

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Asam fenofibrat digunakan sebagai obat dislipidemia melalui mekanisme meningkatkan HDL-C serta menurunkan produksi apo CIII dan trigliserida dari plasma (Schima, 2011). Asam fenofibrat merupakan metabolit aktif dari fenofibrat yang termasuk dalam *Biopharmaceutical Classification System (BCS)* II yaitu kelarutan rendah dan mempunyai permeabilitas tinggi. Asam fenofibrat memiliki bioavailabilitas yang lebih baik dibandingkan fenofibrat di beberapa saluran gastrointestinal (Zhu dkk., 2010). Peningkatan disolusi asam fenofibrat perlu dilakukan untuk meningkatkan ketersediaan hayatinya.

Berbagai pendekatan dapat dilakukan untuk meningkatkan disolusi suatu obat sehingga dapat meningkatkan ketersediaan hayati. Secara umum pendekatan tersebut antara lain dengan mengecilkan ukuran partikel, melarutkan senyawa menjadi bentuk tak terionkan, pembentukan garam, menurunkan kristalinitas dan kompleksasi (Stelle, 2009).

Pembentukan dispersi padat permukaan dapat meningkatkan laju disolusi karena disposisi partikel obat pada permukaan pembawa menggunakan pelarut yang mudah menguap. Bahan aktif akan mengkristal dengan ukuran partikel lebih kecil di permukaan pembawa. Valsartan (Khatry dkk., 2012) dan olmesartan (Sayed dkk., 2014) dapat ditingkatkan laju disolusinya dengan bahan pembawa *sodium starch glycolate* melalui sistem dispersi padat permukaan menggunakan

metode penguapan pelarut. Selain itu peningkatan laju disolusi celecoxib juga dapat dilakukan melalui sistem dispersi padat permukaan menggunakan metode *co-grinding* dengan bahan pembawa *sodium starch glycolate* (Nagarsenker dan Dixit, 2007).

Berdasarkan latar belakang masalah tersebut maka penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pembentukan dispersi padat permukaan dengan *sodium starch glycolate* terhadap peningkatan disolusi dan karakteristik kristal asam fenofibrat.

B. Perumusan Masalah

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

1. Bagaimanakah pengaruh sistem dispersi padat permukaan dengan *sodium starch glycolate* terhadap peningkatan disolusi asam fenofibrat?
2. Bagaimanakah karakteristik kristal asam fenofibrat dalam dispersi padat permukaan dengan *sodium starch glycolate*?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk :

1. Mengetahui pengaruh sistem dispersi padat permukaan dengan *sodium starch glycolate* terhadap peningkatan disolusi asam fenofibrat.
2. Mengetahui karakteristik kristal asam fenofibrat dalam dispersi padat permukaan dengan *sodium starch glycolate*.

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat yaitu dapat menjadi bukti ilmiah terhadap peningkatan disolusi asam fenofibrat dari sistem dispersi padat permukaan dengan *sodium starch glycolate*.

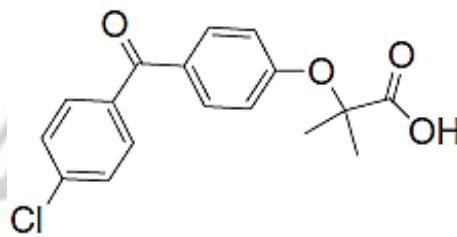
E. Tinjauan Pustaka

1. Asam fenofibrat

Asam fenofibrat digunakan untuk terapi dislipidemia. Bentuk sediaan secara komersial dari asam fenofibrat adalah garam kolin (Trilipix®) suatu senyawa hidrofilik (Ling dkk., 2013). Asam fenofibrat termasuk dalam *Biopharmaceutical Classification System (BCS)* II yaitu kelarutan dalam air rendah dan mempunyai permeabilitas tinggi. Asam fenofibrat merupakan metabolit aktif hasil hidrolisis fenofibrat oleh esterase. Asam fenofibrat ini kemudian terkonjugasi dengan asam glukoronat dan diekskresikan melalui urin (Zhu dkk., 2010).

Asam fenofibrat mengaktivasi reseptor PPAR (*peroxisome proliferator activated receptor*) α agonis. PPAR α merupakan transkripsi atom ditemukan dalam jaringan dengan tingkat katabolisme asam lemak yang tinggi, membantu mengatur gen yang terlibat dalam asam lemak dan metabolisme trigliserida. Secara khusus dapat mengendalikan penyerapan asam lemak, esterifikasi dan mempromosikan degradasi beta-oksidatif dari asam lemak. Mekanisme aksi asam fenofibrat sebagai terapi dislipidemia yaitu merangsang peningkatan produksi lipase lipoprotein dan mengurangi apo C-III yang merupakan inhibitor dari lipoprotein lipase sehingga meningkatkan penyerapan asam lemak dan

menurunkan produksi asam lemak. Trigliserida yang menurun maka jumlah partikel LDL secara efektif menurun dan ukuran partikel LDL meningkat. Selain itu, dapat meningkatkan kadar HDL-C dengan merangsang produksi apo A-I dan A-II (Schima, 2011). Struktur kimia dari asam fenofibrat dapat dilihat pada gambar 1 di bawah ini.



Gambar 1. Struktur kimia asam fenofibrat (Alagona, 2010).

Asam fenofibrat mempunyai rumus molekul $C_{17}H_{15}ClO_4$, berbentuk serbuk berwarna putih kristal yang hampir putih. Asam fenofibrat tidak larut dalam air, namun larut dalam metanol p.a dan kloroform (Anonim, 2005). Asam fenofibrat memiliki kelarutan yang rendah pada pH lambung tetapi sangat baik pada pH usus, kadar puncak di dalam plasma sekitar 4-5 jam setelah pemberian oral dan waktu paruh eliminasi selama 20 jam (Alagona, 2010). Perbedaan sifat fisikokimia fenofibrat dan asam fenofibrat dapat dilihat pada tabel I di bawah ini.

Tabel I. Perbedaan sifat fisikokimia fenofibrat dan asam fenofibrat (Anonim, 2005)

No	Sifat Fisika Kimia	Fenofibrat	Asam Fenofibrat
1	Bobot Molekul	360,834 g/mol	318,753 g/mol
2	Titik Lebur	80,5 °C	179-182 °C
3	Kelarutan dalam Air	0,25 mg/L (25 °C)	9,11 mg/L (25 °C)
4	Koefisien partisi	Log P = 5,2	Log P = 3,9

Absorpsi asam fenofibrat dan fenofibrat di saluran gastrointestinal yang diberikan minimal 4 jam setelah makan menunjukkan kedua fibrat dapat

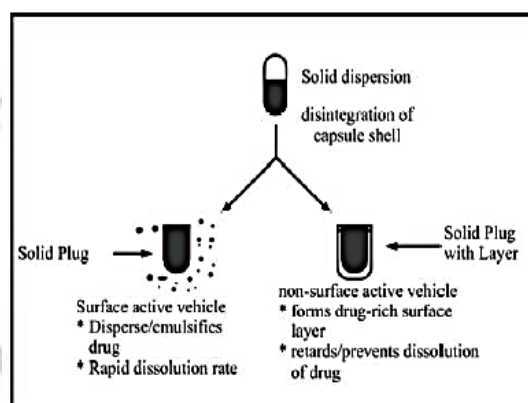
ditoleransi dengan baik. Namun absorpsi asam fenofibrat dan fenofibrat berbeda dari lambung yaitu 81% & 69%, dari usus dua belas jari 88% & 73%, dari usus halus 84% & 66% dan dari colon 78% & 22%. Hasil ini menunjukkan bahwa asam fenofibrat memiliki bioavailabilitas yang lebih baik dibandingkan fenofibrat di beberapa saluran gastrointestinal (Zhu dkk., 2010).

Formulasi asam fenofibrat dosis rendah oral tunggal 105 mg bioekivalen dengan fenofibrat dosis oral tunggal 145 mg (Godfrey dkk., 2011). Asam fenofibrat mampu meningkatkan kadar HDL-C dan menurunkan trigliserida baik monoterapi atau dalam kombinasi dengan terapi statin dosis rendah dan sedang. Asam fenofibrat kombinasi dengan statin terbukti menghasilkan peningkatan HDL-C sebesar 18% dan trigliserida berkurang sekitar 42-43% lebih besar dibandingkan asam fenofibrat monoterapi hanya mampu meningkatkan HDL-C sebesar 16,3% dan trigliserida berkurang sekitar 31%. Terapi kombinasi mengakibatkan penurunan VLDL secara signifikan dan memperbaiki non-HDL, apoB jika dibandingkan dengan asam fenofibrat atau statin monoterapi (Schima, 2011).

2. Dispersi padat permukaan

Dispersi padat permukaan merupakan suatu pengembangan teknik baru dari dispersi padat. Dispersi padat permukaan (*surface solid dispersion*) adalah suatu teknik mendispersikan satu atau lebih bahan aktif ke dalam permukaan bahan pembawa yang tidak larut dalam air. Dispersi padat permukaan digunakan untuk meningkatkan kelarutan, disolusi dan bioavailabilitas obat yang tidak larut dalam air (Khatry dkk., 2013). Disposisi obat dalam bentuk minuscular molekul obat

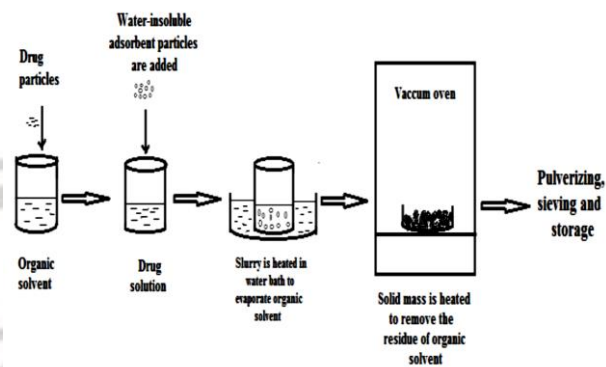
mengalami proses mikronisasi atau pengecilan ukuran partikel yang tersebar pada permukaan dari bahan pembawa. Teknik disposisi obat pada bahan pembawa menggunakan pelarut yang mudah menguap. Bertambahnya luas permukaan maka dapat memperkecil ukuran partikel sehingga meningkatkan disolusi obat tersebut. Selain dengan penurunan ukuran partikel, perubahan bentuk obat menjadi amorf juga dapat meningkatkan disolusi obat, karena bentuk amorf merupakan material yang dalam keadaan padat paling energik dari senyawa murni yang dapat meningkatkan disolusi secara cepat. Mekanisme pelepasan obat selama disolusi yaitu bahan pembawa tidak larut hanya obat yang diserap ke dalam larutan (Jain dkk., 2012). Perbandingan disolusi obat berupa padatan dari pembawa dengan dan tanpa permukaan aktif dapat dilihat pada gambar 2 di bawah ini.



Gambar 2. 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 metode peleburan dan penguapan pelarut. Metode peleburan yaitu bahan pembawa dipanaskan pada suhu rendah di atas titik leleh dan obat dimasukkan ke dalam matriks. Campuran didinginkan perlahan-lahan pada suhu kamar dengan pengadukan konstan untuk memastikan obat terdispersi dalam matriks secara

homogen. Metode penguapan pelarut yaitu obat dan bahan pembawa dilarutkan dengan pengadukan terus menerus dalam pelarut organik di kelaurutan jenuh. Pelarut diuapkan kemudian massa padat diayak dan dikeringkan (Khatry dkk., 2013). Skema metode persiapan pembuatan dispersi padat permukaan dapat dilihat pada gambar 3 di bawah ini.



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

Modifikasi permukaan dalam dispersi padat permukaan menggunakan bahan pembawa hidrofilik dapat mengubah profil disolusi obat yang tidak larut air. Pelepasan obat dari bahan pembawa tergantung pada sifat hidrofilik, ukuran partikel, porositas dan luas permukaan dari bahan pembawa. Semakin besar luas permukaan pembawa yang diabsorpsi obat maka semakin baik tingkat disolusinya. Pemilihan pembawa dan metode pembuatan merupakan faktor penting yang mempengaruhi sifat-sifat obat yang ada di dalam sistem dispersi padat permukaan (Khatry dkk., 2013).

Keuntungan teknik dispersi padat permukaan antara lain yaitu mudah beradaptasi antara obat *thermolabile* dan pembawa. Polimer dengan titik lebur tinggi dapat dipilih menjadi bahan pembawa untuk formulasi suatu obat. Teknik

ini dapat menghindari metode difusi terkait dengan pelelehan. Pelarut umum dapat digunakan untuk obat hidrofobik dan pembawa hidrofilik (Jain dkk., 2012).

Valsartan dapat ditingkatkan disolusinya menggunakan teknik dispersi padat permukaan metode penguapan pelarut dengan berbagai bahan pembawa seperti *sodium starch glycolate*, *crospovidone*, Avicel PH 101, *pre-gelatinized starch*, Avicel PH 102 dan Aerosil 200 dalam berbagai perbandingan. Dispersi padat permukaan dengan bahan pembawa *sodium starch glycolate* perbandingan 1:9 menunjukkan peningkatan disolusi tertinggi dalam 30 menit dibandingkan obat murni dan campuran fisik (Khatry dkk., 2012).

Celecoxib dapat ditingkatkan disolusinya menggunakan teknik dispersi padat permukaan metode *co-grinding* dalam berbagai bahan pembawa seperti *croscarmellose sodium*, *crospovidone*, *sodium starch glycolate*. Disolusi tertinggi diperoleh dispersi padat permukaan dengan bahan pembawa *sodium starch glycolate* perbandingan 4:1 (Nagarsenker dan Dixit, 2007).

Olmesartan dibuat dispersi padat permukaan dengan metode penguapan pelarut dalam berbagai bahan pembawa seperti Avicel PH 102, Aerosil 200, *silicified microcrystalline cellulose*, Lycatab, Starlac, *sodium starch glycolate* dan Kyron T-314. Dispersi padat permukaan dengan bahan pembawa *sodium starch glycolate* (1:9) dan Kyron T-314 (1:5) menghasilkan peningkatan disolusi tertinggi dibandingkan obat murni dan campuran fisik (Sayed dkk., 2014).

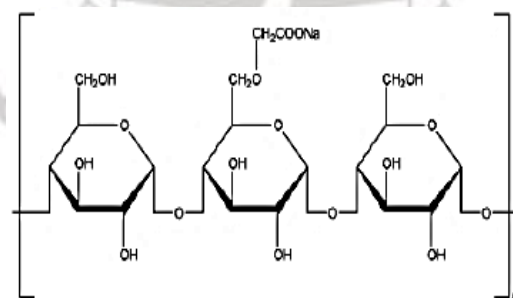
3. *Sodium Starch Glycolate*

Nama kimia *sodium starch glycolate* adalah *sodium carboxymethyl starch* yang sering disebut Primojel®. *Sodium starch glycolate* merupakan serbuk putih, tidak berbau, tidak berasa dan serbuk bebas mengalir. Eksiipien ini terdiri dari granul berbentuk oval atau sferis berdiameter sekitar 30-100 mm dan beberapa granul yang kurang sferis yang ukuran diameternya berkisar antara 10-35 mm dengan bobot molekul 5×10^5 - 1×10^6 g/mol (Rowe dkk., 2009).

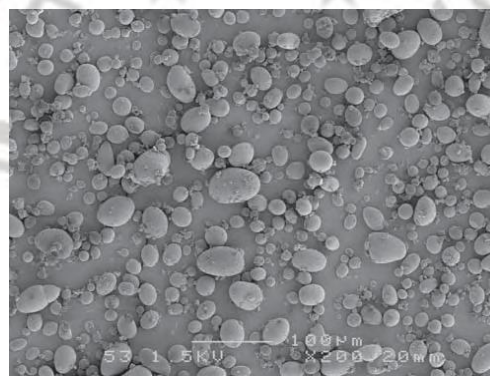
Sodium starch glycolate (Primojel®) mempunyai sifat yang khas yaitu memiliki *density bulk* $0,81 \text{ g/cm}^3$, *density tapped* $0,98 \text{ g/cm}^3$ dan *density true* $1,56 \text{ g/cm}^3$. Mempunyai titik lebur sekitar $200 \text{ }^\circ\text{C}$, praktis tidak larut dalam metilen klorida dengan rata-rata ukuran partikel sekitar 38 mm sampai 42 mm dan luas permukaan sebesar $0,185 \text{ m}^2/\text{g}$ (Rowe dkk., 2009).

Sodium starch glycolate secara luas digunakan sebagai disintegran pada formulasi kapsul dan tablet, terutama digunakan dalam tablet baik proses kempa langsung ataupun granulasi basah. Konsentrasi yang biasa digunakan dalam formulasi adalah antara 2% - 8%, dengan konsentrasi optimum sekitar 4%. Disintegrasi tablet terjadi melalui proses cepat penarikan air oleh gaya kapiler, diikuti dengan proses pengembangan. *Sodium starch glycolate* dalam media air mampu mengembang hingga 300 kali membentuk suspensi yang kental. Efektifitas disintegrasi dari *sodium starch glycolate* tidak dipengaruhi oleh adanya eksiipien lain dari tablet yang bersifat hidrofob ataupun adanya tekanan pengempaan saat berlangsungnya proses pembuatan tablet. *Sodium starch glycolate* juga dapat digunakan sebagai *suspending vehicle* (Rowe dkk., 2009).

Sodium starch glycolate stabil dan harus disimpan dalam wadah tertutup dan kedap udara untuk melindungi eksipien dari kelembaban dan suhu yang dapat menyebabkan penggumpalan (*caking*). Sifat fisik *sodium starch glycolate* tetap tidak berubah dalam kurun waktu 3-5 tahun jika disimpan pada suhu dan kelembaban yang sesuai. *Sodium starch glycolate* secara luas aman digunakan dalam formulasi, umumnya dianggap sebagai bahan yang tidak toksik dan tidak mengiritasi. Namun, jika dikonsumsi dalam jumlah besar dapat membahayakan. *Sodium starch glycolate* hanya memiliki inkompatibilitas bila digunakan bersamaan dengan asam askorbat (Rowe dkk., 2009). Struktur kimia dan bentuk morfologi kristal *sodium starch glycolate* dapat dilihat pada gambar 4a dan 4b di bawah ini.



a



b

Gambar 4 (a). Struktur kimia dan (b). Bentuk morfologi kristal *sodium starch glycolate* (Rowe dkk., 2009).

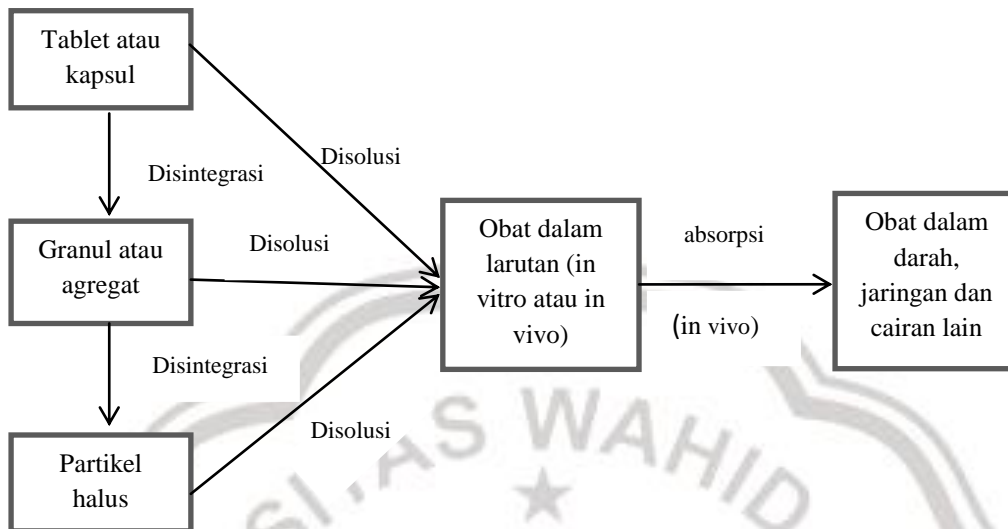
4. Disolusi

Disolusi adalah proses suatu zat solid memasuki pelarut untuk menghasilkan suatu larutan. Disolusi secara singkat didefinisikan sebagai proses suatu solid melarut. Bentuk sediaan farmasetik solid dan bentuk sediaan sistem terdispersi solid dalam cairan setelah dikonsumsi seseorang akan terlepas dari sediaan dan mengalami disolusi dalam media biologis, diikuti dengan absorpsi zat aktif ke dalam sirkulasi sistemik dan akhirnya menunjukkan respons klinis. Disolusi merupakan jumlah zat aktif yang larut per satuan waktu di bawah kondisi yang dibakukan dari antarmuka cairan atau solid, suhu, dan komposisi pelarut (Siregar, 2010).

Peranan uji disolusi dalam dunia industri farmasi digunakan untuk pengembangan produk baru, pengawasan mutu dan untuk membantu menentukan kesetaraan hayati. Oleh sebab itu, muncul pengembangan 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 dikatakan biorelevan. Faktor-faktor tersebut antar lain komposisi, hidrodinamika, pola aliran cairan, dan volume isi cairan cerna (Sinko, 2011).

Laju disolusi sediaan dalam bentuk tablet atau sediaan obat lain masuk ke dalam saluran gastrointestinal. Sediaan tablet yang tidak dilapisi polimer akan mengalami disintegrasi menjadi granul-granul. Granul selanjutnya berdeagregasi menjadi partikel-partikel halus. Disintegrasi, berdeagregasi dan disolusi dapat terjadi bersamaan dengan pelepasan obat dari bentuk penghantarannya (Sinko,

2011). Tahapan disintegrasi, deagregasi, dan disolusi ketika obat meninggalkan matriks granul atau tablet dapat dilihat pada gambar 5 di bawah ini.



Gambar 5. Tahapan disintegrasi, deagregasi, dan disolusi ketika obat meninggalkan matriks granul atau tablet (Sinko, 2011).

Keefektifan suatu tablet dalam melepas kandungan obatnya untuk absorpsi sistemik sedikit banyak bergantung pada kecepatan disintegrasi bentuk sediaan dan deagregasi granul. Namun biasanya yang lebih berpengaruh adalah kecepatan disolusi sediaan padat tersebut. Disolusi sering kali merupakan tahap penentu atau pengendali kecepatan ada absorpsi obat berkelarutan rendah karena disolusi kerap kali menjadi tahap paling lambat di antara berbagai tahap yang terlibat dalam pelepasan obat dari bentuk sediaan dan pergerakan ke dalam sirkulasi sistemik (Sinko, 2011).

Bentuk sediaan pelepasan segera, kecepatan pelepasan dan disolusi obat dibandingkan kecepatan transit melewati usus dan profil permeabilitas 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 pada saluran cerna. Absorpsi yang lebih lambat karena disolusi yang lebih lambat juga dapat menghasilkan kadar obat puncak dalam darah yang lebih rendah (Sinko, 2011).

Metode uji disolusi digunakan untuk menetapkan laju disolusi suatu zat aktif dari sediaannya. Metode yang paling umum digunakan untuk mengevaluasi disolusi adalah metode basket (metode 1) dan metode dayung (metode 2) karena menggunakan medium disolusi bervolume tetap. Peralatan metode basket dan dayung sangat sederhana, tangguh dan mudah distandarisasi. Metode basket dan dayung merupakan metode pilihan untuk uji disolusi bentuk sediaan oral padat lepas cepat. (Sinko, 2011). Metode uji disolusi :

a. Metode basket

Metode basket terdiri atas keranjang silindrik yang ditahan oleh tangkai motor. Keranjang menahan cuplikan dan berputar dalam suatu labu bulat yang berisi media pelarutan. Keseluruhan labu tercelup dalam suatu bak, suhu media disolusi harus dipertahankan pada 37 ± 5 °C, kecepatan pengadukan 100 rpm. Metode ini mempunyai beberapa keterbatasan yaitu kecenderungan zat bergerak menyumbat kasa basket, sangat peka terhadap gas yang terlarut dalam media disolusi, ketika partikel mengapung dalam media meninggalkan basket kecepatan aliran menjadi kurang. Metode basket disebut juga metode Alat 1 (Siregar, 2010).

b. Metode dayung

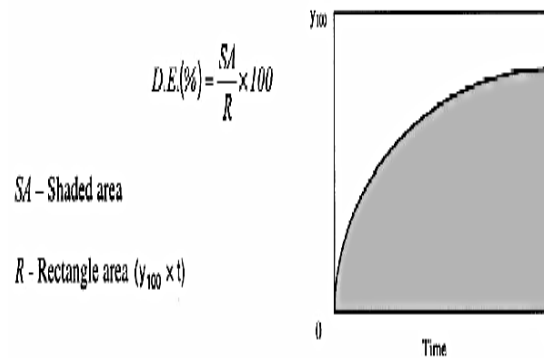
Metode ini pada dasarnya terdiri atas batang dan daun pengaduk yang merupakan dayung berputar dengan dimensi tertentu sesuai dengan

radius bagian dalam labu dengan dasar bundar. Metode dayung disebut juga metode Alat 2 (Siregar, 2010). Tablet atau kapsul diletakkan dalam labu pelarutan yang beralas bulat, alat ditempatkan dalam suatu bak air yang bersuhu konstan pada suhu 37 ± 5 °C dengan kecepatan pengadukan 50 rpm. Metode dayung sangat peka terhadap kemiringan dayung. Pada beberapa produk obat, kesejajaran dayung yang tidak tepat secara drastis dapat mempengaruhi hasil pelarutan (Shargel dan Yu, 2005).

Sampel (alikuot) uji disolusi diambil pada posisi kira-kira setengah jarak dari puncak basket atau dayung ke permukaan media disolusi, tetapi tidak lebih dari 1,0 cm pada permukaan bagian dalam wadah. Pengadukan berjalan terus selama pengambilan sampel dari wadah disolusi. Pengambilan sampel yang dilakukan secara manual harus melalui penyaringan dengan ukuran nominal pori tidak lebih dari $1 \mu\text{m}$ (Siregar, 2010).

Disolusi dapat diungkapkan dalam beberapa parameter seperti waktu disolusi ($t_{x\%}$), waktu uji ($t_{x \min 1}$), *dissolution efficiency* (DE), faktor perbedaan (f_1), faktor persamaan (f_2) dan Rescigno index yang dapat digunakan untuk mengkarakteristik disolusi obat (Khan, 1975).

Dissolution efficiency (DE) adalah disolusi pada area di bawah kurva hingga pada waktu tertentu (t) yang dinyatakan dalam persentase 100% pada area persegi panjang dalam waktu yang sama. DE digunakan untuk mengkarakterisasi profil pelepasan obat ($t_{x\%}$), waktu pengambilan sampel dan *dissolution efficiency* (Khan, 1975). Kurva menggambarkan *dissolution efficiency* dapat dilihat pada gambar 6.



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

Persamaan *dissolution efficiency* (Khan, 1975).

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

Keterangan : DE : *Dissolution Efficiency* (%)

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

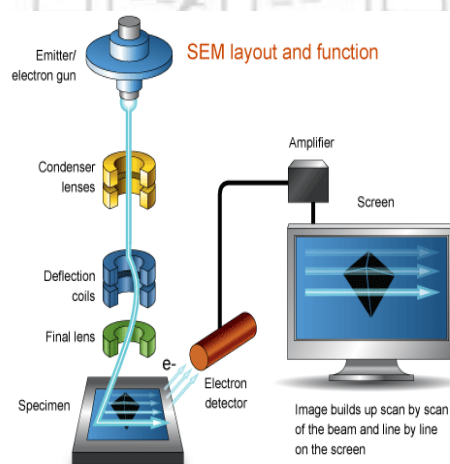
$y_{100} \times t$: Luas 100% zat aktif yang terlarut pada waktu yang sama.

5. *Scanning Electrone Microscopy* (SEM)

Scanning Electrone Microscopy (SEM) adalah suatu mikroskop elektron yang menggunakan sinar elektron fokus berenergi tinggi untuk menghasilkan gambar dari sampel dengan menciptakan berbagai sinyal pada permukaan sampel. Mikroskop elektron digunakan untuk mengkarakterisasi benda dengan ukuran antara $1\mu\text{m}$ - 1nm . SEM dapat mengungkapkan tingkat detail dan kompleksitas yang tidak dapat diakses dengan menggunakan mikroskop cahaya. Selain itu, SEM memiliki kemampuan untuk memperbesar objek dari sekitar 10 kali hingga 300.000 kali dengan resolusi yang tinggi. Dibandingkan dengan mikroskop

cahaya, resolusi tinggi dalam SEM adalah sekitar 10 nm sementara mikroskop cahaya dapat menghasilkan gambar dengan resolusi terbaik sekitar 200 nm (Nada, 2015).

SEM digunakan disegala bidang ilmiah seperti arkeologi, teknik, kedokteran, industri, teknologi, dan seni. SEM dalam dunia farmasi digunakan untuk mempelajari permukaan topografi, sifat dari komponen, komposisi, dan kristalografi. SEM bekerja dengan menciptakan berkas elektron dengan energi tinggi yang dihasilkan oleh elektron gun. Berkas elektron akan dikendalikan oleh serangkaian lensa, ketika berkas elektron tiba ke permukaan spesimen akan terjadi interaksi antara elektron dan sampel sehingga beberapa sinyal akan dihasilkan kemudian detektor akan menghasilkan gambar SEM (Nada, 2015). Prinsip kerja SEM dapat dilihat pada gambar 7 di bawah ini.



Gambar 7. Prinsip kerja SEM (Nada, 2015).

6. Spektrofotometri Uv-Vis

Spektrofotometri serapan merupakan pengukuran suatu interaksi antara radiasi elektromagnetik dan molekul dari atom atau atom dari suatu zat kimia. Serapan cahaya oleh molekul dalam daerah sinar ultraviolet dan terlihat

tergantung pada struktur elektronik dari molekul. Dalam meneliti serapan secara kuantitatif, berkas sinar radiasi dikenakan pada cuplikan dan intensitas radiasi yang ditransmisikan kemudian diukur. Sinar ultraviolet mempunyai panjang gelombang antara 190-380 nm, sinar tampak mempunyai panjang gelombang 380-780 nm (Depkes RI, 1995).

Metode spektrofotometri digunakan untuk menetapkan kadar senyawa obat dalam jumlah yang cukup banyak. Penetapan kadar sampel menggunakan perbandingan absorbansi sampel dengan absorbansi baku atau dengan menggunakan persamaan regresi linear yang menyatakan hubungan antara konsentrasi baku dengan absorbansinya. Hukum Lambert-Beer menyatakan bahwa intensitas yang diteruskan oleh larutan zat yang penyerap berbanding lurus dengan tebal dan 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.

Pemakaian panjang gelombang maksimal kadang-kadang dijumpai keadaan 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).

Pembuatan kurva baku dari zat yang akan dianalisis dengan berbagai konsentrasi, kemudian dibuat kurva yang merupakan hubungan antara absorbansi (y) dengan konsentrasi (x). Hukum Lambert-Beer terpenuhi jika kurva baku berupa garis lurus. Kemiringan atau *slope* adalah α (absorptivitas) atau (absorptivitas molar). Kurva baku sebaiknya sering diperiksa ulang, penyimpangan dari garis lurus biasanya dapat disebabkan oleh kekuatan ion yang tinggi, perubahan suhu dan reaksi ikutan yang terjadi (Gandjar dan Rohman, 2007).

Pembacaan absorbansi sampel atau cuplikan hendaknya antara 0,2 sampai 0,8 atau 15 % - 70 % jika dibaca sebagai transmitans. Anjuran ini berdasarkan anggapan bahwa kesalahan dalam pembacaan T adalah 0,005 atau 0,5 % (Gandjar dan Rohman, 2007).

F. Landasan Teori

Asam fenofibrat merupakan metabolit aktif dari fenofibrat digunakan sebagai obat dislipidemia yang sangat sukar larut dalam air. Absorpsi asam fenofibrat lebih baik dibandingkan fenofibrat di beberapa saluran gastrointestinal (Zhu dkk., 2010). Dispersi padat permukaan digunakan untuk meningkatkan kelarutan, disolusi dan bioavailabilitas obat yang tidak larut. Dispersi padat permukaan berupa teknik disposisi obat pada permukaan bahan pembawa menggunakan pelarut yang mudah menguap (Jain dkk., 2012).

Sistem dispersi padat permukaan dengan bahan pembawa *sodium starch glycolate* mampu meningkatkan laju disolusi obat seperti valsartan (Khatry dkk., 2012), olmesartan (Sayed dkk., 2014) dan celecoxib (Nagarsenker dan Dixit, 2007).

G. Hipotesis

Hipotesis dalam penelitian ini adalah dispersi padat permukaan dengan *sodium starch glycolate* dapat meningkatkan disolusi dan terjadi perubahan kristal asam fenofibrat.