Tahapan disintegrasi, deagregasi dan disolusi ketika obat meninggalkan matriks granul atau tablet (Sinko, 2002)

Pelarutan merupakan proses suatu bahan kimia atau obat menjadi terlarut dalam suatu pelarut. Dalam sistem biologi pelarutan obat dalam media “*aqueous*” merupakan suatu bagian penting sebelum kondisi sistemik. Laju pelarutan obat dengan kelarutan dalam air sangat kecil dari bentuk sediaan padat yang utuh atau terdisintegrasi dalam saluran cerna sering mengendalikan laju absorpsi sistemik obat (Shargel dan Yu, 2005).

Noyes dan Whitney dan peneliti lain mempelajari laju pelarutan obat-obat bentuk padat. Menurut pengamatan mereka, langkah pelarutan meliputi proses pelarutan obat pada permukaan partikel padat, yang membentuk larutan jenuh di sekeliling partikel. Obat yang terlarut dalam larutan jenuh dikenal sebagai “*stagnant layer*”, berdifusi ke pelarut dari daerah konsentrasi obat yang tinggi ke daerah konsentrasi obat yang rendah (Shargel dan Yu, 2005).

Disolusi merupakan tahapan yang membatasi atau tahap yang mengontrol laju bioabsorpsi obat-obat yang mempunyai kelarutan rendah, karena tahapan ini seringkali merupakan tahapan yang paling lambat dari berbagai tahapan yang ada dalam pelepasan obat dari bentuk sediaannya dan perjalanannya ke dalam sirkulasi sistemik (Martin dkk., 1993).

Disolusi obat dari bentuk sediaan padat merupakan parameter penting yang menggambarkan kualitas produk dan keseragaman pada tahapan formulasi. Pada pemberian secara per oral, obat akan berada di dalam gastrointestinal dengan berbagai kondisi yang berbeda, sehingga uji disolusi dilakukan menyesuaikan dengan kondisi tersebut. Medium asam dengan pH 1,2 menggambarkan kondisi lambung, berikutnya medium dengan pH 4,5 dan pH 6,8 yang menggambarkan kondisi di dalam usus (Martin dkk., 1993).

Tabel II. Komposisi Medium Disolusi untuk Uji Disolusi in vitro

| Medium | Komposisi | Jumlah |
|--|--|--|
| Cairan lambung simulasi pH 1,2 (SGFsp), USP 26 | NaCl HCl pekat Air terdeion sampai | 2,0 g 7,0 ml 1,0 liter ditambahkan 3,2 g pepsin untuk SGF |
| Cairan usus simulasi pH 6,8 (SIFsp), USP 26 | KH ₂ PO ₄ NaOH Air terdeion sampai | 68,05 g 8,96 g 10,0 liter ditambahkan X g pankreatin untuk SIF |

Setelah bentuk sediaan padat seperti tablet diberikan melalui mulut pasien, sediaan itu mula-mula harus berdisintegrasi menjadi pecahan partikel besar yang dikenal sebagai agregat. Selanjutnya, terjadi deagregasi dan membebaskan partikel-partikel individual. Partikel-partikel tersebut kemudian melarut dan

melepaskan zat aktif ke dalam larutan. Disolusi merupakan proses bergantung waktu (atau kinetik) yang menggambarkan tahap akhir pelepasan obat yang pada akhirnya dibutuhkan sebelum obat dapat diabsorpsi atau memberikan efek farmakologis. Kecepatan dan absorpsi obat dengan bentuk sediaan pelepasan segera ditentukan oleh kecepatan pelepasan dan disolusi obat dibandingkan kecepatan transit melewati usus dan profil permeabilitas usus halus terhadap obat. Jika disolusi obat lebih lambat dibandingkan absorpsi obat, obat yang diabsorpsi lebih sedikit terutama jika obat diabsorpsi secara khusus di lokasi tertentu pada saluran cerna. Absorpsi obat yang lebih lambat karena disolusi yang lebih lambat juga dapat menghasilkan kadar obat puncak dalam darah yang lebih rendah (Sinko, 2002).

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 melepas obatnya untuk absorpsi sistemik bergantung pada laju disintegrasi dari bentuk sediaan deagregasi dari granul-granul tersebut. Disolusi mampu mengontrol laju bioabsorpsi obat-obat dari berbagai tahapan yang ada dalam sirkulasi sistemik (Martin dkk., 1993).

Dikenal beberapa macam metode disolusi, dan metode yang paling umum digunakan adalah :

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).

b. Metode “*Paddle*”

Metode ini terdiri atas satu dayung dengan pelapis khusus yang berfungsi memperkecil turbulensi yang disebabkan oleh pengadukan. Dayung diikat secara vertikal ke suatu motor yang berputar dengan suatu kecepatan yang terkendali. Tablet atau kapsul diletakan di dalam labu pelarut yang beralas bulat yang juga berfungsi untuk memperkecil turbulensi dari media pelarut. Metode “*paddle*” sangat peka terhadap kemiringan dayung. Pada produk obat, kesejajaran dayung yang tidak tepat secara drastis dapat mempengaruhi hasil pelarutan (Shargel dan Yu, 2005).

Metode disolusi keranjang dan dayung USP merupakan metode pilihan untuk uji disolusi bentuk sediaan oral padat pelepasan segera. Penggunaan metode disolusi lain hanya boleh dipertimbangkan jika metode I dan II USP diketahui tidak memuaskan. Medium disolusi yang umum digunakan ialah (a) air, (b) HCl 0,1N, (c) larutan dapar, (d) air atau dapar dengan surfaktan, dan (e) larutan dalam air dengan sedikit kandungan alkohol. Untuk uji disolusi, temperatur medium biasanya dipertahankan pada temperatur tubuh (37°C). 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, 2002).

Data uji pelarutan dapat diungkapkan antara lain dengan cara (Khan, 1975):

a. Metode klasik

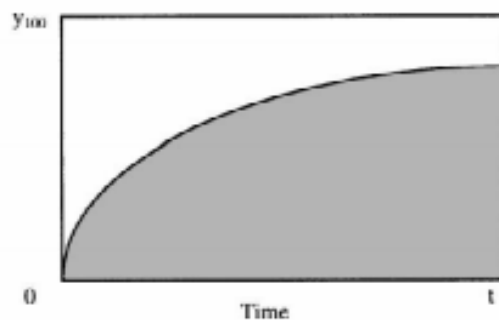
Dalam metode ini kecepatan pelarutan sediaan dinyatakan dengan jumlah zat aktif terlarut dalam waktu tertentu, misalnya dinyatakan dengan C_{60} artinya jumlah zat aktif telah larut dalam waktu 60 menit.

b. Waktu yang diperlukan mencapai persentase tertentu kelarutan obat.

Misalnya : $T_{20\%}$, $T_{50\%}$ adalah untuk melarutkan 20% atau 50% obat dalam cairan pelarut.

c. Metode *Dissolution Efficiency*

Didefinisikan sebagai perbandingan luas daerah di bawah kurva disolusi pada waktu tertentu dengan luas daerah empat persegi panjang yang menggambarkan 100 % zat aktif terlarut pada waktu yang sama.



Gambar 7. Grafik hubungan % zat terlarut dengan waktu saat disolusi denganyadalah persentase obat terlarut dan t adalah waktu (Khan, 1975)

Luas bidang terarsir menyatakan jumlah obat yang terlarut pada waktu tertentu.

Rumus yang digunakan untuk perhitungan *dissolution efficiency* dinyatakan sebagai berikut :

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

Dengan metode *dissolution efficiency*, seluruh proses disolusi pada waktu tertentu dapat digambarkan (Khan, 1975).

5. SEM (*Scanning Electron Microscopy*)

SEM dapat digunakan untuk memberikan informasi tentang permukaan topografi, struktur kristal, komposisi kimia dan perilaku listrik suatu spesimen serbuk. Cara kerja SEM, dimulai dengan suatu sinar elektron dipancarkan dari suatu tembakan elektron dengan energi sebesar 2-40 keV yang dilengkapi dengan katoda filamen tungsten. Tungsten biasanya digunakan pada *electron gun* karena memiliki titik lebur tertinggi dan tekanan uap terendah seluruh logam, sehingga memungkinkan dipanaskan untuk emisi elektron (Parry, 2000).

Sinar elektron difokuskan oleh satu atau dua lensa kondensor ke titik yang diameternya sekitar 0,4 nm sampai 5 nm. Sinar kemudian melewati sepasang gulungan pemindai atau sepasang pelat deflektor di kolom elektron, biasanya terdapat di lensa akhir, yang membelokkan sinar di sumbu x dan y sehingga dapat dipindai dalam mode raster di area persegi permukaan spesimen. Ketika sinar elektron primer berinteraksi dengan spesimen, elektron kehilangan energi karena berhamburan secara acak yang berulang dan penyerapan dari spesimen atau

disebut volume interaksi, yang membentang dari kurang dari 100 nm sampai sekitar 5 μM ke permukaan (Parry, 2000).

Ukuran volume interaksi tergantung pada energi elektron untuk mendarat, nomor atom dan kepadatan dari spesimen tersebut. Pertukaran energi antara sinar elektron dan spesimen dapat diketahui di refleksi energi tinggi elektron pada hamburan elastis (*elastic scattering*), emisi elektron sekunder pada hamburan inelastik (*inelastic scattering*), dan emisi radiasi elektromagnetik, yang masing-masing dapat dideteksi oleh detektor khusus (Parry, 2000).

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).

Hukum Lambert-Beer menyatakan bahwa intensitas yang diteruskan oleh larutan zat penyerap berbanding lurus dengan konsentrasi larutan. 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 dan Rohman, 2007).

Pemilihan panjang gelombang yang digunakan untuk analisis kualitatif adalah panjang gelombang yang mempunyai absorbansi maksimal. Dalam pemilihan panjang gelombang maksimal dilakukan dengan cara membuat kurva baku hubungan antara absorbansi dengan panjang gelombang dari suatu larutan baku pada konsentrasi tertentu (Gandjar dan Rohman, 2007).

Ada beberapa alasan mengapa harus menggunakan panjang gelombang maksimal, yaitu:

- a. Pada panjang gelombang maksimal, kepekaannya juga maksimal karena pada panjang gelombang maksimal tersebut, perubahan absorbansi untuk setiap satuan konsentrasi adalah yang paling besar
- b. Di sekitar panjang gelombang maksimal, bentuk kurva absorbansi datar dan pada kondisi tersebut hukum Lambert-Beer akan terpenuhi
- c. Jika dilakukan pengukuran ulang maka kesalahan yang disebabkan oleh pemasangan ulang panjang gelombang akan kecil sekali, ketika digunakan panjang gelombang maksimal.

Terkadang dijumpai keadaan pemakaian panjang gelombang maksimal yang kurang baik. Hal ini dikarenakan, selain zat yang dianalisis juga terdapat zat lain yang mempunyai absorbansi pada panjang gelombang tersebut. Ada beberapa variabel yang mempengaruhi absorbansi yaitu: jenis pelarut, pH larutan, suhu, konsentrasi tinggi dan zat-zat pengganggu (Gandjar dan Rohman, 2007).

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. Absorben 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 dan Rohman 2007).

F. Landasan Teori

Asam fenofibrat merupakan obat yang digunakan sebagai terapi hiperkolesterolemia (Alagona, 2010) yang sukar larut dalam air (Ling dkk., 2013). Teknik dispersi padat permukaan mampu meningkatkan disolusi dan ketersediaan hayati obat yang tidak larut dalam air karena obat terdeposit pada permukaan pembawa yang tidak larut air namun bersifat hidrofilik dengan porositas yang tinggi (Khatry dkk., 2013). Avicel PH 102 memiliki porositas tinggi dan sifat hidrofilik (Thoorens dkk., 2014) sehingga dapat digunakan sebagai bahan pembawa dalam teknik dispersi padat permukaan.

Beberapa penelitian peningkatan disolusi melalui teknik dispersi padat permukaan dengan bahan pembawa Avicel PH 102 antara lain glibenklamid dengan metode penguapan pelarut kloroform disolusinya meningkat dari 14,58% menjadi 55,12% dengan rasio 1:19 (ElBary dkk., 2011). Penelitian yang dilakukan Sayed dkk (2014) menunjukkan peningkatan profil disolusi olmesartan dari 15,69% menjadi 66,6% pada rasio 1:9 serta penelitian Khatry dkk (2012)

menunjukkan peningkatan disolusi valsartan dari 40,49% menjadi 82,72% pada rasio 1:9 dengan menggunakan metode penguapan pelarut.

G. Hipotesis

Berdasarkan landasan teori , hipotesis yang akan diajukan dalam penelitian ini adalah sistem dispersi padat permukaan asam fenofibrat dengan Avicel PH 102 dapat meningkatkan laju disolusi asam fenofibrat dan mempengaruhi karakteristik kristal asam fenofibrat.

