

**PEMBUATAN MULTIKOMPONEN KRISTAL ASAM  
FENOFIBRAT-L-PROLINE MENGGUNAKAN  
METODE *SOLVENT DROP GRINDING***

**SKRIPSI SARJANA FARMASI**

Oleh:

**ASHHABUL JANNAH**

**No. BP : 17160013**



**PROGRAM STUDI FARMASI  
UNIVERSITAS DHARMA ANDALAS  
PADANG**

**2021**

## PERNYATAAN ORISINIL DAN PENYERAHAN HAK CIPTA

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Ashhabul Jannah

No. BP : 17160013

Judul Skripsi : **Pembuatan Multikomponen Kristal Asam Fenofibrat-L-proline Menggunakan Metode *Solvent Drop Grinding***

Dengan ini menyatakan bahwa:

1. Skripsi yang saya tulis merupakan hasil karya sendiri, terhindar dari unsur plagiarisme, dan data beserta seluruh isi skripsi tersebut adalah benar adanya.
2. Saya menyerahkan hak cipta dari skripsi tersebut kepada Program Studi Farmasi Universitas Dharma Andalas untuk dapat dimanfaatkan dalam kepentingan akademis.

Padang, 01 September 2021

Pernyataan

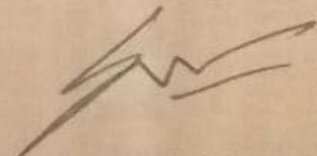


Ashhabul Jannah  
17160013

**Skripsi ini telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Sarjana**  
**Program Studi S1 Farmasi**  
**Universitas Dharma Andalas Padang**

**Disetujui oleh:**

**Pembimbing 1**



**Prof. Dr. apt. Erizal Zaini, M.Si**  
**NIDN: 0010047304**

**Pembimbing 2**



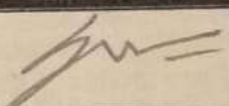
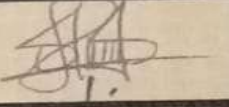
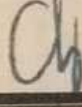
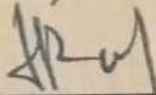
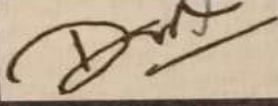
**apt. Sefrianita Kamal, M.Farm**  
**NIDN: 1007097903**

**Skripsi ini telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Sarjana**

**Program Studi S1 Farmasi**

**Universitas Dharma Andalas Padang**

**Pada Tanggal : 01 September 2021**

| No | Nama                               | Jabatan    | Tanda Tangan                                                                          |
|----|------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. | Prof. Dr. apt. Erizal Zaini, M.Si  | Ketua      |    |
| 2. | apt. Sefrianita Kamal, M.Farm      | Sekretaris |    |
| 3. | Lucia Eka Putri, M.Si              | Anggota    |   |
| 4. | apt. Rosiana Rizal, M.Farm         | Anggota    |  |
| 5. | apt. Dwisari Dilla Samolla, M.Farm | Anggota    |  |

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah SWT yang senantiasa memberikan rahmat dan nikmat kesehatan lahir maupun batin. Shalawat beriring salam kepada junjungan Nabi besar Muhammad Saw, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“Pembuatan Multikomponen Kristal Asam Fenofibrat–L-proline Menggunakan Metode *Solvent Drop Grinding*”**.

Selama penulisan skripsi ini, penulis banyak mendapat bantuan dan dukungan dari berbagai pihak. Untuk itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Allah SWT yang selalu memberikan kelapangan dan kemudahan dalam setiap kesulitan yang penulis temui dalam penyelesaian skripsi.
2. Prof. Dr. apt. Erizal Zaini, M.Si. selaku Dosen Pembimbing I
3. apt. Sefrianita Kamal, M.Farm. selaku Dosen Pembimbing II
4. Dr. apt Rustini, M.Si. selaku Ketua Program Studi Farmasi Universitas Dharma Andalas (UNIDHA) Padang
5. apt. Sara Surya, M.Sc. selaku Dosen Pembimbing Akademik
6. Bapak dan Ibu Staf Pengajar Program Studi Farmasi Universitas Dharma Andalas (UNIDHA) Padang
7. Kedua orang tua, ayah dan ibu penulis (Nasrul dan Yusni Yusuf)

8. Rekan-rekan mahasiswa, khususnya mahasiswa Program Studi Farmasi Universitas Dharma Andalas (UNIDHA) Padang angkatan 2017 yang telah memberi dukungan dan motivasi kepada penulis.
9. Dan untuk sahabat seperjuangan penulis; Intan Putri Dinanti dan Rahmadani Husna yang selalu menjadi *support system* dalam penelitian dan penyelesaian skripsi ini.
10. Kedua saudara laki-laki penulis (Yurizal Nasrul dan Andika Nasrul) selalu memberikan dukungan dan motivasi dalam penyelesaian skripsi.
11. Kepada kakak Putri Famella, Mutiarani Nabila, dan kak Gracia terimakasih telah banyak membantu dan menuntun selama penelitian.

Semoga semua bantuan serta do'a yang telah diberikan menjadi amal ibadah disisi Allah SWT. Penulis telah berusaha menghasilkan karya ini sebaik mungkin, tetapi jika masih terdapat kekeliruan yang luput dari koreksi, penulis mengharapkan kritikan dan saran yang membangun demi kesempurnaan skripsi ini. Semoga skripsi ini bermanfaat bagi kita semua.

Padang, 01 September 2021



Ashhabul Jannah

# PEMBUATAN MULTIKOMPONEN KRISTAL ASAM FENOFIBRAT-L-PROLINE MENGGUNAKAN METODE *SOLVENT DROP GRINDING*

## ABSTRAK

Asam fenofibrat adalah metabolit aktif fenofibrat, ligan dari reseptor PPAR $\alpha$  (*peroxisome proliferator-activated receptors  $\alpha$* ) sehingga digunakan sebagai antihiperlipidemia (Alagona, 2010). Asam fenofibrat bersifat lipofilik dan sukar larut dalam air menyebabkan rendahnya disolusi dan bioavailabilitas dalam darah, sehingga perlu ditingkatkan disolusi asam fenofibrat (Ling *et al.*, 2013). Tujuan dari penelitian ini adalah meningkatkan disolusi asam fenofibrat dengan memodifikasi menjadi bentuk multikomponen kristal menggunakan koformer L-proline. Multikomponen kristal dibuat dengan metode *solvent drop grinding* dengan perbandingan 0,001 mol:0,001 mol. Multikomponen kristal dikarakterisasi dengan *Differential Scanning Calorimetry (DSC)*, *X-Ray Diffraction (XRD)*, *Fourier Transform Infrared (FT-IR)*, *Scanning Electron Microscope (SEM)*, dan evaluasi multikomponen kristal yang terbentuk dilakukan uji disolusi dengan alat uji disolusi tipe I (metode keranjang) dan medium disolusi yang digunakan dapar fosfat pH 6,8. Hasil karakterisasi multikomponen kristal asam fenofibrat-L-proline menunjukkan terbentuknya fase kristal baru yang ditandai dengan munculnya puncak difratogram yang baru pada analisis XRD, penurunan titik lebur pada analisis DSC menandakan terbentuknya multikomponen kristal, pada analisis FT-IR terjadi pergeseran bilangan gelombang yang tidak signifikan sehingga tidak terjadi ikatan kimia baru dan hasil SEM memperlihatkan adanya perubahan bentuk (*habit*) kristal baru pada multikomponen kristal dengan bentuk jarum (*needle*). Hasil uji disolusi pada multikomponen kristal menunjukkan peningkatan disolusi asam fenofibrat setelah menjadi bentuk multikomponen kristal asam fenofibrat-L-proline yaitu mencapai 91,54 % sedangkan pada asam fenofibrat murni hanya mencapai 52,38 % pada menit ke-60.

Kata kunci : Asam Fenofibrat, L-proline, multikomponen kristal, kokristal, *solvent drop grinding*, disolusi

## **MANUFACTURE OF MULTICOMPONENT CRYSTAL FENOFIBRIC ACID-L-PROLINE USE SOLVENT DROP GRINDING METHODS**

### **ABSTRACT**

Fenofibric acid is an active metabolite of fenofibrate, a ligand of the PPAR $\alpha$  receptor (peroxisome proliferator-activated receptors ) so it is used as an antihyperlipidemia (Alagona, 2010). Fenofibric acid is lipophilic and difficult to dissolve in water causing low dissolution and bioavailability in the blood, so it is necessary to increase the dissolution of fenofibric acid (Ling et al., 2013). The purpose of this study was to increase the dissolution of phenofibric acid by modifying it into a crystalline multicomponent form using the L-proline coformer. Multicomponent crystals were made by solvent drop grinding method with a ratio of 0.001 mol:0.001 mol. The multicomponent crystals were characterized by Differential Scanning Calorimetry (DSC), X-Ray Diffraction (XRD), Fourier Transform Infrared (FT-IR), Scanning Electron Microscope (SEM), and the evaluation of the multicomponent crystals formed was carried out by dissolution test using a type I dissolution test apparatus. (basket method) and dissolution medium used phosphate buffer pH 6.8. The results of the multicomponent characterization of fenofibric acid-L-proline crystals showed the formation of a new crystalline phase which was marked by the appearance of a new difratogram peak in XRD analysis, a decrease in melting point in DSC analysis indicated the formation of multicomponent crystals, in FT-IR analysis there was an insignificant shift in wave number. so that no new chemical bonds occur and the SEM results show a change in the shape (habit) of new crystals in the multicomponent crystal with the shape of a needle . The results of the dissolution test on the multicomponent crystal showed an increase in the dissolution of fenofibric acid after it became a multicomponent form of crystal fenofibric acid-L-proline which reached 91.54% while in pure fenofibric acid it only reached 52.38% in the 60th minute.

Keywords : fenofibric acid, L-proline, multicomponent crystal, cocrystal, solvent drop grinding, dissolution.

## DAFTAR ISI

|                                                          | Hal         |
|----------------------------------------------------------|-------------|
| <b>PERNYATAAN ORISINIL DAN PENYERAHAN HAK CIPTA.....</b> | <b>i</b>    |
| <b>HALAMAN PENGESAHAN.....</b>                           | <b>ii</b>   |
| <b>HALAMAN PERTAHANAN SKRIPSI.....</b>                   | <b>iii</b>  |
| <b>KATA PENGANTAR.....</b>                               | <b>iv</b>   |
| <b>ABSTRAK.....</b>                                      | <b>vi</b>   |
| <b>ABSTRACT.....</b>                                     | <b>vii</b>  |
| <b>DAFTAR ISI .....</b>                                  | <b>viii</b> |
| <b>DAFTAR TABEL.....</b>                                 | <b>xi</b>   |
| <b>DAFTAR GAMBAR.....</b>                                | <b>xii</b>  |
| <b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>                             | <b>xiv</b>  |
| <b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>                            | <b>1</b>    |
| 1.1 Latar Belakang.....                                  | 1           |
| 1.2 Rumusan Masalah .....                                | 4           |
| 1.3 Tujuan Penelitian.....                               | 4           |
| 1.4 Manfaat Penelitian.....                              | 5           |
| <b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>                      | <b>6</b>    |
| 2.1 Asam Fenofibrat .....                                | 6           |
| 2.2 L-Proline.....                                       | 9           |
| 2.3 Multikomponen Kristal .....                          | 10          |
| 2.3.1 Kokristal dan Garam.....                           | 11          |
| 2.3.2 Hidrat dan Solvat.....                             | 12          |
| 2.4 Koformer.....                                        | 13          |
| 2.5 Metode Pembentukan Multikomponen Kristal.....        | 15          |
| 2.5.1 Metode Pelarutan.....                              | 15          |
| 2.5.2 <i>Solvent Drop Grinding (SDG)</i> .....           | 15          |
| 2.5.3 Metode <i>Hot Melt Extrusion</i> .....             | 16          |

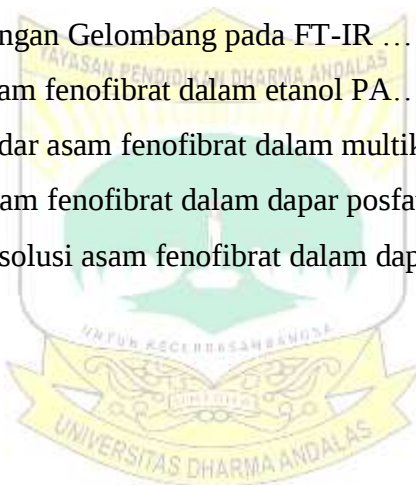
|                                                                                              |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.6 Karakterisasi Multikomponen Kristal .....                                                | 16        |
| 2.7 Disolusi.....                                                                            | 20        |
| 2.8 Spektrofotometer UV-Vis .....                                                            | 27        |
| <b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>                                                       | <b>30</b> |
| 3.1 Waktu dan Tempat Pelaksanaan penelitian.....                                             | 30        |
| 3.2 Alat dan Bahan .....                                                                     | 30        |
| 3.2.1 Alat.....                                                                              | 30        |
| 3.2.2 Bahan.....                                                                             | 30        |
| 3.3 Prosedur Penelitian.....                                                                 | 31        |
| 3.3.1 Pemeriksaan Bahan Baku.....                                                            | 31        |
| 3.3.2 Formula Multikomponen Kristal Asam Fenofibrat–L-Proline.....                           | 31        |
| 3.3.3 Pembuatan Multikomponen Kristal Asam Fenofibrat–L-Proline.....                         | 31        |
| 3.3.4 Karakterisasi Multikomponen Kristal Asam Fenofibrat–L-Proline.....                     | 32        |
| 3.4 Penetapan Kadar Asam Fenofibrat.....                                                     | 33        |
| 3.4.1 Pembuatan Larutan Induk Asam Fenofibrat.....                                           | 33        |
| 3.4.2 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Asam Fenofibrat.....                              | 33        |
| 3.4.3 Pembuatan Kurva Kalibrasi Asam Fenofibrat.....                                         | 33        |
| 3.4.4 Penentuan Kadar Asam Fenofibrat dalam Multikomponen Asam<br>Fenofibrat-L-proline.....  | 34        |
| 3.5 Uji disolusi.....                                                                        | 34        |
| 3.5.1 Pembuatan Dapar Fosfat pH 6,8.....                                                     | 34        |
| 3.5.2 Pembuatan Larutan Induk Asam Fenofibrat.....                                           | 34        |
| 3.5.3 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Asam Fenofibrat dalam<br>Dapar Fosfat pH 6,8..... | 35        |
| 3.5.4 Pembuatan Kurva Kalibrasi Asam Fenofibrat dalam Dapar Fosfat<br>pH 6,8.....            | 35        |
| 3.5.5 Penetapan Profil Disolusi.....                                                         | 35        |
| <b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>                                                      | <b>37</b> |

|                                                                                                     |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.1 Hasil.....                                                                                      | 37        |
| 4.1.1 Pemeriksaan Bahan baku.....                                                                   | 37        |
| 4.1.2 Pembuatan Multikomponen Kristal Asam Fenofibrat-L-proline.....                                | 38        |
| 4.1.3 Karakterisasi Multikomponen Kristal Asam Fenofibrat-L-proline.....                            | 38        |
| 4.1.4 Penetapan Kadar Asam Fenofibrat dalam Multikomponen Kristal<br>Asam Fenofibrat-L-proline..... | 48        |
| 4.1.5 Uji Disolusi.....                                                                             | 50        |
| 4.2 Pembahasan.....                                                                                 | 54        |
| <b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>                                                             | <b>65</b> |
| 5.1 Kesimpulan.....                                                                                 | 65        |
| 5.2 Saran.....                                                                                      | 65        |
| <b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>                                                                         | <b>66</b> |



## DAFTAR TABEL

| Tabel                                                                       | Hal |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1. Koformer yang pernah digunakan.....                                      | 14  |
| 2. Perhitungan asam fenofibrat–L-Proline.....                               | 30  |
| 3. Pemeriksaan bahan baku asam fenofibrat .....                             | 36  |
| 4. Pemeriksaan bahan baku L-proline .....                                   | 37  |
| 5. Formula Multikomponen Kristal Asam Fenofibrat-L-proline.....             | 37  |
| 6. Data Hasil Termogram DSC.....                                            | 39  |
| 7. Perbandingan Intensitas Puncak Difraksi XRD.....                         | 41  |
| 8. Perbandingan Bilangan Gelombang pada FT-IR .....                         | 43  |
| 9. Data absorbansi asam fenofibrat dalam etanol PA.....                     | 48  |
| 10. Data penentuan kadar asam fenofibrat dalam multikomponen kristal.....   | 49  |
| 11. Data absorbansi asam fenofibrat dalam dapar posfat pH 6,8.....          | 51  |
| 12. Hasil penentuan disolusi asam fenofibrat dalam dapar posfat pH 6,8..... | 53  |



## DAFTAR GAMBAR

| Gambar                                                                                                         | Hal |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1. Struktur Asam Fenofibrat.....                                                                               | 6   |
| 2. Struktur L-Proline .....                                                                                    | 9   |
| 3. Pengaduk bentuk keranjang .....                                                                             | 23  |
| 4. Pengaduk bentuk dayung .....                                                                                | 24  |
| 5. Alat uji disolusi bentuk sel kecil untuk tablet dan kapsul.....                                             | 26  |
| 6. Alat uji disolusi bentuk sel besar untuk tablet dan kapsul.....                                             | 26  |
| 7. Alat spektrofotometri UV-Vis ( <i>single beam</i> ).....                                                    | 29  |
| 8. Gabungan Termogram DSC.....                                                                                 | 39  |
| 9. Gabungan Difractogram XRD.....                                                                              | 41  |
| 10. Gabungan Spektrum FT-IR.....                                                                               | 44  |
| 11. Foto SEM Asam Fenofibrat.....                                                                              | 46  |
| 12. Foto SEM L-proline.....                                                                                    | 46  |
| 13. Foto SEM Multikomponen Asam Fenofibrat-L-proline.....                                                      | 47  |
| 14. Spektrum UV-Vis Asam fenofibrat dalam etanol.....                                                          | 48  |
| 15. Kurva kalibrasi asam fenofibrat dalam etanol PA.....                                                       | 49  |
| 16. Spektrum UV-Vis Asam Fenofibrat dalam Dapar Fosfat pH 6,8.....                                             | 51  |
| 17. Kurva Kalibrasi Asam Fenofibrat dalam Dapar Fosfat pH 6,8.....                                             | 52  |
| 18. Profil Disolusi Asam Fenofibrat dan Multikomponen Asam Fenofibrat dalam<br>Medium Dapar Fosfat pH 6,8..... | 54  |
| 19. Asam Fenofibrat dan L-proline.....                                                                         | 72  |
| 20. Multikomponen Kristal Asam Fenofibrat-L-proline.....                                                       | 72  |
| 21. Termogram Asam fenofibrat.....                                                                             | 73  |
| 22. Termogram L-proline.....                                                                                   | 73  |
| 23. Termogram Multikomponen Kristal Asam Fenofibrat-L-proline.....                                             | 74  |
| 24. Difractogram Asam Fenofibrat.....                                                                          | 74  |
| 25. Difractogram L-proline.....                                                                                | 75  |

|     |                                                                     |    |
|-----|---------------------------------------------------------------------|----|
| 26. | Difratogram Multikomponen Kristal Asam fenofibrat-L-proline.....    | 75 |
| 27. | Spektrum FT-IR Asam Fenofibrat.....                                 | 76 |
| 28. | Spektrum FT-IR L-proline.....                                       | 76 |
| 29. | Spektrum FT-IR Multikomponen Kristal Asam Fenofibrat-L-proline..... | 77 |
| 30. | Difraktometer Sinar-X .....                                         | 92 |
| 31. | Alat Uji DSC .....                                                  | 92 |
| 32. | Spektrofotometer UV-Vis .....                                       | 93 |
| 33. | Spektrofotometer FT-IR .....                                        | 93 |
| 34. | Timbangan Analitik.....                                             | 94 |
| 35. | Alat Uji Disolusi.....                                              | 94 |
| 35. | pH meter.....                                                       | 95 |



## DAFTAR LAMPIRAN

| Lampiran                          | Hal |
|-----------------------------------|-----|
| 1. Skema Kerja.....               | 71  |
| 2. Data Hasil Penelitian.....     | 72  |
| 3. Contoh Perhitungan.....        | 79  |
| 4. Alat-alat yang Digunakan ..... | 92  |



# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Sediaan farmasi dengan pemberian oral untuk mencapai konsentrasi terapeutik dipengaruhi oleh kecepatan disolusi dan ketersediaan hayati. Obat yang beredar di Indonesia banyak dalam bentuk oral dan mendorong perusahaan obat untuk memproduksinya. Obat oral yang memiliki disolusi yang rendah sering membutuhkan dosis yang lebih tinggi untuk memperbaiki efektifitas obat yang rendah agar mencapai konsentrasi terapeutik. Namun peningkatan dosis obat sebagai alternatif merupakan solusi yang kurang aman sehingga peneliti telah banyak melakukan modifikasi sifat fisikokimia, dan teknik lainnya untuk meningkatkan laju disolusi (Sagala, 2019). Penentuan laju disolusi suatu obat merupakan parameter yang penting dalam memformulasi suatu sediaan obat. Laju disolusi merupakan tahap penentu (*rate limiting step*) pada proses absorpsi obat (Gozali dkk., 2012).

Asam fenofibrat adalah metabolit aktif fenofibrat, ligan dari reseptor PPAR $\alpha$  (*peroxisome proliferator-activated receptors  $\alpha$* ) sehingga digunakan sebagai antihiperlipidemia (Alagona, 2010). Asam fenofibrat bersifat lipofilik dan sukar larut dalam air menyebabkan rendahnya disolusi dan bioavaibilitas dalam darah, sehingga perlu ditingkatkan disolusi dan bioavaibilitasnya (Ling *et al.*, 2013).

Berbagai usaha untuk meningkatkan laju disolusi antara lain pembuatan dispersi padat, kompleks inklusi obat dengan pembawa, dan multikomponen kristal. Multikomponen kristal dapat diartikan sebagai komponen kristal yang terdiri dari dua atau lebih komponen yang terikat bersama-sama dalam kisi kristal melalui interaksi nonkovalen terutama ikatan hidrogen. Multikomponen kristal diklasifikasikan menjadi solvat, hidrat, garam, dan kokristal (Grothe *et al.*, 2016). Multikomponen kristal merupakan teknologi rekayasa pada kristal dalam pembentukan fase baru dan mengubah sifat fisikokimia suatu obat sehingga dapat digunakan untuk meningkatkan laju disolusi. Teknik ini tidak mempengaruhi aktivitas farmakologi dari suatu zat aktif tetapi hanya meningkatkan sifat fisika seperti laju disolusi (Zaini *et al.*, 2011).

Dalam pembentukan multikomponen kristal diperlukan koformer diperlukan sebagai bahan tambahan untuk pembentukan multikomponen kristal. Koformer yang digunakan dalam pembentukan multikomponen kristal harus tidak memberikan efek farmakologi, tidak toksik, dapat mudah larut dalam air, kompatibel secara kimia dengan obat dan tidak membentuk ikatan yang kompleks dengan obat. Golongan koformer terdiri dari golongan gula, golongan asam amino, golongan asam karboksilat, dan golongan lain (Yadav *et al.*, 2009). L-proline merupakan golongan asam amino dipilih sebagai koformer yang mampu membentuk multikomponen kristal yang cukup stabil (Fucke *et al.*, 2012). Koformer yang memiliki kemampuan dalam pembentukan multikomponen kristal meliputi asam karboksilat, amida, karbohidrat, asam amino, dan alkohol. Adapun penelitian sebelumnya yang

menggunakan L-proline sebagai koformer dengan zat aktif natrium diklofenat dapat meningkatkan laju disolusi multikomponen kristal natrium diklofenat-L-proline menggunakan medium dapar fosfat pH 6,8 menunjukkan bahwa disolusi berlangsung cepat pada pH intestinal dengan peningkatan disolusi tercapai pada menit ke 5, dibandingkan dengan natrium diklofenat murni peningkatan disolusi baru terlihat pada menit ke 45 (Nugrahani *et al.*, 2020).

Dasar kemungkinan dalam pembentukan multikomponen kristal dapat diprediksi dari ikatan hidrogen yang terbentuk, dimana atom H yang bersifat elektropositif pada gugus karboksil yang berasal pada asam fenofibrat berikatan dengan N (Nitrogen) yang bersifat elektronegatif pada gugus amina yang berasal dari L-proline.

Metode pembentukan multikomponen kristal yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Solvent drop grinding*. Metode ini banyak disukai karena ramah lingkungan, ekonomis, sederhana dan efektif. *Solvent drop grinding* merupakan salah satu metode pembuatan yang umum digunakan dalam pembuatan multikomponen kristal, metode ini memiliki keuntungan yaitu besarnya peluang untuk menghasilkan multikomponen kristal, kemampuan dalam mengendalikan produksi polimorf dan kristalinitas produk yang baik. Pada metode ini juga dapat menghasilkan multikomponen kristal dalam waktu yang singkat. Metode *solvent drop grinding* dilakukan dengan cara mencampurkan secara bersamaan kedua komponen yang terdiri dari bahan aktif dan koformer dengan penambahan pelarut dalam jumlah yang kecil. Tujuan ditambahkan pelarut yaitu berfungsi sebagai katalis atau meningkatkan

laju pembentukan multikomponen kristal (Karagianni *et al.*, 2018). Multikomponen kristal yang terbentuk akan dikarakterisasi menggunakan *Differential Scanning Calorimetric* (DSC), difraksi sinar-X, spektroskopi FT-IR, dan *Scanning Electron Microscope* (SEM).

Berdasarkan uraian diatas, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang pembuatan multikomponen kristal asam fenofibrat–L-proline dengan menggunakan teknik *solvent drop grinding* dan hasil yang diharapkan adalah meningkatnya profil disolusi asam fenofibrat.

## 1.2 Rumusan Masalah

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

Apakah pembuatan multikomponen kristal asam fenofibrat–L-proline menggunakan metode *solvent drop grinding* dapat meningkatkan disolusi asam fenofibrat?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah diatas, maka tujuan penelitian ini adalah :

Untuk mengetahui pembuatan multikomponen kristal asam fenofibrat–L-proline menggunakan metode *solvent drop grinding* dapat meningkatkan disolusi asam fenofibrat.

#### 1.4 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini dapat memberikan informasi ilmiah kepada masyarakat mengenai disolusi obat dapat ditingkatkan dengan metode *solvent drop grinding*.
2. Sebagai dasar penelitian selanjutnya untuk pengembangan modifikasi sediaan asam fenofibrat dengan ketersediaan hayati yang lebih baik lagi.

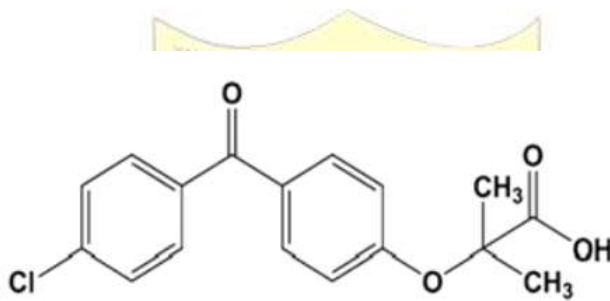


## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Asam Fenofibrat

Asam fenofibrat adalah suatu asam karboksilat yang tidak larut dalam air yang merupakan metabolit aktif fenofibrat, ligan dari reseptor PPAR $\alpha$  (*peroxisome proliferator-activated receptors  $\alpha$* ) sehingga digunakan sebagai antihiperlipidemia (Alagona, 2010).



Gambar 1. Struktur Asam Fenofibrat (Kim *et al.*, 2016)

Rumus kimia : C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>4</sub>

Nama kimia : 2-[4-(4-chlorobenzoyl)phenoxy]-2-methylpropanoic  
acid

Berat molekul : 318.75 g/mol

Pemerian : serbuk kristal berwarna putih atau hampir putih, tidak  
berbau

Kelarutan : praktis tidak larut dalam air. larut dalam pelarut etanol,  
metanol, kloroform

Titik lebur : 185 °C

Asam fenofibrat adalah suatu asam karboksilat yang tidak larut dalam air yang merupakan metabolit aktif fenofibrat, ligan dari reseptor PPAR $\alpha$  (*peroxisome proliferator-activated receptors  $\alpha$* ) yang dapat digunakan untuk penyakit kardiovaskular dan komplikasi diabetes. Mekanisme dari asam fenofibrat dapat meningkatkan sintesis lipoprotein lipase, penurunan kadar LDL (*low-density lipoprotein*), kolesterol, jumlah trigliserid dan apolipoprotein B sehingga terjadi peningkatan fungsi HDL (*high-density lipoprotein*), sehingga digunakan sebagai antihiperlipidemia. Asam fenofibrat mempunyai rumus molekul C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>4</sub>, berbentuk serbuk kristal berwarna putih yang hampir putih. kadar puncak di dalam plasma sekitar 4-5 jam setelah pemberian oral dan waktu paruh eliminasi selama 20 jam untuk dosis pemakaian satu hari. Asam fenofibrat tidak menimbulkan interaksi obat yang signifikan dengan obat lain (Alagona, 2010). Asam fenofibrat memiliki dosis tunggal 105 mg yang bioekuivalen dengan fenofibrat dengan dosis 145 mg (Godfrey *et al.*, 2011).

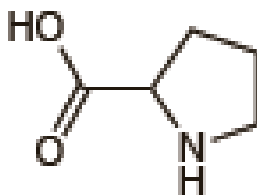
Pelarut yang cocok untuk menyiapkan bentuk kristal asam fenofibrat yang berdampak baik terhadap stabilitas asam fenofibrat, dan lebih inert. Pelarut yang sesuai dapat berupa alkohol alifatik seperti metanol (MeOH), etanol (EtOH), n-

propanol, isopropanol (IPA), n-butanol, tert-amil alcohol, dioksan, metil-tert butil eter, 1,2-dimetoksietana (DME), dan 2-metil tetrahidrofuran; keton alifatik seperti aseton, metil etil keton (MEK), dan metil isobutil keton; mobil alifatikester kotak seperti metil asetat, etil asetat (EtOAc), dan isopropil asetat; hidrokarbon aromatik seperti benzen, toluena, dan Xilena; Hidrokarbon alifatik seperti heksana; nitril alifatik seperti asetonitril (MeCN) (Sun *et al.*, 2009).

Asam fenofibrat menggunakan pola ikatan hidrogen yang langka untuk membentuk dimer antar molekul daripada ikatan hidrogen asam karboksilat lainnya. Asam fenofibrat mengandung satu atom H donor dan dua kemungkinan akseptor, yaitu atom O dalam gugus keton karbonil dari asam organik. Fenomena ini memainkan peran penting dalam membedakan asam fenofibrat sebagai activator PPAR $\alpha$  dengan fenofibrat. Fenofibrat yang merupakan ester isopropyl asam fenofibrat tidak memiliki atom hidroksi H yang diperlukan untuk pembentukan interaksi ikatan hidrogen. Secara umum jika gugus polar seperti gugus karbonil dan karboksil dalam fenofibrat dan asam fenofibrat terlibat dalam pembentukan interaksi spesifik dengan molekul targetnya, orientasi ini akan mengubah afinitas pengikatan atau atom O dapat mengubah pengikatan dengan molekul target yang diberikan (Rath *et al.*, 2005).

## 2.2 L-Proline

L-Proline adalah asam amino siklik dan nonesensial pada manusia (disintesis dari asam glutamat dan asam amino lainnya), L-proline adalah pyrrolidine di mana hidrogen pro-S pada posisi 2 digantikan oleh gugus asam karboksilat.



Gambar 2. Struktur L-Proline (Sweetman, 2009)

Rumus kimia :  $C_5H_9NO_2$

Nama kimia : (2S)-pyrrolidine-2-carboxylic acid

Berat molekul : 115.13 g/mol

Pemerian : serbuk kristal putih dan tidak berbau

Kelarutan : sangat mudah larut dalam air, larut dalam alkohol

Titik lebur : 235,7°C

L-Proline adalah asam amino siklik dan nonesensial pada manusia (disintesis dari asam glutamat dan asam amino lainnya), L-Proline adalah penyusun banyak

protein. Ditemukan dalam konsentrasi tinggi di kolagen yang merupakan hampir sepertiga dari residu. Kolagen adalah protein pendukung utama kulit, tendon, tulang, dan jaringan ikat dan meningkatkan kesehatan dan penyembuhannya. L-proline adalah pyrrolidine di mana hidrogen pro-S pada posisi 2 digantikan oleh gugus asam karboksilat. L-Proline adalah satu-satunya dari dua puluh asam amino berkode DNA yang memiliki gugus amino sekunder alfa ke gugus karboksil. Koformer yang digunakan dapat berupa zat tambahan pada makanan, pengawet, eksipien farmasi dan zat aktif lain. Golongan koformer terdiri dari golongan gula, golongan asam amino, golongan asam karboksilat, dan golongan lain (Yadav *et al.*, 2009). L-Proline yang merupakan golongan asam amino dipilih sebagai koformer karena terbukti mampu membentuk kokristal yang cukup stabil (Fucke *et al.*, 2012). Keuntungan lain dari L-proline sebagai koformer seperti keamanan dan ketersediaan yang tinggi, L-proline adalah salah satu asam amino yang paling larut sehingga diharapkan dapat meningkatkan bioavailabilitas obat yang sukar larut (Nugrahani *et al.*, 2020).

### 2.3 Multikomponen Kristal

Multikomponen kristal adalah kristal yang terbentuk ketika lebih dari satu molekul zat yang berbeda mengkristal secara bersama-sama dalam satu kisi kristal melalui ikatan nonkovalen. Multikomponen kristal merupakan teknologi rekayasa pada kristal yang digunakan untuk memodifikasi sifat zat aktif. Teknik ini tidak mempengaruhi aktivitas farmakologi dari suatu zat aktif tetapi hanya meningkatkan sifat fisika seperti kelarutan, laju disolusi, dan kompresibilitas (Zaini *et al.*, 2011).

Multikomponen kristal diklasifikasikan menjadi solvat, hidrat, garam, dan kokristal (Grothe *et al.*, 2016). Dasar kemungkinan terbentuknya kokristal dan garam adalah berdasarkan interaksi intermolekular pada kristalin dan kemampuan potensial untuk mengubah kelarutan secara *in vivo* dan disolusi. Multikomponen kristal dapat terbentuk karena nilai selisih pKa, ikatan hidrogen, dan supramolekular *synthon*. Multikomponen yang terbentuk diramalkan berdasarkan supramolekular *synthon* dan yang terbentuk antara zat aktif dan koformer sehingga kristal yang terbentuk dapat diketahui dalam bentuk garam atau kokristal (Berry *et al.*, 2017).

### 2.3.1 Kokristal dan Garam

Kokristal merupakan fasa kristalin yang terdiri dari dua atau lebih molekul yang terikat bersama-sama dalam satu kisi kristal melalui interaksi nonkovalen. Interaksi nonkovalen pada kokristal pada umumnya adalah ikatan hidrogen (Setyawan, 2018). Ikatan hidrogen ini membentuk formasi supermolekular *synthon* yang terdiri dari dua jenis formasi yaitu *homosynthon* dan *heterosynthon* (Qiao *et al.*, 2011). Arti dari *homosynthon* adalah interaksi antara dua gugus fungsi yang sama dan *heterosynthon* adalah interaksi antara dua gugus fungsi yang berbeda (Chaudhari *et al.* 2018). Konsep kokristal berkembang dibidang farmasi sebagai salah satu pendekatan untuk memperbaiki karakter fisikokimia bahan aktif farmasi (BAF) tanpa mengubah struktur kristal dan aktivitas farmakologi. Pembentukan kokristal juga dapat dilakukan pada molekul obat yang memiliki kemampuan ionisasi yang lemah

ataupun tidak sama sekali yang tidak bisa dilakukan dengan metode pembuatan garam (Karagianni *et al.*, 2018).

Pengembangan pada kokristal berkembang dengan pesat di bidang farmasi dan akhirnya memunculkan istilah kokristal farmasetika yang mana istilah ini mengacu pada kokristal yang terbentuk dari bahan aktif farmasi (BAF) dengan koformer yang sesuai (Thakuria *et al.*, 2013). Kokristal ini tergolong dalam multikomponen kristal yang juga mencakup solvat, hidrat, dan garam. Pada pembentukan garam dan kokristal sama-sama digunakan untuk meningkatkan kelarutan, disolusi, dan aspek lainnya terkait formulasi obat. Perbedaan antara garam dan kokristal yaitu pada garam terjadi transfer proton dari komponen yang bertindak sebagai asam ke komponen yang bertindak sebagai basa sehingga memerlukan muatan pada bahan aktif farmasi untuk dapat membentuk garam, sementara pada kokristal tidak membutuhkan kriteria tersebut. Pada kokristal menggunakan suatu koformer dan bahan aktif farmasi sementara pembentukan garam menggunakan tiga komponen yaitu asam, basa, dan pelarut (Patole *et al.*, 2014).

### **2.3.2 Hidrat dan Solvat**

Bahan aktif farmasi (BAF) hampir 30 % berada dalam bentuk kristal hidrat. Ukuran molekul air yang kecil dapat dengan mudah masuk dan mengisi ruang yang kosong. Pembentukan hidrat tidak hanya ditentukan oleh faktor adanya air, melainkan lebih dipengaruhi oleh aktivitas air didalam media karena ada beberapa senyawa yang tidak dapat membentuk kristal hidrat meskipun larut dalam air (Setyawan,

2018). Kelarutan bahan aktif farmasi tergantung pada suhu, tekanan, dan sifat alami padatnya. Sifat kelarutan anhidrat akan lebih mudah larut dalam air dibandingkan dengan bentuk hidrat. Hal ini disebabkan karena bentuk hidrat sudah terdapat interaksi dengan molekul air didalam kisi kristalnya sehingga energi bebas yang dilepaskan pada proses disolusi dan interaksi dengan molekul air dari media akan lebih rendah dibandingkan dengan bentuk anhidratnya. Perbedaan kelarutan antara bentuk anhidrat dan hidrat inilah yang dapat mempengaruhi kelarutan, disolusi, dan bioavailabilitas sediaan farmasi. Solvat adalah kompleks molekul dimana satu lebih molekul pelarut bergabung dalam kisi kristal dalam suatu pelarut, disebut hidrat apabila pelarut yang digunakan adalah molekul air. Pada hidrat stabilitas menjadi perhatian karena transisi fase padat dibawah kondisi penyimpanan dapat mempengaruhi sifat fisikokimia (Setyawan, 2018).

## 2.4 Koformer

Koformer merupakan salah satu komponen dalam multikomponen kristal yang berfungsi dalam menurunkan agregasi antar molekul kristal (Vishweshar *et al.*, 2006). Koformer merupakan bahan tambahan untuk pembentukan multikomponen kristal harus memenuhi sifat yaitu tidak toksik dan inert secara farmakologi, dapat mudah larut dalam air, mampu berikatan secara non-kovalen contohnya ikatan hidrogen dengan zat aktif mampu meningkatkan kelarutan obat dalam air dan kompatibel secara kimia dengan zat aktif. Koformer yang digunakan dapat berupa zat

tambahan pada makanan, pengawet, eksipien farmasi dan zat aktif lain. Golongan koformer terdiri dari golongan gula, golongan asam amino, golongan asam karboksilat, dan golongan lain (Yadav *et al.*, 2009). L-proline merupakan koformer yang merupakan golongan asam amino berperan penting sebagai alternatif pembentukan multikomponen kristal

Tabel 1. Koformer yang pernah digunakan dalam pembuatan kokristal

| No | Zat Aktif             | Koformer  | Metode                         | Referensi                      |
|----|-----------------------|-----------|--------------------------------|--------------------------------|
| 1. | Natrium<br>Diclofenac | L-proline | <i>Solvent<br/>evaporation</i> | Nugrahani <i>et al.</i> , 2020 |
| 2. | Natrium<br>Diclofenac | L-proline | <i>Co-grinding</i>             | Nugrahani <i>et al.</i> , 2018 |

## 2.5 Metode Pembentukan Multikomponen Kristal

### 2.5.1 Metode Pelarutan

#### a. Metode penguapan pelarut (*Solvent Evaporation*)

Prinsip dari metode ini adalah dengan mencampurkan antara bahan aktif farmasi dengan koformer kemudian diuapkan dengan pelarut. Selama proses penguapan, molekul diharapkan akan berikatan hidrogen. Tetapi pada metode ini, pelarut yang digunakan berperan penting, jika kelarutan keduanya tidak sama maka salah satu bahan yang memiliki kelarutan lebih rendah daripada yang lainnya akan mengendap. Kerugian dari metode ini adalah membutuhkan pelarut dalam jumlah yang cukup besar (Kotak *et al.*, 2015).

#### b. Metode pembuburan (*Slurry Conversion*)

Metode ini dilakukan dengan cara penambahan pelarut kristalisasi pada bahan aktif farmasi dan koformer yang sesuai. Koformer yang berbentuk padat ditambahkan kedalam suatu larutan sehingga terbentuk suspensi atau bubur kemudian diaduk hingga pembentukan multikomponen kristal selesai.

### 2.5.2 *Solvent Drop Grinding (SDG)*

*Solvent drop grinding* memberikan alternatif yang menarik dalam bertentangan dengan kristalisasi tradisional kebanyakan karena manfaat ekonomi dan ekologis. Teknik *solvent drop grinding* merupakan modifikasi dari teknik penggilingan padat dimana dengan teknik ini dua bahan dapat digiling dengan menambahkan sejumlah kecil pelarut. Sejumlah pelarut yang ditambahkan pada

proses penggilingan dapat bertindak sebagai katalis.. *Solvent-drop grinding* merupakan metode yang dapat menawarkan perbaikan atau selektivitas dalam kristalisasi, sehingga menawarkan penerapan yang lebih luas. Teknik *solvent drop grinding* memiliki kelebihan seperti kemampuan untuk mengendalikan produksi polimorf, kristalinitas produk yang lebih baik dan dapat digunakan untuk lingkup lebih besar (Chandramouli *et al.*, 2012).

### **2.5.3 Metode *Hot Melt Extrusion***

Teknik ini dapat diterapkan dalam skala pabrik dengan mengendalikan suhu dan deformasi geser. Ekstruksi adalah metode yang berguna dalam sintesis multikomponen kristal yang melibatkan pencampuran yang efisien dan dapat meningkatkan kontak permukaan. Pada teknik ini multikomponen kristal dapat terbentuk tanpa menggunakan pelarut namun ada hal yang perlu diperhatikan seperti suhu, putaran kecepatan dan *feed rate* (Kotak *et al.*, 2015).

## **2.6 Karakterisasi Multikomponen Kristal**

Analisis yang dilakukan adalah analisis termal dengan DSC (*Differential Scanning Calorimetry*) difraktometri sinar-X serbuk dengan PXRD (*Powder X-Ray Powder Diffraction*), analisis gugus fungsi dengan FT-IR (*Fourier Transform-Infrared*) dan mikroskopik dengan SEM (*Scanning Electron Microscope*).

### 1) *Differential Scanning Calorimetry (DSC)*

Metode analisis termal *Differential Scanning Calorimetry (DSC)* merupakan metode termal utama yang digunakan untuk mengkarakterisasi profil termal material padat dengan mengidentifikasi terjadinya transisi polimorfik, pelelehan, dan desolvasi atau dehidrasi yang ditunjukkan dengan puncak endotermik dan eksotermik pada termogram (Giron, 1995). Instrumen *DSC (Differential Scanning Calorimetry)* memiliki dua furnace dan dua pinggan identik masing-masing untuk sampel dan pembanding. Kedua pinggan dipanaskan dengan laju pemanasan tertentu. Untuk menjaga laju pemanasan atau temperatur kedua sistem sama, pada saat terjadi proses endotermik seperti pelelehan dan dehidrasi, dibutuhkan aliran energi termal yang lebih tinggi pada sampel dibandingkan dengan pembanding. Sedangkan pada proses eksotermik seperti rekristalisasi, dibutuhkan aliran energi termal yang lebih rendah. Perbedaan antara aliran energi termal pada sampel dengan pembanding inilah yang dibuat plot sebagai fungsi temperatur atau waktu menjadi termogram DSC (Harmita, 2006).

### 2) *Powder X-Ray Powder Diffraction (PXRD)*

Difraktometri sinar-X merupakan metode utama yang digunakan pada studi suatu polimorf atau solvatomorf. Difraktometri sinar-X umum digunakan untuk menentukan struktur kristal, evaluasi struktur polimorf atau solvatomorf, penentuan kristalinitas, dan studi transisi fasa. PXRD digunakan untuk menganalisa padatan

kristal berdasarkan hukum Bragg yang menyatakan suatu kristal memiliki susunan atom yang teratur dan berulang sehingga jika sinar x ditembakkan pada suatu kristal maka akan dipantulkan dengan sudut pantul yang sama dengan sudut datangnya. Pola difraksi atau difraktogram terdiri dari intensitas puncak pada sudut hamburan tertentu. Instrumen PXRD terdiri atas sumber sinar-X, sample stage, detektor, dan sistem untuk mengubah sudut  $\theta$ . Sampel ditembak dengan sinar-X dengan sudut  $\theta$  dan berkas sinar yang dihamburkan akan dideteksi oleh detektor pada jarak  $2\theta$  (Harmita, 2006).

## 2) *Fourier Transform-Infra Red (FT-IR)*

Analisis spektroskopi *fourier transformation infra red (FT-IR)* dilakukan untuk mengidentifikasi gugus fungsi pada suatu senyawa. Setiap ikatan dalam suatu senyawa menyerap sinar inframerah. Ikatan tersebut dapat digunakan untuk mengidentifikasi sampel dengan membandingkan spektrum serapan sampel dengan spektrum serapan senyawa pembanding (Dachriyanus, 2004).

Dua molekul senyawa yang berbeda struktur kimianya akan berbeda pada spektrum infra merahnya. Hal ini karena jenis ikatan yang berbeda akan menyebabkan perbedaan frekuensi vibrasinya. Walaupun jenis ikatannya sama tetapi berada dalam dua senyawa yang berbeda, maka frekuensi vibrasinya pun akan berbeda (karena kedua ikatan yang sama tersebut berada dalam lingkungan yang berbeda) (Harmita, 2006).

Biasanya dalam spektrum infra merah terdapat banyak puncak, artinya puncak yang ada jauh lebih banyak daripada puncak yang diharapkan dari vibrasi pokok, sehingga perlu diperhatikan letak, bentuk (melebar atau tajam) dan intensitas (kuat atau lemah). Dengan demikian dapat dibedakan bentuk spektrum serapan dari zat yang satu dengan yang lainnya. FT-IR sering digunakan untuk karakterisasi interaksi obat-koformer di dalam kokristal. Interaksi dari radiasi elektromagnetik dengan resonansi vibrasi atau rotasi dalam struktur molekul merupakan mekanisme kerja alat ini. Data FT-IR dapat menghasilkan spektrum dari kokristal. Adanya perubahan bentuk spektrum serapan dapat dilihat dengan membandingkan spektrum serapan masing-masing obat dan koformer dengan kokristal yang dihasilkan. Hal yang dapat menyebabkan perubahan spektrum serapan adalah munculnya ikatan hidrogen pada kokristal, terutama untuk mengetahui konformasi dari kokristal yang dihasilkan dimana ikatan hidrogen pada gugus karbonil akan memperpanjang ikatan C=O. Akibatnya kekuatan ikatan C=O berkurang, sehingga pita vibrasinya muncul pada frekuensi yang lebih rendah (Harmita, 2006).

### 3) *Scanning Electron Microscope (SEM)*

*Scanning Electron Microscope (SEM)* mampu menghasilkan karakteristik topografis suatu sampel seperti kekasaran permukaan, patahan atau kerusakan, dan bentuk kristal. SEM memungkinkan perbesaran hingga 250.000x yang dilakukan dengan mengubah tuas daerah yang dipindai (Nichols, 2011). Mekanisme kerja dari SEM adalah jika seberkas elektron ditembakkan pada permukaan sampel, maka

sebagian dari elektron tersebut akan dipantulkan kembali dan sebagian lagi akan diteruskan. Jika permukaan sampel tidak rata, banyak lekukan atau berlubang, maka setiap bagian dari permukaan sampel tersebut akan memantulkan elektron dengan jumlah dan arah yang berbeda, sehingga diperoleh gambaran yang jelas dari permukaan sampel tersebut dalam bentuk tiga dimensi. Sampel yang dianalisis harus memiliki konduktivitas yang tinggi. Bahan konduktor yang biasa digunakan adalah emas atau campuran emas dan paladium (Gennaro, 1985).

## 2.7 Disolusi

Bioavailabilitas oral yang memadai adalah kunci awal untuk obat-obat yang diberikan secara oral untuk efektif dan sistemik. Disolusi yang merupakan pelepasan obat dari bentuk sediaannya adalah kepentingan primer untuk semua pembuatan konvensional, umumnya sediaan oral dalam bentuk padat dan khususnya untuk bentuk sediaan dengan model pelepasan, dan dapat menjadi tahap penentu (*rate limiting step*) untuk absorpsi obat yang diberikan secara oral. Disolusi adalah proses suatu zat solid memasuki pelarut untuk menghasilkan suatu larutan atau bisa juga didefinisikan sebagai proses suatu padatan melarut (Siregar, 2010). Laju disolusi adalah suatu proses masuknya sediaan obat masuk ke dalam saluran cerna dan 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. Uji disolusi merupakan suatu metode fisika yang berperan penting dalam pengembangan mutu

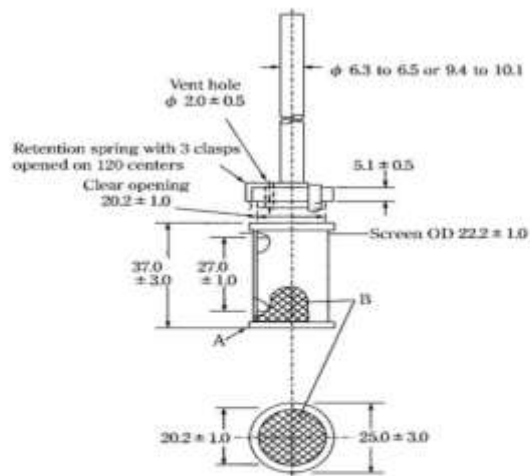
sediaan obat yang didasarkan pada pengukuran kecepatan pelepasan dan pelarutan zat aktif dari sediaannya. Uji disolusi digunakan untuk uji bioavailabilitas secara in vitro, karena hasil uji disolusi berhubungan dengan ketersediaan hayati obat dalam tubuh (Banakar,1992).

Sediaan yang tingkat kelarutannya tinggi maka kecepatan disolusi zat aktif dari bentuk sediaan akan lebih cepat, sebaliknya jika sediaan dengan tingkat kelarutan yang rendah maka kecepatan disolusi zat aktif dari bentuk sediaan akan berjalan lebih lambat dan menghasilkan bioavailabilitas yang rendah. Obat oral yang memiliki kecepatan disolusi yang rendah sering membutuhkan dosis yang tinggi untuk memperbaiki absorpsi dan efektivitas obat yang rendah agar mencapai konsentrasi terapeutik. Upaya peningkatan dosis obat merupakan alternatif yang kurang aman sehingga peneliti telah banyak melakukan modifikasi fisika, kimia, dan teknik lainnya untuk meningkatkan kecepatan disolusi. Modifikasi fisik berupa pengecilan ukuran partikel, kokristal, dispersi padat, teknik kriogenik. Faktor yang mempengaruhi kecepatan disolusi bentuk sediaan padat dapat diklasifikasikan kedalam 4 kategori utama yaitu; sifat fisikakimia obat, formulasi produk obat, proses pembuatan sediaan, dan kondisi uji disolusi. Prinsip disolusi adalah menentukan jumlah bahan obat yang terlarut dalam selang waktu tertentu (Siregar, 2013).

Metode penentuan disolusi ada beberapa macam, yaitu (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014) :

### 1. Metode Keranjang (*Rotating Basket Apparatus*)

Alat terdiri dari sebuah wadah tertutup yang terbuat dari kaca atau bahan transparan lain yang inert; sebuah motor, suatu bahan logam yang digerakkan oleh motor; dan keranjang berbentuk silinder. Wadah tercelup sebagian di dalam suatu tangas air yang sesuai, berukuran sedemikian sehingga dapat mempertahankan suhu di dalam wadah pada  $37 \pm 0,5$  °C selama pengujian berlangsung dan menjaga agar gerakan air dalam tangas air halus dan tetap. Bagian dari alat, termasuk lingkungan tempat alat diletakkan tidak boleh menimbulkan gerakan, guncangan atau gerakan akibat perputaran alat pengaduk. Wadah disolusi berbentuk silinder dengan dasar setengah bola dengan dimensi dan kapasitas sebagai berikut: untuk kapasitas nominal 1000 mL, tinggi 160 mm hingga 210 mm, diameter dalam 98 mm hingga 106 mm; untuk yang berkapasitas nominal 2000 mL, tinggi 280 mm hingga 300 mm, diameter dalam 98 mm hingga 106 mm. Komponen batang logam dan keranjang yang merupakan bagian dari pengaduk terbuat dari baja tahan karat tipe 316 atau bahan lain yang inert. Sediaan dimasukkan ke dalam keranjang yang kering pada tiap awal pengujian. Selama pengujian berlangsung, jarak antara bagian dasar dalam wadah dan keranjang adalah  $25 \pm 2$  mm (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014)

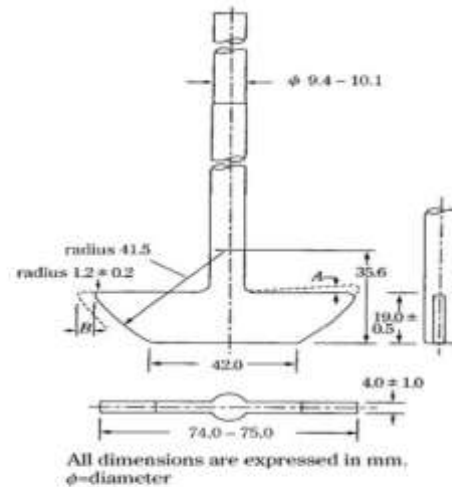


Gambar 3. Pengaduk bentuk keranjang  
(Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014)

## 2. Alat Tipe 2 (Tipe Dayung)

Sama seperti alat 1, kecuali alat ini digunakan dayung yang terdiri dari daun dan batang sebagai pengaduk. Batang berada pada posisi sedemikian sehingga sumbunya tidak lebih dari 2 mm pada setiap titik dari sumbu vertikal wadah dan berputar dengan halus tanpa goyangan yang berarti. Daun melewati diameter batang sehingga dasar daun dan batang rata. Jarak  $25 \pm 2$  mm antara daun dan bagian dasar dalam wadah dipertahankan selama pengujian berlangsung. Daun dan batang logam yang merupakan satu kesatuan dapat disalut dengan suatu penyalut inert yang sesuai. Sediaan dibiarkan tenggelam ke dasar wadah sebelum dayung mulai diputar. Sepotong kecil bahan yang tidak bereaksi seperti gulungan kawat berbentuk spiral dapat digunakan untuk mencegah mengapungnya sediaan. Metode ini mensyaratkan presisi yang ekstrim dalam geometri dayung, labu, dan perlakuan variasi yang tidak

dapat diterima dalam data disolusi berikutnya bahkan perubahan yang sangat kecil dalam penempatan (orientasi) dayung.



Gambar 4. Pengaduk bentuk dayung  
(Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014)

### 3. Alat Tipe 3 (Silinder Kaca Bolak-balik)

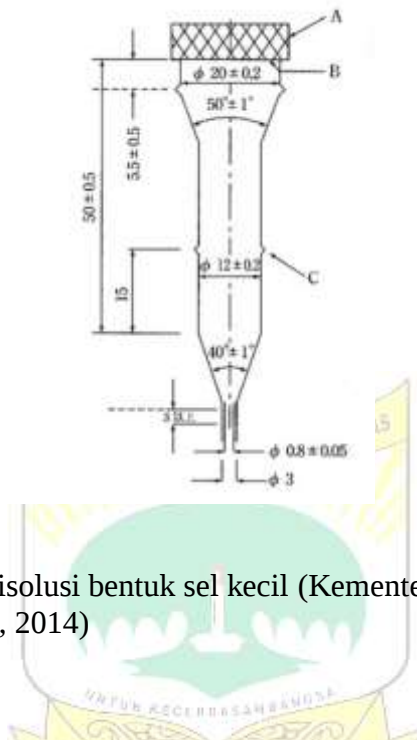
Alat terdiri dari satu rangkaian labu kaca beralas rata berbentuk silinder; rangkaian silinder kaca yang bergerak bolak-balik; penyambung inert dari baja tahan karat (tipe 316 atau yang setara) dari kasa polipropilen yang terbuat dari bahan yang sesuai, inert, dan tidak mengabsorpsi, dirancang untuk menyambungkan bagian atas dan alas silinder yang bergerak bolak-balik; dan sebuah motor serta sebuah kemudi untuk menggerakkan silinder bolak-balik secara vertikal dalam labu dan jika perlu, silinder dapat digeser secara horizontal dan diarahkan ke deretan labu yang lain.

#### 4. Alat Tipe 4 (Sel yang dapat dialiri)

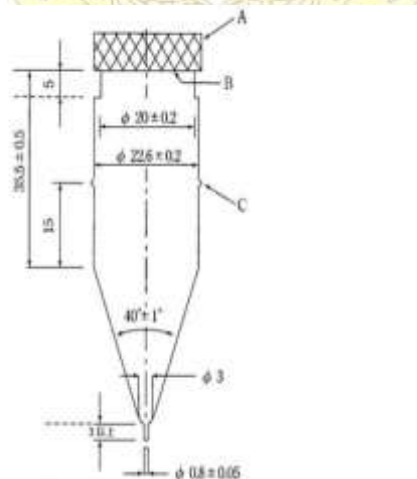
Alat terdiri dari sebuah wadah dan sebuah pompa untuk media disolusi; sebuah sel yang dapat dialiri; sebuah tangas air yang dapat mempertahankan suhu media disolusi pada  $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ} \text{C}$ . Ukuran sel dinyatakan dalam masing-masing monografi. Pompa mendorong media disolusi ke alas melalui pompa sel. Pompa memiliki kapasitas aliran antara 20 mL per jam dan 960 mL per jam dengan laju alir baku 4 mL, 8 mL, dan 16 mL per menit. Alat memberikan aliran konstan ( $\pm 5\%$  dari laju alir); profil aliran adalah sinusoidal dengan  $120 \pm 10$  pulsa/denyut per menit. Bagaimanapun juga, uji disolusi menggunakan sel yang dapat dialiri harus memperhatikan laju aliran dan denyut.

Sel terbuat dari bahan yang inert dan transparan, dipasang vertikal dengan suatu sistem penyaring yang mencegah lepasnya partikel tidak larut dari bagian atas sel; diameter sel baku adalah 12 mm dan 22,6 mm; bagian bawah yang meruncing umumnya diisi dengan butiran kaca kecil dengan diameter  $\pm 5$  mm yang diletakkan pada bagian ujung untuk mencegah cairan masuk ke dalam tabung; terdapat suatu alat pemegang tablet untuk meletakkan bentuk sediaan tertentu, misalnya tablet tatakan. Sel tercelup dalam tangas air dan suhu dipertahankan  $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ} \text{C}$ . Alat menggunakan alat dan dua cincin berbentuk O untuk menahan sel. Pompa terpisah dari unit disolusi dari getaran yang berasal dari pompa. Posisi pompa tidak boleh lebih tinggi dari posisi lanu penampung. Gunakan pipa politef dengan diameter dalam 1,6 mm dan sambungan yang ujungnya melebar dan lembam secara kimia. Alat uji

disolusi bentuk sel besar untuk tablet dan kapsul dapat dilihat pada Gambar 5. Alat uji disolusi bentuk sel kecil untuk tablet dan kapsul dapat dilihat pada Gambar 6.



Gambar 5. Alat uji disolusi bentuk sel kecil (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014)



Gambar 6. Alat uji disolusi bentuk sel besar (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014)

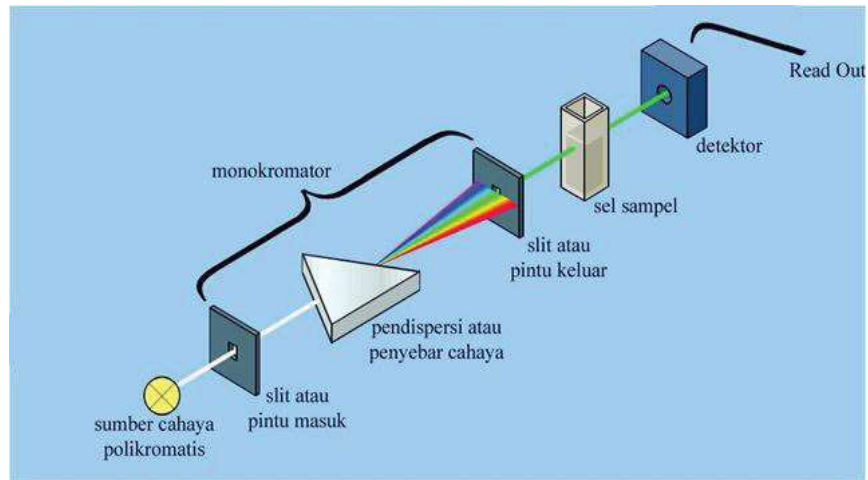
## 2.7 Spektrofotometer UV-Vis

Spektrofotometer UV-Vis adalah suatu alat ukur yang digunakan untuk menganalisa unsur-unsur yang mempunyai kadar rendah secara kuantitatif dan kualitatif. Pada analisa secara kualitatif dapat dilihat berdasarkan puncak-puncak yang dihasilkan pada spektrum dari suatu unsur tertentu, sedangkan penentuan secara kuantitatif dapat dilihat dari nilai absorbansi yang dihasilkan dari spektrum senyawa kompleks unsur yang dianalisa dengan penompleks yang sesuai (Noviarty *et al.*, 2013). Spektrofotometer UV-Vis memanfaatkan sinar dengan panjang gelombang 180-380 nm untuk daerah UV dan 380-780 nm untuk daerah *visible* atau sinar tampak. Instrumen spektrofotometer terdiri dari 2 jenis yaitu berkas tunggal (*single beam*) dan berkas rangkap (*double beam*), perbedaan pada keduanya adalah pada spektrofotometer dapat dilakukan pengukuran secara bersamaan antara kuvet yang berisi sampel dan kuvet yang berisi blanko dalam satu ruang sehingga pembacaan zat tidak dipengaruhi oleh kemungkinan adanya perubahan tegangan listrik .karena blanko dan zat diukur pada waktu yang bersamaan.

Secara umum sistem spektrofotometer terdiri dari sumber radiasi, monokromator sel, foto sel, detector dan tampilan (*display*) (Warano *et al.*, 2013). Monokromator berfungsi menghasilkan radiasi monokromatis yang diperoleh dilewatkan melalui kuvet yang berisi sampel dan blanko secara bersamaan. Sel atau kuvet adalah tempat bahan yang akan diukur absorbansinya.kuvet haru terbuat dari bahan yang tidak menyerap radiasi pada daerah yang digunakan yang biasa terbuat dari kaca tembus

sinar tetapi bisa juga yang terbuat dari plastik. Kebersihan sel harus mendapat perhatian secara khusus. Setelah sel dicuci harus dibilas dengan air. Sel juga tidak boleh dipegang pada bagian yang akan dilalui sinar yaitu pada sisi bagian bening (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1979). Fotosel berfungsi menangkap cahaya yang diteruskan zat dan mengubahnya menjadi energi listrik kemudian disampaikan ke detektor. Sedangkan *display* atau tampilan akan mengubah sinar listrik dari detektor menjadi pembacaan yang berupa meter atau angka yang sesuai dengan hasil yang dianalisis (Warano, *et al.*, 2013).

Pelarut yang digunakan untuk penetapan spektrofotometri pada daerah ultraviolet dapat digunakan air, methanol, etanol, ammonia encer, larutan natrium hidroksida, asam sulfat, asam klorida. Hindari pelarut yang mengandung pengotor yang berpengaruh terhadap serapan. Pelarut yang digunakan sebagai blanko harus berasal dari bet yang sama dengan pelarut yang digunakan untuk pembuat larutan yang akan diukur serta tidak boleh berfluoresensi pada panjang gelombang pengukuran. Larutan blanko bertujuan untuk mengkoreksi serapan yang disebabkan larutan sampel, sel ataupun dari pengaturan alat. (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1979).



Gambar 7. Alat spektrofotometri UV-Vis (*single beam*)  
(Suhartati, 2013)



## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1 Waktu dan Tempat Pelaksanaan penelitian.**

Penelitian ini telah dilakukan dari bulan Januari 2021 sampai Juni 2021 di laboratorium sediaan padat Fakultas Farmasi Universitas Andalas, Laboratorium Sentral Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM) Padang, Laboratorium Fisika FMIPA Universitas Negeri Padang, Laboratorium SEM Departemen Teknik Mesin Institut Teknologi Semarang.

#### **3.2 Alat dan Bahan**

##### **3.2.1 Alat**

Neraca analitik (Ohaus), pH-meter (SI Analytic), alat uji disolusi (Electrolab TDT-08L), spektrofotometer (Shimadzu UV-1800 240V), DSC (Mettler Toledo, Switzerland). SEM (JEOL JSM-6510LA), XRD (Shimadzu XRD-7000), FTIR Spectrometer (Shimadzu IR-Prestige 21), kuvet, lumpang dan alu, pipet mikro, desikator, aluminium foil, dan alat-alat gelas lainnya.

##### **3.2.2 Bahan**

Asam fenofibrat (Tokyo, Chemical Industri), L-Proline (Tokyo, Chemical Industri), aquades bebas CO<sub>2</sub>, etanol PA, Natrium hidroksida (NaOH), Kalium dihidrogen phosphate (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>).

### 3.3 Prosedur Penelitian

#### 3.3.1 Pemeriksaan Bahan Baku

Asam fenofibrat dan L-Proline dilakukan pemeriksaan bahan baku seperti pemerian, bau, bentuk, dan warna.

#### 3.3.2 Formula Multikomponen Kristal Asam Fenofibrat–L-Proline

Multikomponen kristal asam fenofibrat–L-Proline dibuat dengan metode *solvent drop grinding* dengan perbandingan 0,001 mol : 0,001 mol.

Tabel 2. Perhitungan asam fenofibrat–L-Proline

| BAHAN           | PERHITUNGAN BAHAN                                                    |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------|
| Asam fenofibrat | $0,001 \text{ mol} \times 318,75 \text{ g/mol} = 0,318 \text{ gram}$ |
| L-Proline       | $0,001 \text{ mol} \times 115,13 \text{ g/mol} = 0,115 \text{ gram}$ |

#### 3.3.3 Pembuatan Multikomponen Kristal Asam Fenofibrat–L-Proline

Multikomponen kristal asam fenofibrat–L-proline dibuat menggunakan metode *solvent drop grinding* dengan perbandingan 0.001 mol : 0.001 mol. Asam fenofibrat–L-proline 0,001 : 0,001 (0,318 g : 0,115 g), lalu digerus secara konstan selama lebih kurang 15 menit sambil ditetesi etanol PA sebanyak 0,108 ml ~ 3 tetes.

### **3.3.4 Karakterisasi Multikomponen Kristal Asam Fenofibrat–L-Proline**

#### **1. Analisis *Differential Scanning Calorimetry (DSC)***

Analisis dilakukan menggunakan alat DSC (Mettler Toledo, Switzerland). Sampel sejumlah 3-5 mg dikrusibel pan, kemudian ditutup dengan cover langsung dikempa, masukkan ke alat atur aliran gas nitrogen 25 ml/menit. Rentang suhu pemanasan dimulai dari 30 sampai 300°C dengan kecepatan pemanasan 10°C per menit (Yousaf,A *et al.* 2018)

#### **2. Analisis difraksi sinar-X serbuk**

Perubahan sifat padatan diamati dengan analisa difraksi sinar-X serbuk, dengan menggunakan difraktometer sinar-X (X'Pert XRD Powder type PW 30/40 PANalytical, The Netherlands). Serbuk diletakkan dalam sampel holder serta diratakan untuk mencegah orientasi partikel serbuk. Analisis dilakukan pada sudut difraksi 2 theta 5 – 50 °. Analisis difraksi sinar-X dilakukan pada asam fenofibrat murni, L-proline dan multikomponen kristal asam fenofibrat-L-proline.

#### **3. Analisa Spektroskopi FT-IR**

Sample didispersikan dalam serbuk kalium bromida dan dikompresi menjadi pellet. Spektrum sampel direkam pada bilangan gelombang 4000– 400 cm<sup>-1</sup> (Yousaf,A *et al.* 2018).

#### **4. Analisis Morfologi Kristal dengan *Scanning Electron Microscope* (SEM)**

Pemindaian mikroskop elektron asam fenofibrat dan formulasi yang dioptimalkan diperoleh melalui mikroskop elektron pengalengan (S-4800, Hitachi. Tokyo. Jepang) Setiap sampel dilekatkan pada cakram kuningan menggunakan pita karbon perekat dua sisi. Kemudian, sampel dilapisi dengan platina kuning EMI Teck lon Sputter (KS7SK) di bawah vakum ( $8 \times 10^{-3}$  mbar) pada arus 20 mA (Yousaf,A *et al.* 2018).

### **3.4 Penetapan Kadar Asam Fenofibrat dalam Multikomponen Kristal**

#### **3.4.1 Pembuatan Larutan Induk Asam Fenofibrat**

Ditimbang saksama multikomponen asam fenofibrat-L-proline yang setara dengan 10 mg asam fenofibrat dan dimasukkan ke dalam labu ukur 100 ml. Kemudian dicukupkan volume sampai tanda batas dengan etanol PA (konsentrasi 100 µg/mL).

#### **3.4.2 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Asam Fenofibrat**

Dari larutan induk asam fenofibrat dipipet 0,6 ml ke dalam labu ukur 10 ml untuk mendapatkan larutan dengan konsentrasi 6 µg/mL. Tentukan serapan maksimum asam fenofibrat dalam etanol PA pada panjang gelombang 200- 400 nm.

#### **3.4.3 Pembuatan Kurva Kalibrasi Asam Fenofibrat**

Dari larutan induk asam fenofibrat dibuat seri konsentrasi 2, 4, 6, 8, dan 10 µg/mL. Serapan masing-masing larutan diukur menggunakan spektrofotometer UV-

Vis pada panjang gelombang maksimum yang didapat dan dibuat kurva serapan terhadap panjang gelombang.

#### **3.4.4 Penentuan Kadar Asam Fenofibrat dalam Multikomponen Asam Fenofibrat-L-proline**

Penetapan kadar dilakukan terhadap asam fenofibrat dalam multikomponen kristal asam fenofibrat-L-proline. Multikomponen kristal asam fenofibrat-L-proline ditimbang saksama setara dengan 10 mg. Kemudian masing-masing dilarutkan dengan etanol pada labu ukur 100 ml dicukupkan sampai tanda batas dengan etanol (konsentrasi 100  $\mu\text{g/mL}$ ). Dibuat pengenceran 10  $\mu\text{g/mL}$  dengan mengambil 1 ml dari larutan induk, kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 10 ml dicukupkan dengan etanol sampai tanda batas. Selanjutnya diukur serapan dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum yang didapat. Kadar dihitung dengan menggunakan persamaan regresi dari kurva kalibrasi. Pengulangan penetapan kadar dilakukan sebanyak tiga kali.

### **3.5 Uji disolusi**

#### **3.5.1 Pembuatan Medium Dapar Fosfat pH 6,8**

Sebanyak 6,81 g kalium dihidrogen fosfat dilarutkan dalam 800 ml air suling, kemudian diatur pH hingga 6,8 menggunakan pH meter dengan penambahan *natrium hidroksida* (NaOH) 0,5 N. Kemudian larutan dapar fosfat dicukupkan dengan air suling bebas  $\text{CO}_2$  hingga 1000 mL (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014).

### 3.5.2 Pembuatan Larutan Induk Asam Fenofibrat

Ditimbang saksama 10 mg asam fenofibrat dan dimasukkan kedalam labu ukur 100 ml. Dilarutkan dalam medium dapar fosfat pH 6,8. Kemudian dicukupkan volume sampai tanda batas dengan dapar fosfat pH 6,8 (konsentrasi 100  $\mu\text{g/mL}$ ).

### 3.5.3 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Asam Fenofibrat dalam Dapar Fosfat pH 6,8

Asam fenofibrat ditimbang saksama 10 mg lalu dimasukkan kedalam labu ukur 100 ml dilarutkan dengan dapar fosfat pH 6,8 kemudian dicukupkan volume sampai tanda batas (konsentrasi 100  $\mu\text{g/mL}$ ). Dari larutan induk, dipipet 0,6 ml ke dalam labu ukur 10 ml untuk mendapatkan larutan dengan konsentrasi 6  $\mu\text{g/mL}$ . Tentukan panjang gelombang maksimum asam fenofibrat dalam dapar fosfat pH 6,8 pada panjang gelombang 200- 400 nm.

### 3.5.4 Pembuatan Kurva Kalibrasi Asam Fenofibrat dalam Dapar Fosfat pH 6,8

Dari larutan induk asam fenofibrat (konsentrasi 100  $\mu\text{g/mL}$ ) dibuat seri konsentrasi larutan asam fenofibrat dalam dapar fosfat pH 6,8 dengan konsentrasi 2, 4, 6, 8, dan 10  $\mu\text{g/mL}$ . Kemudian serapan diukur dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum yang diperoleh dan dibuat kurva serapan terhadap panjang gelombang.

### 3.5.5 Penetapan Profil Disolusi

Sejumlah serbuk asam fenofibrat murni ditimbang saksama 105 mg dan ditimbang multikomponen asam fenofibrat-L-proline setara dengan 105 mg asam

fenofibrat diuji disolusi menggunakan alat uji disolusi tipe 1 (metode keranjang). Medium disolusi yang digunakan dapar fosfat pH 6,8 sebanyak 900 ml. Pengujian dilakukan pada suhu 37° C dan kecepatan pengadukan 100 rpm. Sebanyak 5 ml cuplikan diambil pada menit ke-5, 10, 15, 30, 45 dan 60. Setiap pengambilan 5 ml cuplikan, diganti lagi dengan medium disolusi sebanyak 5 ml. Serapan cuplikan dibaca menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimal yang diperoleh, dan dihitung kadar asam fenofibrat yang terdisolusi yang dapat dihitung menggunakan persamaan kurva baku  $y = bx + a$ .



## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 4.1 Hasil

##### 4.1.1 Pemeriksaan Bahan Baku

a) Pemeriksaan bahan baku asam fenofibrat

Hasil pemeriksaan baku asam fenofibrat dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Pemeriksaan bahan baku asam fenofibrat

| No | Pemeriksaan                            | Persyaratan                            | Pengamatan           |
|----|----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------|
| 1  | Pemerian                               |                                        |                      |
|    | Bentuk                                 | Serbuk kristal putih atau hampir putih | Serbuk kristal putih |
|    | Warna                                  | Putih                                  | Putih                |
|    | Bau                                    | Tidak berbau                           | Tidak berbau         |
| 2  | Identifikasi                           |                                        |                      |
|    | Titik lebur (Kim <i>et al.</i> , 2016) | 185°C                                  | 185.36 °C            |

b) Pemeriksaan bahan baku L-proline

Hasil pemeriksaan bahan baku L-proline dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Pemeriksaan bahan baku L-proline

| No | Pemeriksaan  | Persyaratan<br>(Sweetman,<br>2009) | Pengamatan     |
|----|--------------|------------------------------------|----------------|
| 1  | Pemerian     |                                    |                |
|    | Bentuk       | Serbuk kristal                     | Serbuk kristal |
|    | Warna        | Putih                              | Putih          |
|    | Bau          | Tidak berbau                       | Tidak berbau   |
| 2  | identifikasi |                                    |                |
|    | Titik lebur  | 235,7°C                            | 234,8 °C       |

#### 4.1.2 Pembuatan Multikomponen Kristal Asam Fenofibrat-L-proline

Pembuatan multikomponen kristal asam fenofibrat-L-proline dengan perbandingan molar dengan formula 0,001 : 0,001 mol menggunakan metode *solvent drop grinding*. Formula multikomponen kristal asam fenofibrat-L-proline dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Formula Multikomponen Kristal Asam Fenofibrat-L-proline

| Bahan           | Jumlah (gram) |
|-----------------|---------------|
| Asam Fenofibrat | 0,318         |
| L-Proline       | 0,115         |

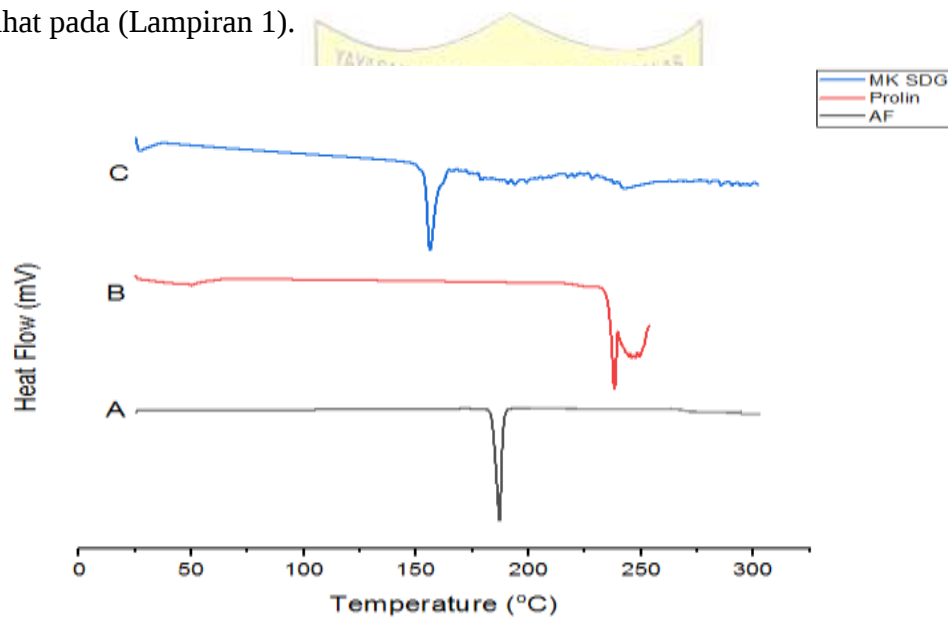
#### 4.1.3 Karakterisasi Multikomponen Kristal Asam Fenofibrat-L-proline

##### 1) Analisis *Differential Scanning Calorimetry* (DSC)

Metode analisis termal *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) merupakan metode termal utama yang digunakan untuk mengkarakterisasi profil termal material

padat dengan mengidentifikasi terjadinya transisi polimorfik, pelelehan, dan desolvasi atau dehidratasi yang ditunjukkan dengan puncak endotermik dan eksotermik pada termogram (Giron, 1995).

Hasil analisis *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) dari asam fenofibrat, L-proline, dan multikomponen kristal asam fenofibrat dapat dilihat pada Tabel 6 dan gambar gabungan termogramnya dapat dilihat pada gambar 8. Sedangkan gambar termogram masing-masing bahan aktif, koformer dan multikomponennya dapat dilihat pada (Lampiran 1).



Gambar 8. Gabungan termogram Multikomponen Asam Fenofibrat-L-proline, L-proline, dan Asam Fenofibrat

Tabel 6. Data Hasil Termogram *Differential Scanning Calorimetry (DSC)*

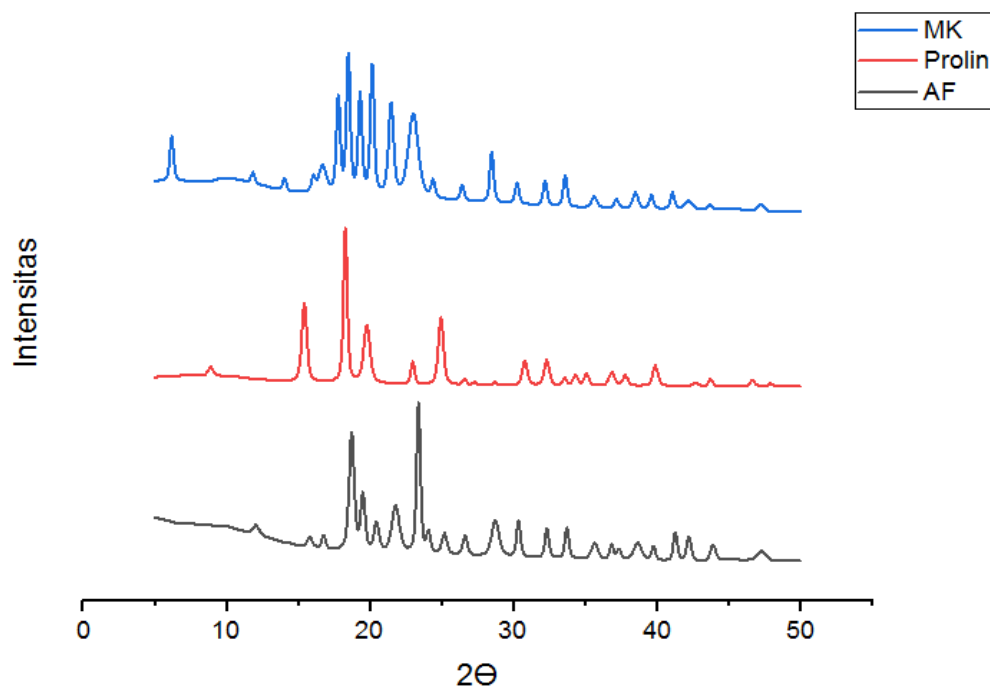
| Sampel                                          | Puncak Endotermik (°C) | Entalpi (J/g) |
|-------------------------------------------------|------------------------|---------------|
| Asam Fenofibrat                                 | 185,36                 | 192,806       |
| L-proline                                       | 234,80                 | 19,195        |
| Multikomponen Kristal Asam fenofibrat-L-proline | 156,11                 | 67,17         |

Dari termogram DSC menjelaskan terjadinya penurunan entalpi dan penurunan titik lebur pada multikomponen kristal asam fenofibrat-L-proline. Pada termogram multikomponen kristal asam fenofibrat-L-proline menunjukkan pergeseran titik lebur menjadi lebih rendah dibandingkan asam fenofibrat murni yaitu sebesar 156°C. Menurut penelitian yang dilakukan sebelumnya oleh Najih (2018) titik lebur multikomponen kristal berada dibawah titik lebur bahan aktif farmasi atau lebih rendah dari titik lebur bahan aktif dan koformer.

## 2) Analisis *Powder X-Ray Diffraction (XRD)*

Analisis difraksi sinar-X serbuk merupakan salah satu metode yang penting digunakan dalam mengkarakterisasi interaksi antara dua komponen padat, untuk memastikan terbentuknya fase kristalin baru. Menurut persamaan Bragg jika seberkas sinar-X dijatuhkan pada sampel kristal, maka bidang kristal itu akan membiaskan sinar-X yang memiliki panjang gelombang sama dengan jarak antar kisi dalam kristal tersebut. Sinar yang dibiaskan akan ditangkap oleh detektor yang kemudian diterjemahkan sebagai puncak difraksi (Gozali *et al.*, 2012).

Gabungan difraktogram XRD asam fenofibrat, L-proline dan multikomponen asam fenofibrat-L-proline dapat dilihat pada gambar 9 dan difratogram pada masing-masingnya dapat dilihat pada (Lampiran 1). Pada tabel 7 terlihat perbandingan intensitas puncak difraksi pada sudut  $2\theta$  antara Asam fenofibrat, L-proline, dan multikomponen asam fenofibrat- L-proline.



Gambar 9. Gabungan Difrakogram Multikomponen Asam Fenofibrat-L-proline, Asam Fenofibrat

➤ Keterangan ;

AF : asam fenofibrat

Tabel 7. Perbandingan Intensitas Puncak Difraksi pada Sudut  $2\theta$  antara Asam Fenofibrat, L-proline dan Multikomponen Asam Fenofibrat-L- proline

| Posisi ( $2^\circ\theta$ ) | Intensitas Puncak |           |                                                       |
|----------------------------|-------------------|-----------|-------------------------------------------------------|
|                            | Asam Fenofibrat   | L-proline | Multikomponen Kristal As. Fenofibrat- L-proline (SDG) |
| 5,9751                     | -                 | -         | 485,8205                                              |
| 15,3871                    | 133,1679          | 1480,575  | 291,9649                                              |
| 17,7791                    | -                 | -         | 963,758                                               |
| 18,3251                    | 178,3911          | 2574,105  | 798,4721                                              |
| 18,6371                    | 483,5442          | 403,7494  | 777,4829                                              |
| 19,8071                    | 266,7264          | 1121,466  | 403,1833                                              |
| 20,1451                    | 148,0093          | 417,6614  | 1179,639                                              |
| 21,4711                    | 192,1509          | 140,0793  | 911,6354                                              |
| 23,1871                    | 312,6207          | 244,2602  | 753,1097                                              |
| 23,3951                    | 624,4287          | 151,3112  | 560,961                                               |
| 25,0071                    | 145,6482          | 1158,672  | 247,6144                                              |

Pada difratogram multikomponen asam fenofibrat L-proline dapat dilihat pada (Lampiran 1) menunjukkan puncak yang khas dan tajam pada difraksi  $2\theta = 17,7791$  ;  $18,3251$  ;  $18,6371$  ;  $20,1451$  ; dan  $21,4711$  dengan interfensi masing-masing  $963,758$  ;  $798,4721$  ;  $777,4829$  ;  $1179,639$  ; dan  $911,6354$ .

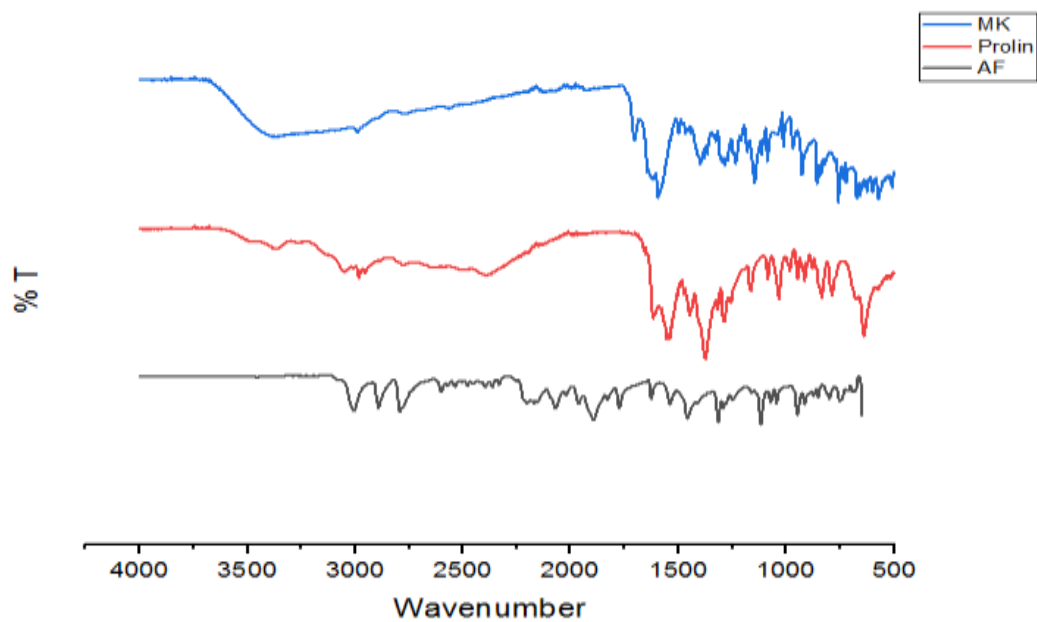
Dari data tersebut dapat menunjukkan ditemukan beberapa puncak baru pada difratogram multikomponen kristal asam fenofibrat L-proline yaitu pada difraksi  $2\theta = 5,9751$  dan  $17,7791$  dengan masing-masing intensitas  $485,8205$  dan  $963,758$  yang

menandakan telah terbentuknya multikomponen kristal. Berdasarkan penelitian sebelumnya (Dhumal, 2010) menemukan bahwa proses pembentukan multikomponen kristal menyebabkan perubahan pola difraksi yang memperlihatkan beberapa puncak baru dan perubahan peak yang mengidentifikasikan terbentuknya formasi multikomponen kristal.

### **3) Analisis spektroskopi *Fourier Transformation Infra Red* (FT- IR)**

Analisis spektroskopi *fourier transformation infra red* (FT-IR) dilakukan untuk mengidentifikasi gugus fungsi pada suatu senyawa. Setiap ikatan dalam suatu senyawa menyerap sinar inframerah. Ikatan tersebut dapat digunakan untuk mengidentifikasi sampel dengan membandingkan spektrum serapan sampel dengan spektrum serapan senyawa pembanding (Dachriyanus, 2004).

Hasil analisis dengan Spektroskopi *Fourier Transformation Infra Red* (FT-IR) asam fenofibrat, L-proline, dan multikomponen kristal asam fenofibrat, dapat dilihat pada Tabel 7, gabungan spektrum FT-IR dapat dilihat pada (Gambar 10) dan masing-masing spektrum asam fenofibrat, L-proline dan multikomponen kristal asam fenofibrat-L-proline dapat dilihat pada (Lampiran 1).



Gambar 10. Gabungan Spektrum FT-IR Multikomponen Kristal Asam Fenofibrat -L-proline, L-proline dan Asam Fenofibrat Murni

Tabe1 8. Perbandingan Bilangan Gelombang Asam Fenofibrat, L-proline, dan Multikomponen Kristal Asam Fenofibrat-L-proline

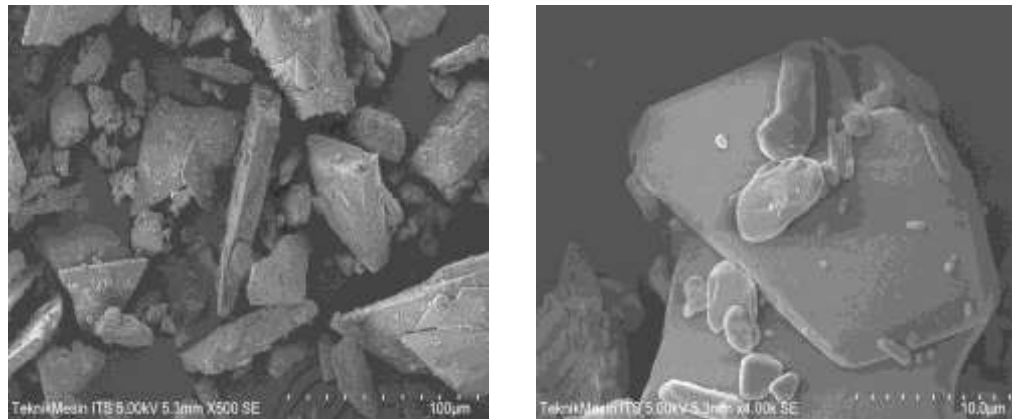
| Gugus fungsi | Rentang bilangan gelombang ( $\text{cm}^{-1}$ ) | Asam Fenofibrat | L-proline | Multikomponen As fenofibrat-L-proline (SDG) |
|--------------|-------------------------------------------------|-----------------|-----------|---------------------------------------------|
| O-H          | 3750-3000                                       | -               | 3373,56   | 3382,24                                     |
| C-H          | 3000-2700                                       | 2990,68         | 2982,96   | 2999,36                                     |
| C=O          | 1900-1650                                       | 1700,28         | -         | 1703,17                                     |

Berdasarkan data perbandingan bilangan gelombang asam fenofibrat, L-proline, dan multikomponen kristal asam fenofibrat,-L-proline dapat disimpulkan bahwa setelah dibuat multikomponen kristal asam fenofibrat-L-proline dengan metode *solvent drop grinding* dari zat murni nya pada masing-masing gugus fungsi. Berdasarkan pengamatan pada (Tabel 8) multikomponen kristal asam fenofibrat-L-proline mengalami sedikit pergeseran bilangan gelombang yang tidak signifikan dan masih berada pada rentang bilangan gelombang yang seharusnya dan tidak ditemukan gugus fungsi baru sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat ikatan kimia pada multikomponen kristal asam fenofibrat-L-proline.

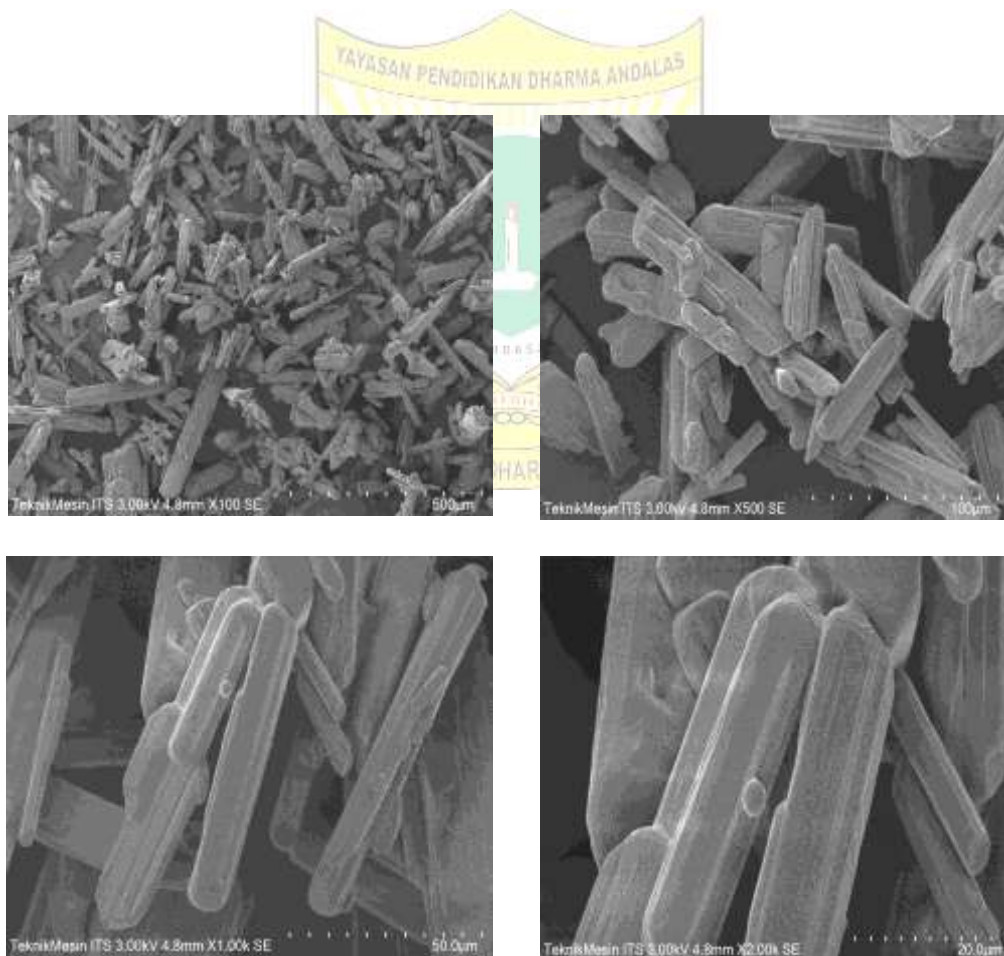
#### **4) Analisis Morfologi dengan Scanning Electron Microscope (SEM)**

Mekanisme kerja dari SEM adalah jika seberkas elektron ditembakkan pada permukaan sampel, maka sebagian dari elektron tersebut akan dipantulkan kembali dan sebagian lagi akan diteruskan. Jika permukaan sampel tidak rata, banyak lekukan atau berlubang, maka setiap bagian dari permukaan sampel tersebut akan memantulkan elektron dengan jumlah dan arah yang berbeda, sehingga diperoleh gambaran yang jelas dari permukaan sampel tersebut dalam bentuk tiga dimensi (Gennaro, 1985).

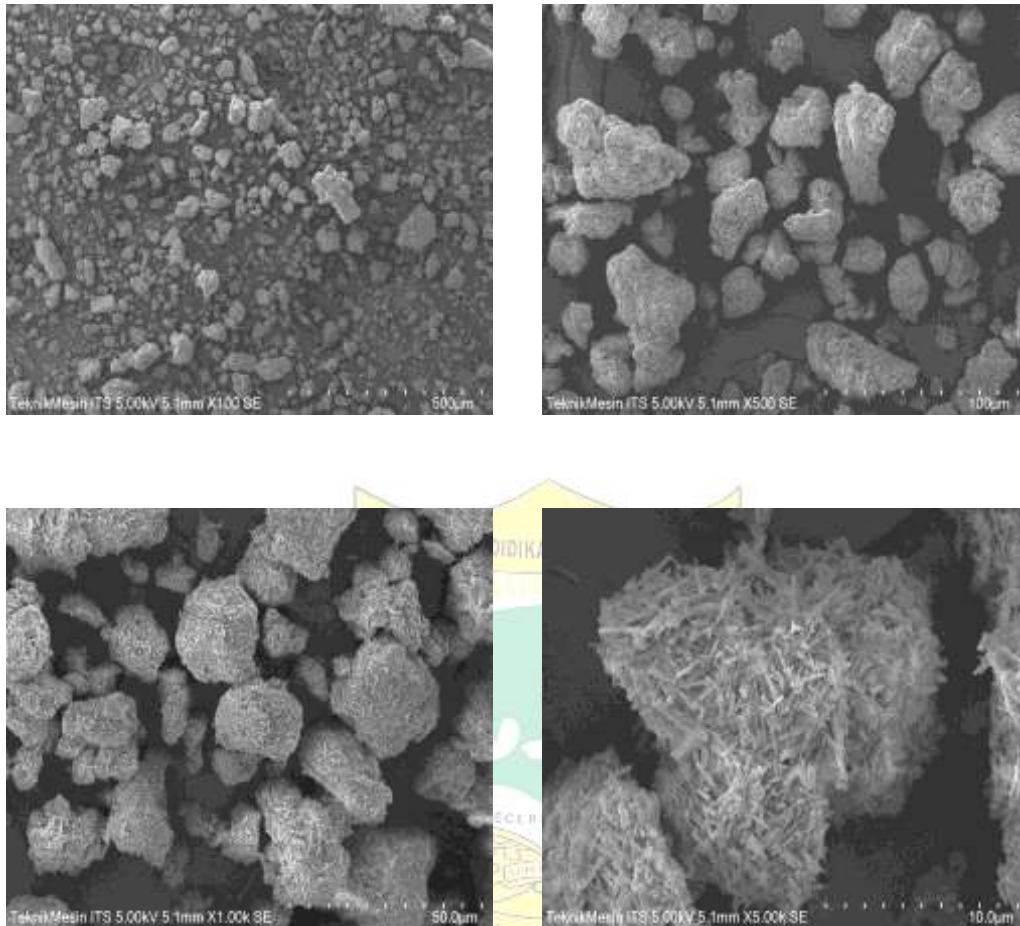
Hasil foto SEM asam fenofibrat, L-proline, dan multikomponen kristal asam fenofibrat - L-proline selengkapny dapat diketahui pada gambar 11-13.



Gambar 11. Foto SEM Asam Fenofibrat



Gambar 12. Foto SEM L-proline



Gambar 13. Foto SEM Multikomponen kristal As. Fenofibrat-L-proline

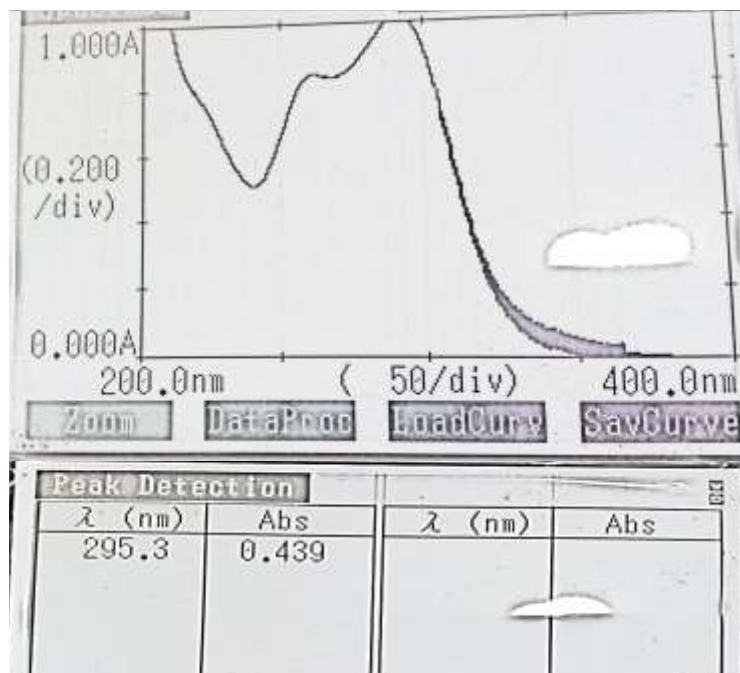
Hasil foto SEM asam fenofibrat (Gambar 11) dengan perbesaran 500x dan 3000x berbentuk menyerupai lempengan pipih, kemudian pada foto SEM L-proline dengan perbesaran 100x, 500x, 1000x, dan 2000x bentuk kristal nya menyerupai lempengan silinder dengan bentuk yang beraturan, sedangkan pada foto SEM multikomponen asam fenofibrat-L-proline terjadi perubahan habit (bentuk) kristal yaitu dengan perbesaran 100x, 500x, 1000x, dan 5000x dapat dilihat bahwa kristal

yang terbentuk berupa aglomerat dengan bongkahan padat didalamnya seperti jarum (*needle*).

#### 4.1.4 Penetapan Kadar Asam Fenofibrat dalam Multikomponen Kristal Asam Fenofibrat-L-proline

##### 1) Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Hasil pengukuran panjang gelombang maksimum asam fenofibrat dalam etanol, diperoleh panjang gelombang 295,3 nm , dapat dilihat pada (Gambar 14).



Gambar 14. Spektum UV-Vis Asam fenofibrat dalam etanol PA

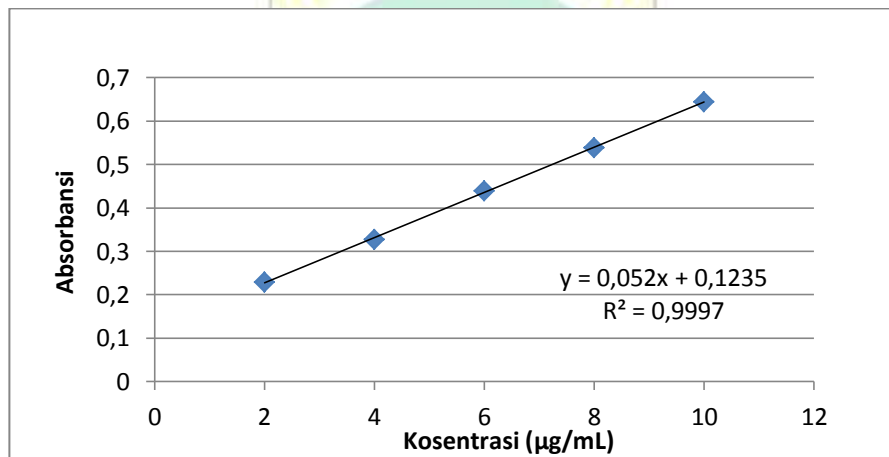
##### 2) Pembuatan Kurva Kalibrasi

Pembuatan kurva kalibrasi asam fenofibrat dilakukan dengan menggunakan pelarut etanol PA pada panjang gelombang 295,3 nm menghasilkan persamaan  $y =$

$0.052x + 0.1235$  dengan nilai  $r = 0,9998$ . Data hasil absorbansi asam fenofibrat dapat dilihat pada Tabel 9, dan kurva kalibrasi asam fenofibrat dalam etanol PA dapat dilihat pada Gambar 15.

Tabel 9. Data absorbansi asam fenofibrat dalam etanol PA

| Konsentrasi ( $\mu\text{g/mL}$ ) | A     |
|----------------------------------|-------|
| 2                                | 0.229 |
| 4                                | 0.327 |
| 6                                | 0.439 |
| 8                                | 0.538 |
| 10                               | 0.643 |



Gambar 15. Kurva kalibrasi asam fenofibrat dalam etanol PA

### 3) Hasil Penetapan Kadar Asam Fenofibrat dalam Multikomponen Kristal Asam Fenofibrat-L-proline

Hasil penetapan kadar asam fenofibrat dalam multikomponen kristal asam fenofibrat-L-proline dapat dilihat pada Tabel 10.

Tabel 10. Data Penetapan Kadar Asam Fenofibrat dalam Multikomponen Kristal Asam Fenofibrat-L-proline

| No | Sampel                                          | A<br>(Penggulangan<br>1, 2 & 3) | Kadar (mg) | %<br>Kadar | Rata-rata<br>% kadar |
|----|-------------------------------------------------|---------------------------------|------------|------------|----------------------|
| 1. | Multikomponen kristal asam fenofibrat-L-proline | 0,646                           | 9,860      | 98,603     | 99,5443              |
|    |                                                 | 0,652                           | 10,163     | 101,634    |                      |
|    |                                                 | 0,648                           | 10,086     | 98,396     |                      |

Keterangan:

➤ Kadar = konsentrasi terukur x volume larutan induk x faktor pengenceran

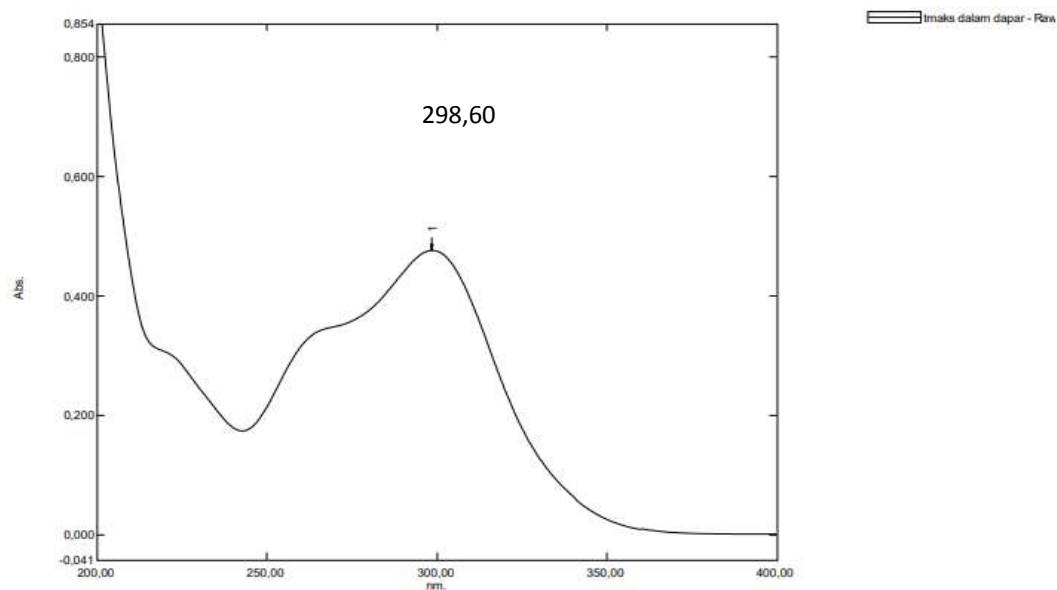
➤ % kadar =  $\frac{\text{kadar terukur}}{\text{kadar sebenarnya}} \times 100\%$

Hasil penetapan kadar asam fenofibrat dalam multikomponen kristal asam fenofibrat-L-proline dalam pelarut etanol PA menggunakan instrumen spektrofotometer UV-Vis adalah 99,5443 %.

#### 4.1.5. Uji Disolusi

##### 1) Penentuan Panjang Gelombang

Hasil penentuan panjang gelombang dan serapan maksimum asam fenofibrat dalam medium dapar fospat pH 6,8 diperoleh spektrum dengan panjang gelombang maksimum 298,6 nm , dapat dilihat pada Gambar 16.



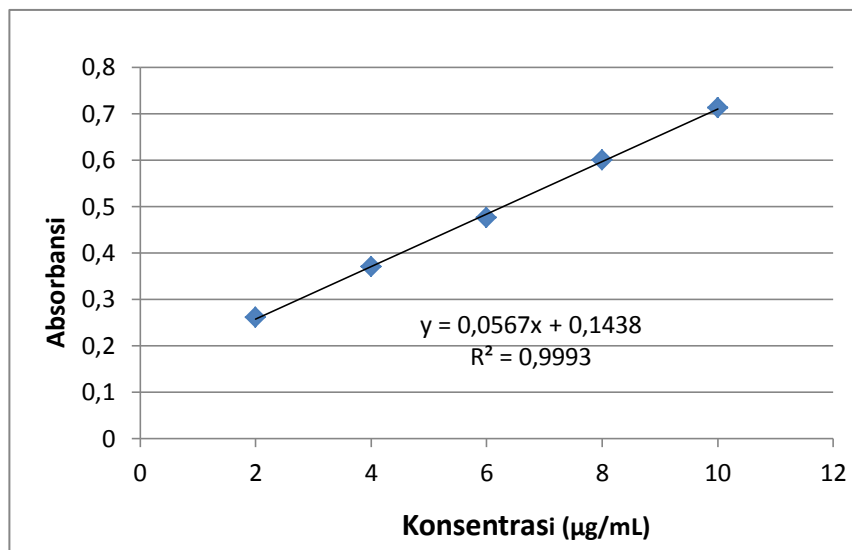
Gambar 16. Spektrum UV-Vis Asam Fenofibrat dalam dapar fospat pH 6,8

## 2) Pembuatan Kurva Kalibrasi

Hasil pembuatan kurva kalibrasi asam fenofibrat dalam medium dapar fospat pH 6,8 diperoleh persamaan garis  $y = 0.0567x + 0.1438$  dengan nilai  $r = 0.9996$ . Data absorbansi dapat dilihat pada Tabel 11 dan kurva kalibrasi dapat dilihat pada Gambar 17.

Tabel 11. Data absorbansi asam fenofibrat dalam dapar posfat pH 6,8

| Konsentrasi ( µg/mL) | A     |
|----------------------|-------|
| 2                    | 0.261 |
| 4                    | 0.37  |
| 6                    | 0.476 |
| 8                    | 0.6   |
| 10                   | 0.713 |



Gambar 17. kurva kalibrasi asam fenofibrat dalam dapar posfat pH 6,8

### 3) Penentuan Disolusi Asam Fenofibrat dan Multikomponen Kristal Asam Fenofibrat-L-proline

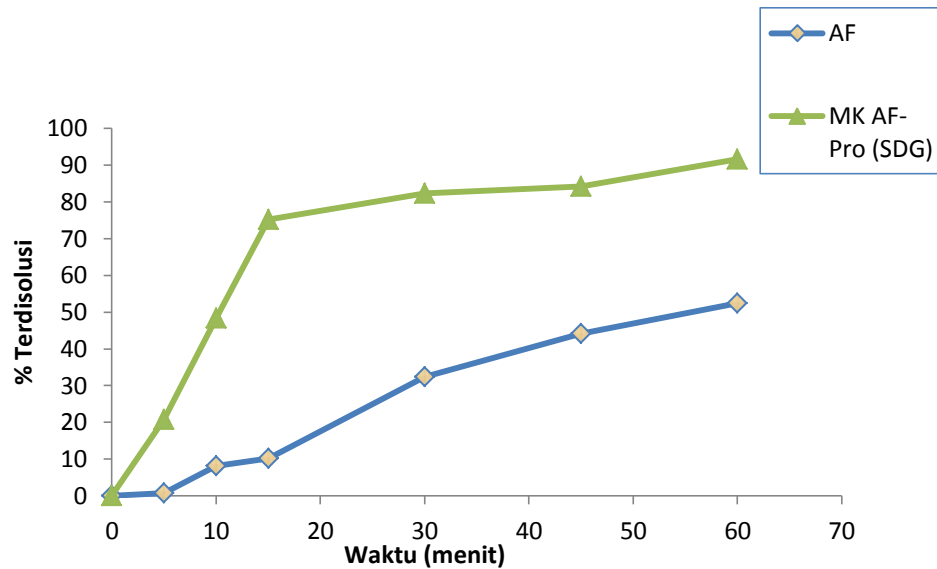
Tujuan dilakukan uji disolusi adalah untuk membandingkan laju disolusi dari asam fenofibrat murni dengan multikomponen kristal asam fenofibrat-L-proline. Pengujian disolusi menggunakan alat uji disolusi tipe 1 (keranjang) dengan kecepatan 100 rpm dan volume medium 900 mL dapar fosfat pH 6,8 selama 60 menit pada

suhu  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Hasil penentuan disolusi asam fenofibrat dan multikomponen kristal asam fenofibrat-L-proline dalam medium dapar fosfat pH 6,8 dapat dilihat pada Tabel 12, dan kurva uji disolusi dapat dilihat pada Gambar 18.

Tabel 12. Hasil uji disolusi asam fenofibrat dan multikomponen kristal asam fenofibrat-L-proline

| waktu<br>(menit) | Rata-Rata % Terdisolusi |                                                  |
|------------------|-------------------------|--------------------------------------------------|
|                  | asam fenofibrat         | Multikomponen kristal asam fenofibrat –L-proline |
| 0                | 0                       | 0                                                |
| 5                | 0.7689                  | 20.7905                                          |
| 10               | 8.2115                  | 48.3185                                          |
| 15               | 10.2004                 | 75.2289                                          |
| 30               | 32.4619                 | 82.2315                                          |
| 45               | 44.1972                 | 84.1853                                          |
| 60               | 52.3841                 | 91.5454                                          |





Gambar 18. Profil disolusi asam fenofibrat dan multikomponen asam fenofibrat dalam medium dapor fospat pH 6,8

➤ Keterangan : AF (asam fenofibrat)

MK AF-Pro (multikomponen kristal asam fenofibrat-L-proline)



## 4.2 Pembahasan

Multikomponen kristal dapat diartikan sebagai komponen kristal yang terdiri dari dua atau lebih komponen yang terikat bersama-sama dalam kisi kristal melalui interaksi nonkovalen terutama ikatan hidrogen. Tujuan dari pembentukan multikomponen kristal ini adalah untuk meningkatkan sifat fisika salah satunya yaitu laju disolusi tanpa mempengaruhi aktifitas farmakologi dari suatu zat aktif (Zaini *et al.*, 2011).

Dalam penelitian ini, bahan aktif farmasi yang digunakan adalah asam fenofibrat dan L-proline sebagai koformernya. Asam fenofibrat menggunakan pola ikatan hidrogen yang langka untuk membentuk dimer antar molekul daripada ikatan hidrogen asam karboksilat lainnya. Asam fenofibrat mengandung satu atom H donor dan dua kemungkinan akseptor, yaitu atom O dalam gugus keton karbonil dari asam organik (Newman *et al.*, 2002). Secara umum jika gugus karbonil dan karboksil asam fenofibrat terlibat dalam pembentukan interaksi spesifik dengan molekul targetnya (Rath *et al.*, 2005). Sedangkan pada koformer yang digunakan adalah L-proline yang merupakan golongan asam amino yang mempunyai gugus amina. Golongan koformer terdiri dari golongan gula, golongan asam amino, golongan asam karboksilat, dan golongan lain (Yadav *et al.*, 2009).

Dasar kemungkinan dalam pembentukan multikomponen kristal ini adalah dapat diprediksi dari ikatan hidrogen yang terbentuk, dimana atom H yang bersifat elektropositif pada gugus karboksil yang berasal pada asam fenofibrat berikatan dengan atom N (Nitrogen) yang bersifat elektronegatif pada gugus amina yang berasal dari L-proline.

Berdasarkan alasan diatas, peneliti melakukan pembuatan multikomponen kristal asam fenofibrat-L-proline menggunakan metode *Solvent Drop Grinding* dimana pada metode ini dilakukan dengan mencampurkan zat aktif farmasi dan koformer kedalam lumpang, lalu digerus dengan penambahan sedikit pelarut. Tujuan

ditambahkan pelarut yaitu berfungsi sebagai katalis atau meningkatkan laju pembentukan multikomponen kristal (Karagianni, *et al.*, 2018).

Pada penelitian ini terlebih dahulu dilakukan pemeriksaan bahan baku yang digunakan yaitu asam fenofibrat dan L-proline. Dari pemeriksaan organoleptis, asam fenofibrat berbentuk serbuk kristal berwarna putih yang hampir putih, tidak berbau. Penetapan kadar asam fenofibrat dalam multikomponen kristal diperoleh yaitu 99,5443 % .

Selanjutnya dilakukan pemeriksaan bahan baku L-proline berdasarkan persyaratan yang ada dalam *Martindale, The Complete Drug Reference* (36th Ed). Dari pemeriksaan organoleptis, L-proline berbentuk serbuk kristal berwarna putih. Setelah dilakukan pemeriksaan baku, pembuatan multikomponen kristal asam fenofibrat-L-proline dengan metode *solvent drop grinding* menggunakan perbandingan 0,001 : 0,001 mol. Tujuan rasio mol yang sama adalah untuk mengetahui apakah pada rasio atau perbandingan yang relatif kecil dapat berinteraksi dengan baik dan memberikan perubahan sifat fisikokimia yang signifikan. Kemudian dilanjutkan dengan penimbangan masing-masing bahan yaitu asam fenofibrat ditimbang sebanyak 0,318 gram dan L-proline sebanyak 0,115 gram dan kedua bahan yang telah ditimbang dimasukkan kedalam lumpang dan dilakukan penggerusan untuk memperkecil ukuran partikel dan memudahkan dalam tahapan analisis dan karakterisasi selanjutnya. Penggerusan dilakukan selama lebih kurang 15 menit sambil ditetesi dengan pelarut etanol hingga 3 tetes. Alasan pemilihan pelarut etanol

dikarenakan asam fenofibrat dan L-proline dapat larut dalam etanol. Setelah selesai sampel dimasukkan kedalam wadah vial untuk dilakukan penyimpanan didalam desikator.

Setelah pembuatan multikomponen kristal asam fenofibrat-L-proline, hasil dari kristal yang terbentuk kemudian dilakukan karakterisasi fisikokimia meliputi analisis sifat termal dengan DSC, analisis perubahan intensitas menggunakan difraksi sinar-X, identifikasi gugus fungsi dengan FT-IR, dan analisis morfologi kristal dengan SEM. Setelah itu dilakukan uji penetapan kadar, uji profil disolusi dari asam fenofibrat murni dan multikomponen kristal asam fenofibrat-L-proline.

Metode analisis termal *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) merupakan metode termal utama yang digunakan untuk mengkarakterisasi profil termal material padat dengan mengidentifikasi terjadinya transisi polimorfik, pelelehan, dan desolvasi atau dehidratasi yang ditunjukkan dengan puncak endotermik dan eksotermik pada termogram (Giron, 1995). Termogram DSC asam fenofibrat menunjukkan puncak endotermik yang melebur pada temperatur 185,36 °C dan entalpi sebesar 192,806. Termogram L-proline menunjukkan puncak endotermik yang melebur pada suhu 234,80 °C dengan entalpi sebesar 19,195 °C. Sedangkan pada termogram multikomponen kristal asam fenofibrat-L-proline menunjukkan menunjukkan puncak endotermik yang melebur pada suhu 156,11 °C dengan entalpi sebesar 67,17 yang artinya terjadi pergeseran titik lebur menjadi lebih rendah dibandingkan asam fenofibrat murni yaitu sebesar 156°C. Energi peleburan multikomponen kristal asam

fenofibrat-L-proline dengan asam fenofibrat murni juga mengalami penurunan yaitu 67,17 J/g dari energi peleburan asam fenofibrat murni 192, 806 J/g. Menurut penelitian yang dilakukan sebelumnya oleh Najih (2018) titik lebur multikomponen kristal berada dibawah titik lebur bahan aktif farmasi atau lebih rendah dari titik lebur bahan aktif dan koformer.

Analisis difraksi sinar-X serbuk merupakan salah satu metode yang penting digunakan dalam mengkarakterisasi interaksi antara dua komponen padat, untuk memastikan terbentuknya fase kristalin baru. Terbentuknya fase kristalin baru akan terlihat dari difraktogram sinar-X. Prinsip kerja dari alat ini berdasarkan hukum bragg yaitu jika seberkas sinar-X dijatuhkan pada sampel kristal, maka bidang kristal itu akan membiaskan sinar-X yang memiliki panjang gelombang sama dengan jarak antar kisi dalam kristal tersebut. Sinar yang dibiaskan akan ditangkap oleh detektor yang kemudian diterjemahkan sebagai puncak difraksi (Gozali *et al.*, 2012).

Puncak karakteristik dari difratogram asam fenofibrat yang khas dan tajam ditunjukkan pada sudut difraksi  $2\theta = 18,6371$  ;  $23,1871$  dan  $23,3951$  dengan intensitas masing-masing 483,5442 ; 312,6207 ; dan 624,4287 dapat dilihat pada (Lampiran 1). Puncak karakteristik difratogram L-proline yang khas dan tajam ditunjukkan pada sudut difraksi  $2\theta = 15,3871$  ;  $18,3251$  ;  $19,8071$  ; dan  $25,0071$  dengan intensitas masing-masing 1480,575 ; 2574,105 ; 1121,466 ; dan 1158,672 dapat dilihat pada (Lampiran 1). Sedangkan pada multikomponen kristal asam fenofibrat L-proline masih terdapat puncak- puncak dari asam fenofibrat dan L-

proline. Pada difratogram multikomponen asam fenofibrat L-proline dapat dilihat pada (Lampiran 1) menunjukkan puncak yang khas dan tajam pada difraksi  $2\theta = 17,7791$  ;  $18,3251$  ;  $18,6371$  ;  $20,1451$  ; dan  $21,4711$  dengan interfensi masing-masing  $963,758$  ;  $798,4721$  ;  $777,4829$  ;  $1179,639$  ; dan  $911,6354$ .

Dari data tersebut dapat menunjukkan ada ditemukan puncak baru pada difratogram multikomponen kristal asam fenofibrat L-proline dimana puncak interfensi tersebut tidak tidak terdapat pada asam fenofibrat maupun L-proline. Puncak baru tersebut dapat ditunjukkan pada difraksi  $2\theta = 5,9751$  dan  $17,7791$  dengan masing-masing intensitas  $485,8205$  dan  $963,758$ . Adanya perbedaan pola difraksi dari asam fenofibrat, L-proline, dan multikomponen asam fenofibrat-L-proline menunjukkan adanya karakteristik kristal baru. Berdasarkan penelitian sebelumnya Dhumal (2010) menemukan bahwa proses pembentukan multikomponen kristal menyebabkan perubahan pola difraksi yang memperlihatkan beberapa puncak baru dan perubahan peak yang mengidentifikasi telah terbentuknya formasi multikomponen kristal. Dari hasil ini semakin memperkuat prediksi bahwa telah terbentuk suatu kristal baru antara asam fenofibrat dan L-proline.

Analisis spektroskopi *fourier transformation infra red* (FT-IR) dilakukan untuk mengidentifikasi gugus fungsi pada suatu senyawa. Setiap ikatan dalam suatu senyawa menyerap sinar inframerah. Ikatan tersebut dapat mengalami *stretching* ataupun *bonding* juga dapat digunakan untuk mengidentifikasi sampel dengan membandingkan spektrum serapan sampel dengan spektrum serapan senyawa

pembandingan (Dachriyanus, 2004). Analisis spektroskopi *fourier transformation infra red* (FT-IR) merupakan perkembangan dari spektroskopi inframerah. Teknik ini dapat menunjukkan gugus fungsi yang bertanggung jawab pada perubahan kimia atau interaksi supramolekul nonkovalen. Hal ini dapat dilihat dari variasi bentuk puncak dan intensitas spektrum serapan yang dihasilkan (Kumar, 2019).

Analisis *fourier transformation infra red* (FT-IR) dilakukan untuk mendukung hasil analisis DSC dan XRD. Analisis ini digunakan untuk mengkarakterisasi interaksi antar molekul antara dua komponen padat. Pergeseran pita transmitan dalam spektrum FT-IR digunakan untuk menjelaskan pembentukan interaksi antara dua komponen. Dengan melihat ada atau tidaknya pergeseran spektrum yang terbentuk dari multikomponen asam fenofibrat-L-proline yang didapat dari metode *solvent drop grinding* dengan perbandingan 0,001:0,001 mol. Adanya interaksi antarmolekul inilah yang secara signifikan dapat memengaruhi sifat fisikokimia senyawa salah satunya laju disolusi.

Berdasarkan hasil spektrum yang dihasilkan dari analisis spektroskopi *fourier transformation infra red* (FT-IR) asam fenofibrat menunjukkan adanya gugus fungsi C–H pada bilangan gelombang  $2990,68\text{ cm}^{-1}$ , dan gugus fungsi C=O pada bilangan gelombang  $1700,28\text{ cm}^{-1}$ . Pada spektrum FT-IR L-proline terlihat adanya gugus fungsi O–H pada bilangan gelombang  $3373,56\text{ cm}^{-1}$ , gugus fungsi C–H pada bilangan gelombang  $2982,96\text{ cm}^{-1}$ .

Sedangkan pada spektrum FT-IR multikomponen asam fenofibrat-L-proline terlihat adanya gugus fungsi O–H pada bilangan gelombang  $3382,24\text{ cm}^{-1}$ , gugus

fungsi C-H pada bilangan  $2999,36\text{ cm}^{-1}$  dan gugus fungsi C=O pada bilangan gelombang  $1703,17\text{ cm}^{-1}$ . Analisis spektroskopi *fourier transformation infra red* (FT-IR) merupakan salah satu teknik yang penting untuk melihat adanya interaksi *intermolecular* (antar molekul) apakah antara molekul A dan molekul B dapat terjadi ikatan nonkovalen yaitu ikatan hidrogen. Dalam hal ini interaksi antarmolekul yang dimaksud adalah ikatan hidrogen yang terbentuk dari atom H yang mempunyai keelektronegatifan yang tinggi yang berasal dari gugus karboksilat berikatan dengan atom N yang mempunyai keelektronegatifan tinggi yang berasal dari gugus amina pada L-proline.

Dalam hasil analisa FT-IR ini ditemukan adanya gugus fungsi OH yang mempunyai karakter spesifik pada multikomponen kristal asam fenofibrat-L-proline yang ditunjukkan pada bilangan gelombang  $3382,24\text{ cm}^{-1}$  yang berarti antara zat aktif berupa asam fenofibrat dengan koformer L-proline dapat membentuk ikatan hidrogen yang menunjukkan bahwa telah terbentuk multikomponen kristal. Sehingga dapat disimpulkan bahwa dari bilangan gelombang yang dihasilkan setelah dibuat multikomponen asam fenofibrat-L-proline dari zat murni nya mengalami sedikit pergeseran bilangan gelombang yang tidak signifikan dan masih berada pada rentang bilangan gelombang yang seharusnya. Berdasarkan pengamatan pada tabel 8 pada multikomponen kristal asam fenofibrat-L-proline tidak ditemukan gugus fungsi baru sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat ikatan kimia baru pada multikomponen kristal asam fenofibrat-L-proline.

Mekanisme kerja dari SEM adalah Jika seberkas elektron ditembakkan pada permukaan sampel, maka sebagian dari elektron tersebut akan dipantulkan kembali dan sebagian lagi akan diteruskan. Jika permukaan sampel tidak rata, banyak lekukan atau berlubang, maka setiap bagian dari permukaan sampel tersebut akan memantulkan elektron dengan jumlah dan arah yang berbeda, sehingga diperoleh gambaran yang jelas dari permukaan sampel tersebut dalam bentuk tiga dimensi (Gennaro, 1985).

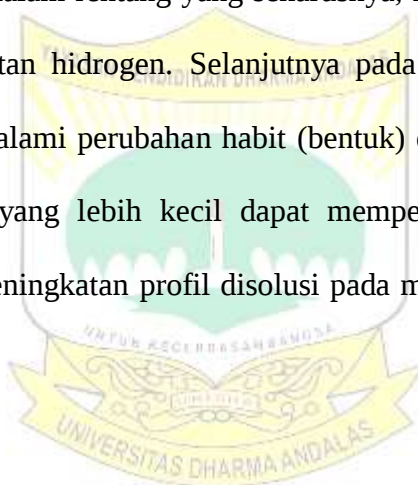
Hasil foto SEM asam fenofibrat (Gambar 18) dengan perbesaran 500x dan 4000x berbentuk menyerupai lempengan pipih, kemudian pada foto SEM L-proline dengan perbesaran 100x, 500x, 1000x, dan 2000x menunjukkan morfologi kristal L-proline lempengan silinder dengan bentuk yang beraturan sedangkan pada foto SEM multikomponen kristal asam fenofibrat-L-proline terjadi perubahan habit (bentuk) kristal yaitu dengan perbesaran terkecil 100x sampai 5000x dapat dilihat bahwa kristal yang terbentuk seperti jarum (*needle*). Adanya perubahan bentuk dari hasil SEM ini menunjukkan bahwa terjadinya interaksi antara kedua zat yang memengaruhi morfologi kristal masing-masing zat (Alatas *et al.*, 2013).

Setelah dilakukan karakterisasi pada asam fenofibrat, L-proline, dan multikomponennya yang meliputi analisis DSC, analisis difraksi sinar-X, FT-IR dan SEM, kemudian dilakukan uji penetapan kadar asam fenofibrat dalam multikomponen kristal. Sebelum dilakukan uji penetapan kadar asam fenofibrat dalam multikomponen kristal dilakukan penentuan panjang gelombang maksimal

menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 400-200 nm. Penentuan panjang gelombang maksimum asam fenofibrat menggunakan pelarut etanol PA dan diperoleh panjang gelombang maksimum 295,3 nm. Penetapan kadar dilakukan pada multikomponen asam fenofibrat-L-proline dengan pelarut etanol menggunakan Spektrofotometer UV-Vis menggunakan panjang gelombang maksimum yang didapat yaitu 295,3 nm. Dalam penentuan kadar zat aktif, terlebih dahulu dibuat kurva kalibrasi dengan membuat seri konsentrasi dari 2, 4, 6, 8, dan 10 µg/mL didalam pelarut etanol sehingga didapatkan persamaan regresi  $y = 0,052x + 0,1235$  dengan nilai  $r = 0,9998$ . Hasil penetapan kadar asam fenofibrat dalam multikomponen kristal asam fenofibrat-L-proline dalam pelarut etanol menggunakan instrumen Spektrofotometer UV-Vis adalah 99,5443 %.

Pada penentuan profil disolusi dari asam fenofibrat dan multikomponen kristal asam fenofibrat-L-proline menunjukkan bahwa terjadi peningkatan disolusi terhadap multikomponen asam fenofibrat-L-proline daripada asam fenofibrat murni. Peningkatan disolusi dikarenakan pengaruh dari penambahan koformer menggunakan metode *solvent drop grinding*. Pada uji disolusi terlihat bahwa persen disolusi asam fenofibrat murni pada menit ke-60 sebesar 52,384 % sedangkan persen disolusi pada multikomponen kristal asam fenofibrat-L-proline pada menit ke-60 sebesar 91,5454 %. Dari hasil disolusi ini menunjukkan bahwa multikomponen kristal asam fenofibrat-L-proline meningkat secara signifikan dibandingkan dengan asam fenofibrat murni.

Berdasarkan uraian diatas, dapat dilihat bahwa disolusi dari multikomponen kristal asam fenofibrat-L-proline menggunakan metode *solvent drop grinding* mengalami peningkatan. Hasil ini juga didukung oleh analisis termal *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) yang mengalami pergeseran puncak endotermik dan penurunan entalpi. Hal ini juga didukung oleh data analisis menggunakan XRD yang menunjukkan pembentukan difraksi kristal yang baru. Kemudian analisis FT-IR dilakukan untuk mendukung analisis DSC dan XRD adanya pergeseran bilangan gelombang namun tetap dalam rentang yang seharusnya, menunjukkan bahwa kedua senyawa membentuk ikatan hidrogen. Selanjutnya pada hasil SEM, dimana pada multikomponennya mengalami perubahan habit (bentuk) dari zat aktif dan koformer dengan ukuran partikel yang lebih kecil dapat mempengaruhi disolusi sehingga terjadi sehingga terjadi peningkatan profil disolusi pada multikomponen kristal asam fenofibrat-L-proline.



## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

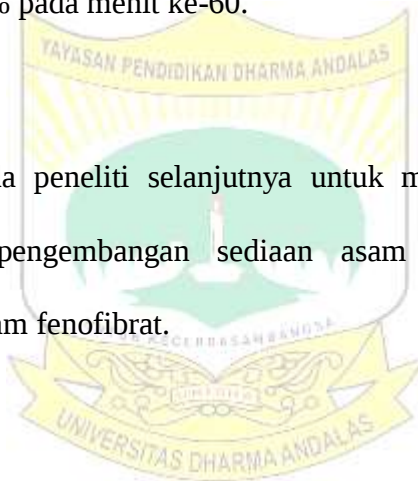
#### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa :

Pembentukan multikomponen kristal asam fenofibrat-L-proline menggunakan metode *solvent drop grinding* dapat meningkatkan persen kadar terdisolusi dari asam fenofibrat yaitu 91,5454 % pada menit ke-60.

#### 5.2 Saran

Disarankan kepada peneliti selanjutnya untuk melakukan penelitian lebih lanjut terkait metode pengembangan sediaan asam fenofibrat dalam upaya meningkatkan disolusi asam fenofibrat.



## DAFTAR PUSTAKA

- Alagona P. 2010. Fenofibric acid: a new fibrate approved for use in combination with statin for the treatment of mixed dyslipidemia. *Dove Press Journal*. 6(1):351–362.
- Alatas F. Soewandhi SN, Sasongko L, Ismunandar and Uekusa H. 2013. Cocrystal Formation Between Didanosine and Two Aromatic Acids. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutikal Science*. 5(3):275-280.
- Banakar UV. 1992. *Pharmaceutical Dissolution Testing*. New York, US: Marcel Dekker Inc.
- Berry DJ and Steed JW. 2017. *Pharmaceutical Cocrystals, Salts and Multicomponent Systems; Intermolecular Interactions and Property Based Design*. *Advanced Drug Delivery Reviews*.1-22.
- Chandramouli Y, Gandhimathi R, Rubia B, Vikram A, Mahitha B, and Imroz SM. 2012. Review on Cocrystal as An Approach With Newer Implications in Pharmaceutical Field. *International Journal of Medicinal Chemistry & Analysis*. 2(2):91–100.
- Dachriyanus. 2004. *Analisis struktur senyawa organik secara spektroskopi*. Padang, Indonesia: Multimedia LPTIK Universitas Andalas Padang.
- Dhumal RS, Kelly AL, York P, Coates PD, and Paradkar. 2010. Cocrystallization and Simultaneous Agglomeration Using Hot Melt Extrusion. *Pharmacy Research*. (27): 2725-2733.
- Chaudhari S, Nikam SA, Khatri N, and Wakde S. 2018. Co-Crystals: a Review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 8(6):350-358.
- Fucke K, Myz SA, Shakhtshneider TP, Boldyreva EV, and Griesser U. J. 2012. How good are the crystallisation methods for co-crystals. A comparative study of piroxicam w. *New Journal of Chemistry*. 1969-1977.
- Gennaro AR. 1985. *Remington pharmaceutical Science*, 17<sup>th</sup> Ed. Easton: Mack Publishing Company.
- Giron. 1995. *Thermal Analysis and Calorimetric Methods in Characterization of Polymorphs and Solvates*. *Thermochimica Acta*.1-59.

- Godfrey AR, DiGiacinto J, and Davis MW. 2011. Single-dose bioequivalence of 105-mg fenofibric acid tablets versus 145-mg fenofibrate tablets under fasting and fed conditions : a report of two phase I, open-label, single-dose, randomized, crossover clinical trials. *Clinical Therapeutics*. 33(6):766–775.
- Gozali D, Bahti HH, Soewandhani SN dan Abdassah M. 2012. Pembentukan Kokristal Antara Kalsium Atorvastatin dengan Isonikotinamid dan Karakterisasinya. *Jurnal Sains Materi Indonesia*. 103-110.
- Grothe E, Meekes H, Vlieg E, Horst JH, and Gelder R. 2016. Solvates, Salts, and Cocrystals: A Proposal for a Feasible Classification System. *American Chemical Society*. 3237-3243.
- Harmita. 2006. Buku Ajar Analisis Fisikokimia. Depok, Indonesia: Departemen Farmasi FMIPA Universita Indonesia.
- Karagianni A, Malamatari M, and Kachrimanis K. 2018. Pharmaceutical Cocrystals: New Solid Phase Modification Approaches for the Formulation. *Journal of Pharmaceutics*. 10(18): 1-30.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 1979. Farmakope Indonesia, Edisi ke III. Jakarta, Indonesia: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2014. Farmakope Indonesia, Edisi ke V. Jakarta, Indonesia: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2020. Farmakope Indonesia, Edisi ke VI. Jakarta, Indonesia: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Kim KS, Kim JH, Jin SG, Kim DW, Kim DS, Kim JO, Yong CS, Cho KH, Li DX, Woo JS, and Choi HG. 2016. Effect of magnesium carbonate on the solubility, dissolution and oral bioavailability of fenofibric acid powder as an alkalising solubilizer. *Archives of Pharmacal Research*. 39(4):531–538.
- Kotak U, Prajapati V, Solanki H, Jani G, and Jha P. 2015. Co-Crystallization Technique Its Rationale and Recent Progress. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 1484-1508.
- Kumar A. 2019. Fourier transform infrared spectroscopy: Data interpretation and applications in structure elucidation and analysis of small molecules and nanostructures, *Data Processing Handbook for Complex Biological Data Sources*. Elsevier HS Journals. 77-96.

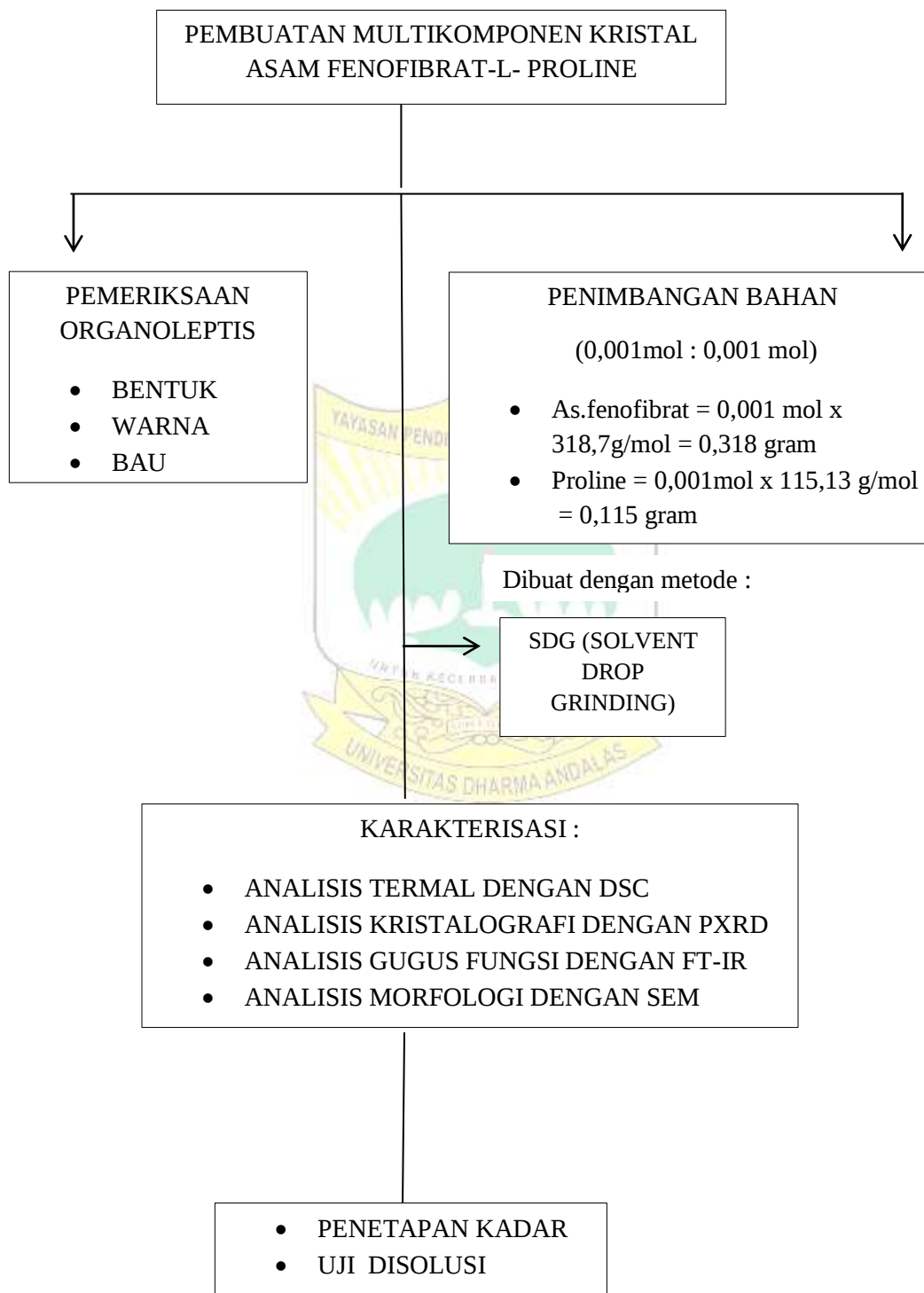
- Krishnaiah YSR. 2010. Pharmaceutical Technologies for Enhancing Oral Bioavailability of Poorly Soluble Drugs. *Journal of Bioequivalence and Bioavailability*. 2(2):28–36.
- Ling H , John TL , and Daniel H. 2013. A Review of Currently Available Fenofibrate and Fenofibric Acid Formulations. *Cardio. Journal Compilation*. 4(2):47-55.
- Najih YA, Bambang W, Pramudita R, and Ade IM. 2018. Characterization of Meloxicam and Malonic Acid co-crystal Prepared with Slurry Method. *Journal Islamic Pharmaceutical*. 3(2):51-58.
- Newman JM, Papadakis MM, Thompson HW and Lalancette RA. 2002. *Acta Crystallographica: Fenofibric Acid*. C61. o81-o84.
- Nichols D. 2011. Microscopy, In: *Solid State Characterization of Pharmaceuticals*, R.A., Storey., I.Ymen, John Wiley & Sons Ltd. 287-346.
- Nugrahani I, Utamia D, Ibrahima, Nugrahani YP, and Uekusab H. 2018. Zwitterionic cocrystal of diclofenac and L-proline: Structure determination, solubility, kinetics of cocrystallization, and stability study. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 168-176.
- Nugrahani I, Utamia D, Ibrahima, Nugrahani YP, and Uekusab H. 2020. Composing Novel Diclofenac Potassium and L-Proline Salt Cocrystal as a Strategy to Increase Solubility and Dissolution. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 3423-3438.
- Noviarty dan Dian A. 2013. Analisis Neodimium Menggunakan Metoda Spektrofotometri UV-VIS. *Pusat Teknologi Bahan Bakar Nuklir BATAN*. 11(4): 9-17.
- Patole T and Deshpande A. 2014. Co–Crystallization- a technique for solubility enhancement. *International Journal Pharmaceutical Science and Research*. 5(9):3566-3576.
- Qiao N, Li M, Schlindwein W, Malek N, Davies A, and Trappitt G. 2011. Pharmaceutical cocrystals: An overview. *International Journal Pharmaceutical*. 419(1-2):1-11.
- Rath NP, Haq W, and Balendiran GK. 2005. Fenofibric acid, *Acta Crystallographica Section C Crystal Structure Communications*. 61(2):81–84.
- Sagala RJ. 2019. Metode Peningkatan Kecepatan Disolusi Dikombinasi Dengan Penambahan Surfaktan (Review: The Different Methods of Enhancing Dissolution Rate by the Present of Surfactant). *Galenika Journal of pharmacy*. 5(1):84-92.

- Setyawan D, dan Zaini E. 2018. Polimorf Bahan Aktif Farmasi. Surabaya, Indonesia. Airlangga University Press.
- Siregar CJP dan Wikarsa S. 2010. Teknologi Farmasi Sediaan Tablet Dasar-Dasar Praktis. Jakarta: Kedokteran EGC.
- Suhartati T. 2013. Dasar- Dasar Spektrofotometri UV-VIS dan Spektrometri Massa Untuk Penentuan Struktur Senyawa Organik. Bandar lampung, Indonesia: Team Anugrah Utama Raharja.
- Sun T, Hall ML, Isbester PK, and Whiteheat BR. 2009. Fenofibric acid polymorph; methods of making; and methods of use thereof. United States Patent Application Publication.
- Sweetman SC. 2009. Martindale, The Complete Drug Reference, 36<sup>th</sup> Ed. London: The Pharmaceutical Press.
- Thakuria R, Delori A, Jones W, Lipert MP, Roy L, and Rodriguez-hornedo N. 2013. Pharmaceutical Cocrystals And Poorly Soluble Drugs. International Journal of Pharmaceutics. 101-125.
- Triani F. 2012. Pengaruh Metode Pembentukan Kokristal Terhadap Laju Pelarutan Karbamazepin Menggunakan Asam Suksinat sebagai Koformer. [Skripsi]. Depok: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Program Studi Farmasi Universitas Indonesia.
- Vishweshwar PJA, McMahon JA, and Zaworotko M. 2006. Pharmaceutical Co-Crystals. Journal of Pharmaceutical of Science. 95(3):499-516.
- Warono D dan Syamsudin. 2013. Unjuk Kerja Spektrofotometer Untuk Analisa Zat Aktif Ketoprofen. Konversi Jurusan Teknik Kimia Fakultas Teknik Universitas Muhammadiyah. 2(2):57-65.
- Yousaf AM, Ramzan M, Shahzad Y, Mahmood T, and Jamshaid M. 2018. Fabrication and in vitro characterization of fenofibric acid-loaded hyaluronic acid-polyethylene glycol polymeric composites with enhanced drug solubility and dissolution rate. International Journal of Polymeric Materials and Polimeric Biomaterials. 1-7.
- Yadav AV, Shete AS, Dabke AP, Kulkarni PV and Sakhare SS. 2009. Co-crystals: a novel approach to modify physicochemical properties of active pharmaceutical ingredients. Indian Journal Pharmacy Science. 71(4): 359-70.

Zaini E, Halim A, Soewandhi S N, dan Setyawan D. 2011. Peningkatan Laju Pelarutan Trimetoprim Melalui Metode Ko-Kristalisasi dengan Nikotinamida. Jurnal Farmasi Indonesia. 5(4): 205 -212.



## Lampiran1. Skema Kerja



## Lampiran 2. Data Hasil Penelitian



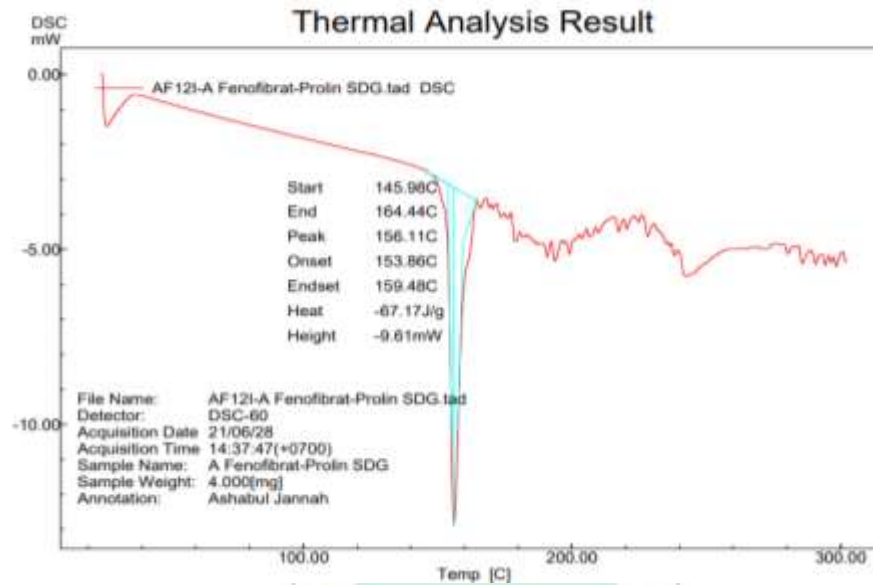
Gambar 19 (a) Asam fenofibrat, (b) L-Proline

Hasil Multikomponen Kristal Asam Fenofibrat-L-proline dengan Metode *Solvent Drop Grinding*.

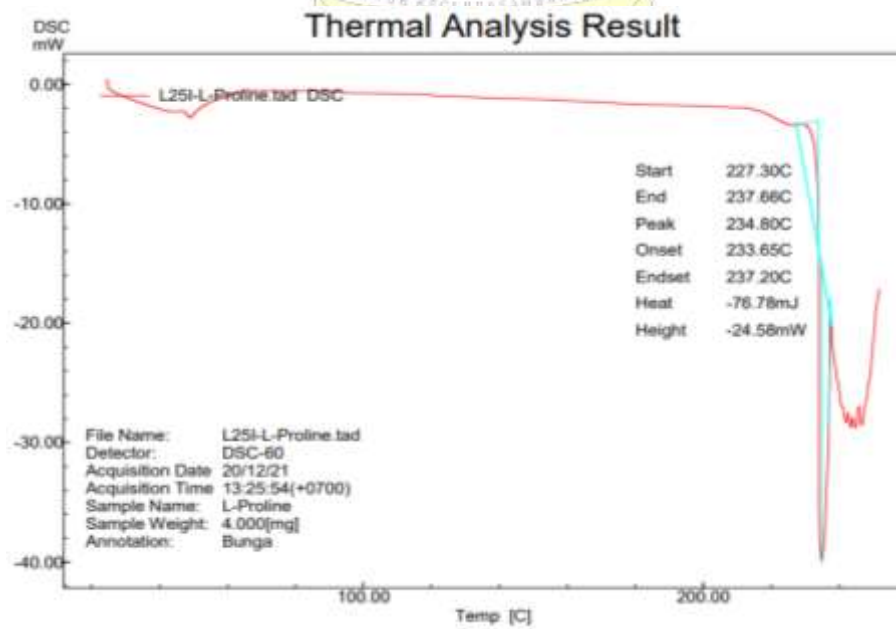


Gambar 20. Multikomponen Kristal Asam Fenofibrat-L-proline

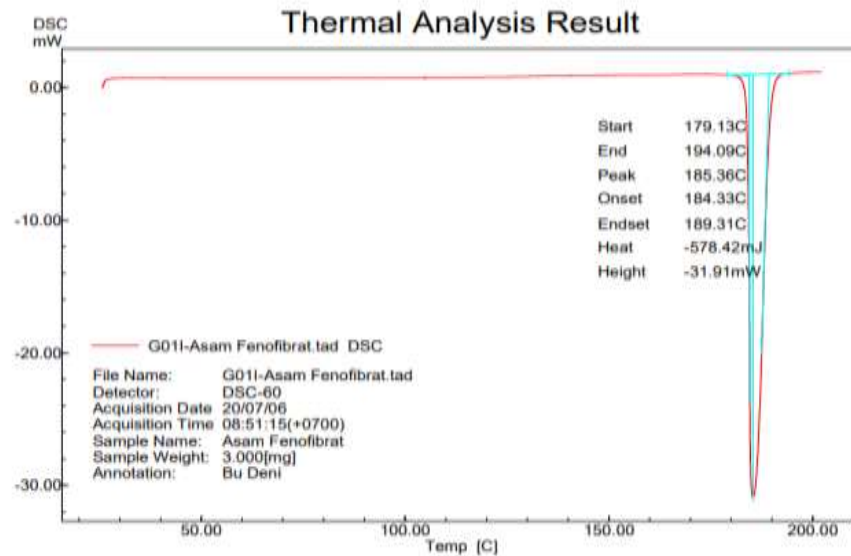
(Lanjutan)



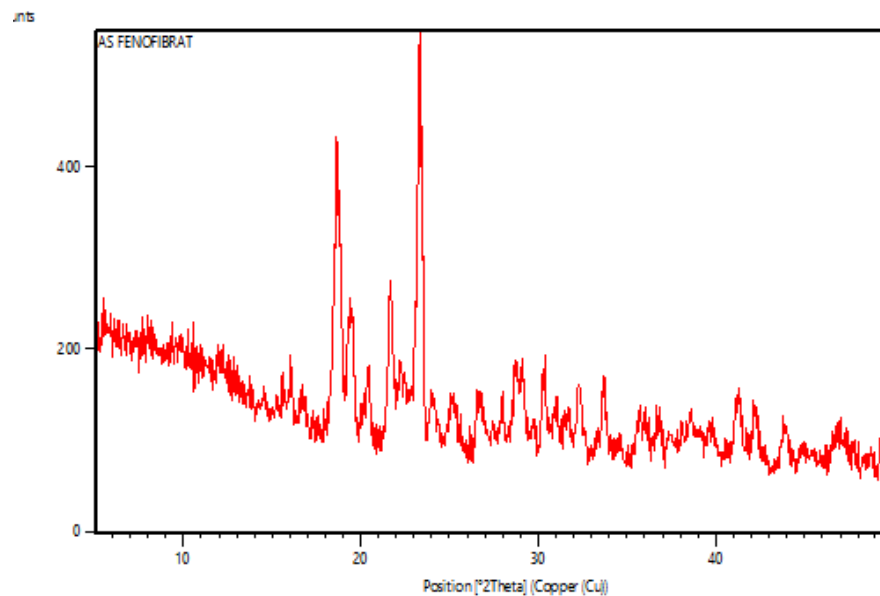
Gambar 21. Termogram Asam Fenofibrat



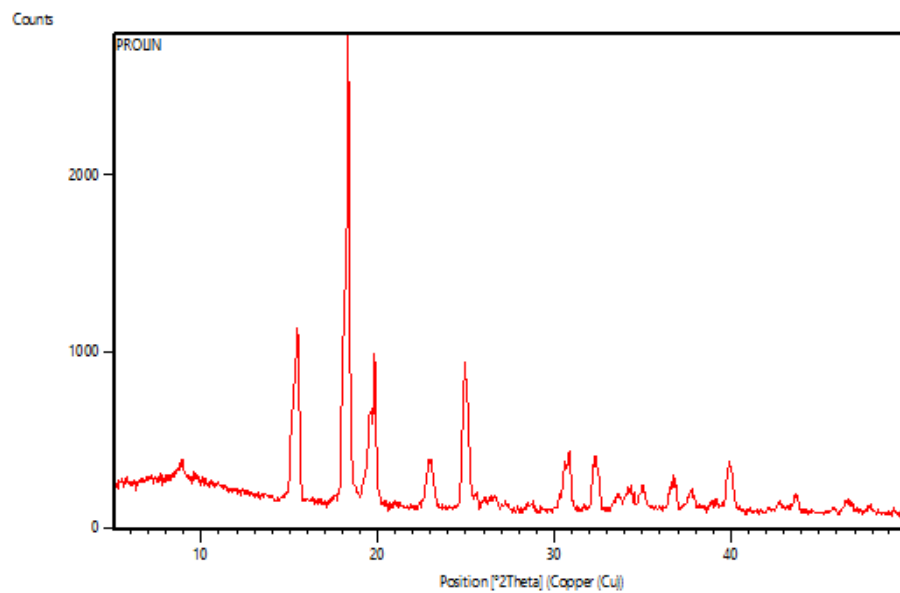
Gambar 22. Termogram L-proline



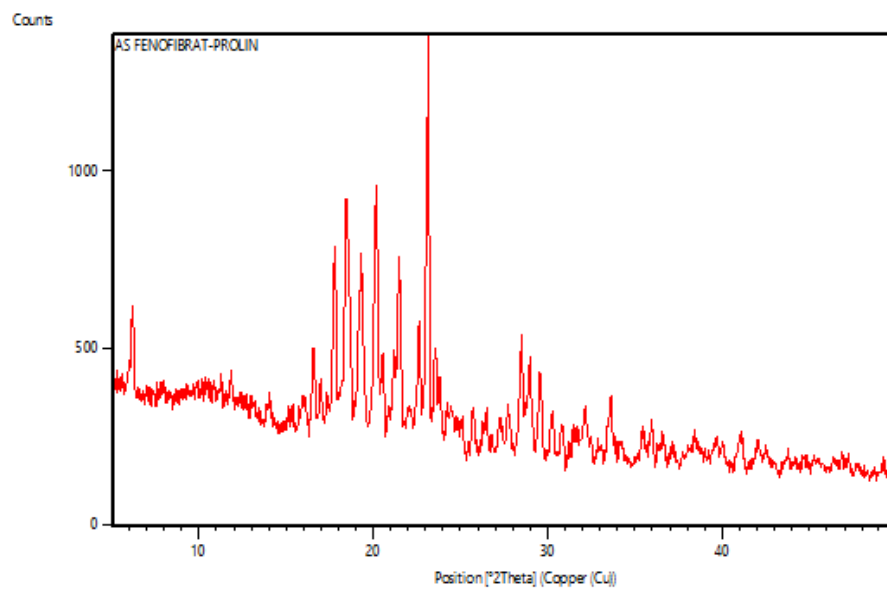
Gambar 23. Termogram Multikomponen Asam Fenofibrat-L-proline



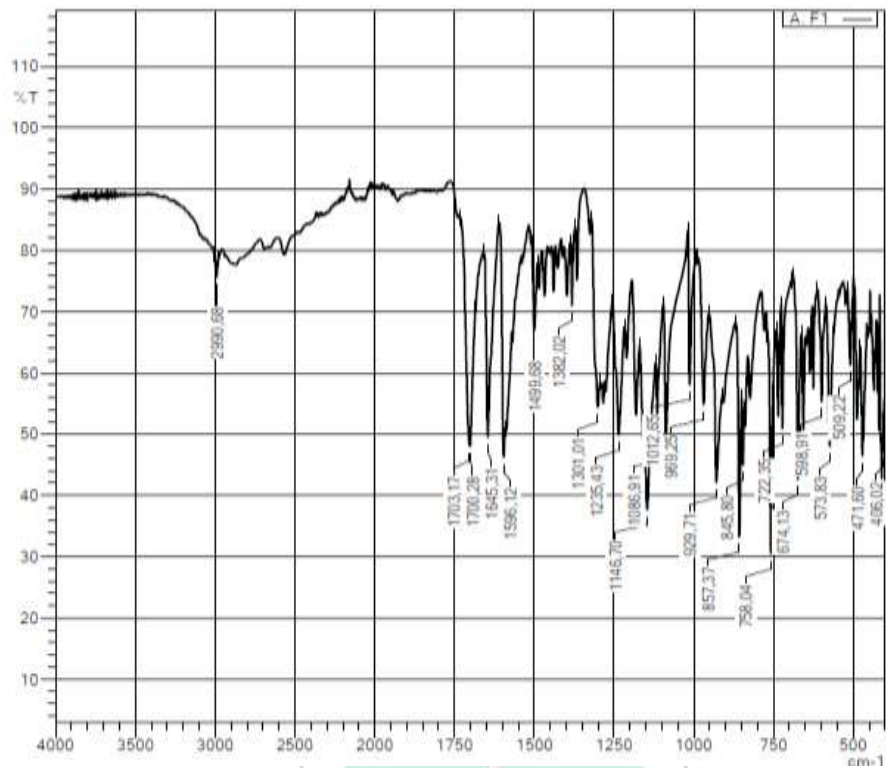
Gambar 24. Difrattogram Asam Fenofibrat



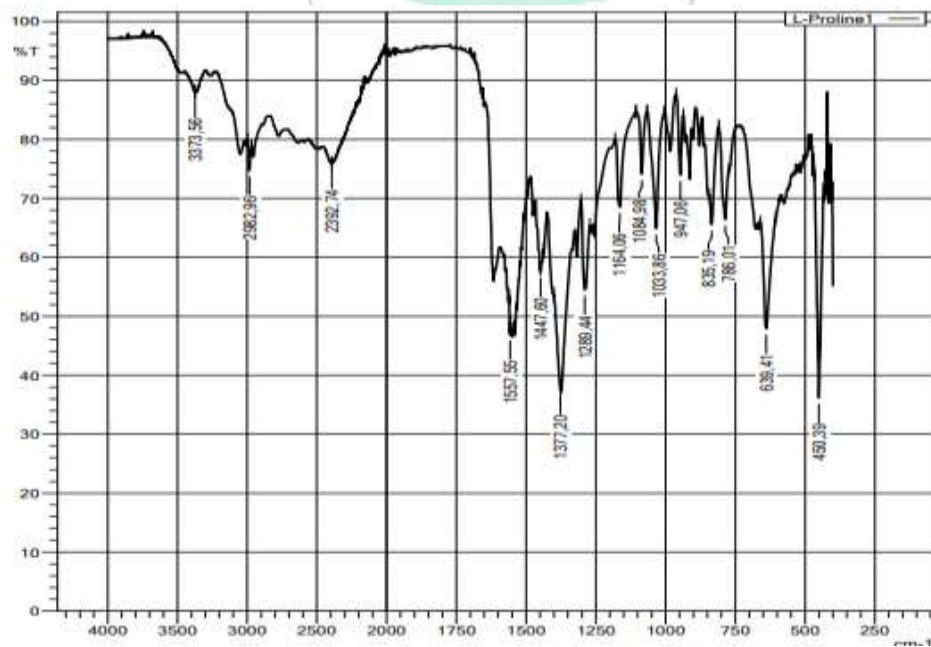
Gambar 25 Difratomogram L-proline



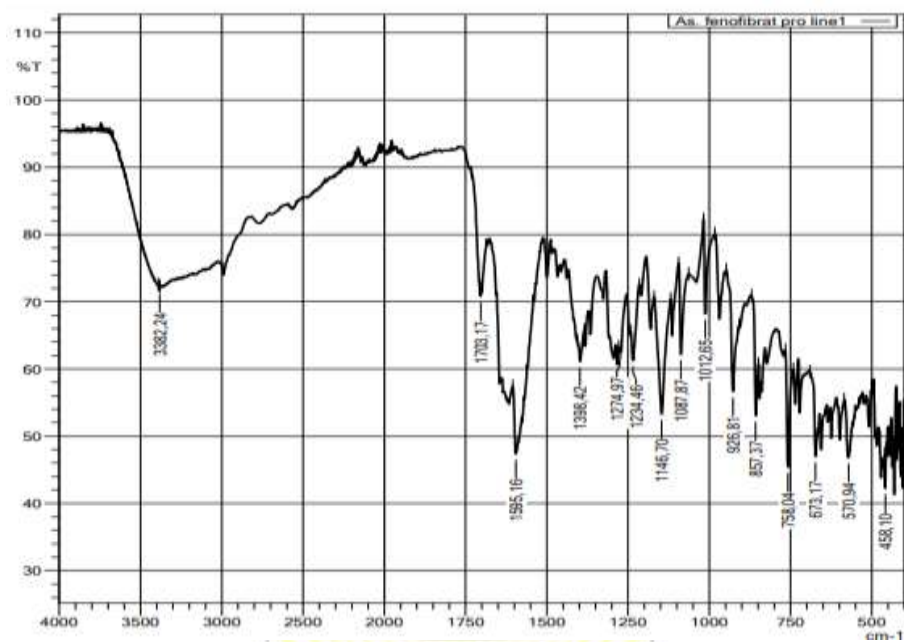
Gambar 26. Difratomogram Multikomponen Asam Fenofibrat-L-proline



Gambar 27. Spektrum FT-IR Asam Fenofibrat



Gambar 28. Spektrum FT-IR L-proline



Gambar 29. Spektrum FT-IR Multikomponen Kristal Asam Fenofibrat- L-proline

Tabel 13. Profil disolusi asam fenofibrat dalam dapar fosfat pH 6,8

| Waktu | A<br>(1,2,3) | FP   | Konsentrasi<br>(µg/ml) | kadar<br>(mg) | FK<br>(mg) | kadar<br>terdisolusi<br>(mg) | %<br>disolusi | rata-rata %<br>disolusi |
|-------|--------------|------|------------------------|---------------|------------|------------------------------|---------------|-------------------------|
| 5     | 0.185        | 1    | 0.7266                 | 0.65394       | 0          | 0.65394                      | 0.6228        | 0.7689                  |
|       | 0.201        | 1    | 1.0088                 | 0.90792       | 0          | 0.90792                      | 0.8646        |                         |
|       | 0.198        | 1    | 0.9559                 | 0.8603        | 0          | 0.8603                       | 0.8193        |                         |
| 10    | 0.242        | 6.66 | 1.7319                 | 10.381        | 0.0036     | 10.3846                      | 9.89          | 8.2115                  |
|       | 0.23         | 6.66 | 1.5202                 | 9.0029        | 0.005      | 9.0079                       | 8.5789        |                         |
|       | 0.205        | 6.66 | 1.0793                 | 6.4693        | 0.0047     | 6.474                        | 6.1657        |                         |
| 15    | 0.256        | 6.66 | 1.9788                 | 11.8609       | 0.0576     | 11.9185                      | 11.3509       | 10.2004                 |
|       | 0.254        | 6.66 | 1.9435                 | 11.6493       | 0.05       | 11.6993                      | 11.1422       |                         |
|       | 0.224        | 6.66 | 1.4144                 | 8.4779        | 0.0359     | 8.5138                       | 8.1083        |                         |
| 30    | 0.442        | 6.66 | 5.2592                 | 31.5236       | 0.0662     | 31.5898                      | 30.0855       | 32.4619                 |
|       | 0.503        | 6.66 | 6.33509                | 37.9725       | 0.0649     | 38.0374                      | 36.226        |                         |
|       | 0.452        | 6.66 | 5.4356                 | 32.5809       | 0.0472     | 32.6281                      | 31.0743       |                         |
| 45    | 0.625        | 6.66 | 8.4867                 | 50.8692       | 0.1754     | 51.0446                      | 48.6139       | 44.1972                 |
|       | 0.588        | 6.66 | 7.8342                 | 46.9581       | 0.2113     | 47.1694                      | 44.9232       |                         |
|       | 0.53         | 6.66 | 6.8112                 | 40.8263       | 0.1812     | 41.0075                      | 39.0547       |                         |
| 60    | 0.67         | 6.66 | 9.2804                 | 55.6267       | 0.2835     | 55.9102                      | 53.2478       | 52.3841                 |
|       | 0.644        | 6.66 | 8.8218                 | 52.8778       | 0.262      | 53.1398                      | 50.6093       |                         |
|       | 0.671        | 6.66 | 9.298                  | 55.7322       | 0.2278     | 55.96                        | 53.2952       |                         |

Tabel 14. Profil disolusi multikomponen asam fenofibrat-L-proline

| waktu | A<br>(1, 2,<br>3) | konsentrasi<br>(µg/ml) | FP | kadar<br>(mg) | FK(mg) | kadar<br>terdisolusi<br>(mg) | %<br>disolusi | rata-rata %<br>disolusi |
|-------|-------------------|------------------------|----|---------------|--------|------------------------------|---------------|-------------------------|
| 5     | 0.268             | 2.1904                 | 10 | 19.7136       | 0      | 19.7136                      | 18.7748       | 20.7905                 |
|       | 0.275             | 2.3139                 | 10 | 20.8251       | 0      | 20.8251                      | 19.8334       |                         |
|       | 0.301             | 2.7724                 | 10 | 24.9516       | 0      | 24.9516                      | 23.7634       |                         |
| 10    | 0.474             | 5.8236                 | 10 | 52.4124       | 0.1095 | 52.4224                      | 50.0208       | 48.3185                 |
|       | 0.454             | 5.4708                 | 10 | 49.2372       | 0.1156 | 49.3528                      | 47.0026       |                         |
|       | 0.46              | 5.5767                 | 10 | 50.1903       | 0.1386 | 50.3289                      | 47.9322       |                         |
| 15    | 0.664             | 9.1746                 | 10 | 82.5714       | 0.2917 | 82.8631                      | 78.9172       | 75.2289                 |
|       | 0.663             | 9.1569                 | 10 | 82.4121       | 0.2741 | 82.6862                      | 78.7487       |                         |
|       | 0.592             | 7.9047                 | 10 | 71.1423       | 0.2796 | 71.4219                      | 68.0208       |                         |
| 30    | 0.665             | 9.1922                 | 10 | 82.7298       | 0.4603 | 83.1901                      | 79.2286       | 82.2315                 |
|       | 0.72              | 10.1622                | 10 | 91.4598       | 0.4593 | 91.9191                      | 87.542        |                         |
|       | 0.67              | 9.2804                 | 10 | 83.5236       | 0.3967 | 83.9203                      | 79.924        |                         |
| 45    | 0.667             | 9.2275                 | 10 | 83.0475       | 0.4621 | 83.5096                      | 79.5329       | 84.1853                 |
|       | 0.725             | 10.2204                | 10 | 92.2536       | 0.5106 | 92.7642                      | 88.3468       |                         |
|       | 0.701             | 9.8271                 | 10 | 88.4439       | 0.4662 | 88.9101                      | 84.6762       |                         |
| 60    | 0.744             | 10.5855                | 10 | 95.2695       | 0.4639 | 95.7085                      | 91.1509       | 91.5454                 |
|       | 0.73              | 10.3386                | 10 | 93.0474       | 0.5153 | 93.5627                      | 89.1073       |                         |
|       | 0.765             | 10.9559                | 10 | 98.6051       | 0.4939 | 99.097                       | 94.3780       |                         |

- Konsentrasi  $y = 0.0567x + 0.1438$
- $F_p$  (faktor pengenceran) =  $\frac{\text{total larutan pengenceran (ml)}}{\text{jumlah sampel yang diencerkan (ml)}}$
- Kadar = konsentrasi terukur x volume larutan induk x faktor pengenceran
- $F_k$  (faktor koreksi) =  $\frac{\text{volume sampel (mL)}}{\text{volume medium}}$  x kadar terdisolusi sebelumnya
- Kadar terdisolusi = kadar +  $F_k$
- % kadar terdisolusi =  $\frac{\text{kadar terdisolusi}}{\text{kadar sebenarnya}} \times 100\%$
- % rata-rata terdisolusi =  $\frac{\text{persen disolusi sampel 1,2,3}}{\text{banyak sampel}} \times 100\%$

### Lampiran 3. Contoh Perhitungan

Perhitungan jumlah solven (etanol) yang ditambahkan (ml) untuk metode *solvent drop grinding* (Fricic, 2008)

$$\eta \text{ (}\mu\text{L/mg)} = \frac{V(\mu\text{L})}{m \text{ (mg)}}$$

Keterangan :

$\eta$  = Efisiensi *solvent drop grinding* ( $\mu\text{L/mg}$ ),  $\eta = 0,25 \mu\text{L/mg}$

V = Volume pelarut  $\mu\text{L}$

m = Berat campuran (mg)

$$= 0,25 \mu\text{L/mg} \times \text{berat campuran (mg)}$$

$$= 0,25 \mu\text{L/mg} \times 433,8 \text{ mg}$$

$$= 108,45 \mu\text{L}$$

$$= 0,108 \text{ mL} \sim 3 \text{ tetes}$$

### Perhitungan Penetapan Kadar Asam Fenofibrat dalam multikomponen kristal Asam Fenofibrat-L-proline

Perhitungan Larutan Pengenceran asam fenofibrat dari Larutan Induk  $100 \mu\text{g/mL}$ :

$$V1.N1 = V2.N2$$

Keterangan:

V1= Volume larutan induk,

V2= Volume larutan seri

N1= Konsentrasi larutan induk,

N2= konsentrasi larutan seri

$$1. \quad 2 \mu\text{g/mL} \rightarrow X \text{ ml. } 100 \mu\text{g/mL} = 10 \text{ ml. } 2 \mu\text{g/mL}$$

$$X \text{ ml} = 20/100 = 0,2 \text{ ml}$$

$$2. \quad 4 \mu\text{g/mL} \rightarrow X \text{ ml. } 100 \mu\text{g/mL} = 10 \text{ ml. } 4 \mu\text{g/mL}$$

$$X \text{ ml} = 40/200 = 0,4 \text{ ml}$$

$$3. \quad 6 \mu\text{g/mL} \rightarrow X \text{ ml. } 2=100 \mu\text{g/mL} = 10 \text{ ml. } 6 \mu\text{g/mL}$$

$$X \text{ ml} = 60/100 = 0,6 \text{ ml}$$

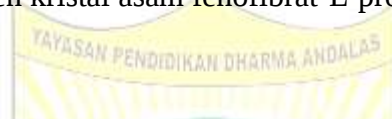
$$4. \quad 8 \mu\text{g/mL} \rightarrow X \text{ ml. } 100 \text{ ppm} = 10 \text{ ml. } 8 \mu\text{g/mL}$$

$$X \text{ ml} = 80/100 = 0,8 \text{ ml}$$

$$5. \quad 10 \mu\text{g/mL} \rightarrow X \text{ ml. } 100 \mu\text{g/mL} = 10 \text{ ml. } 10 \mu\text{g/mL}$$

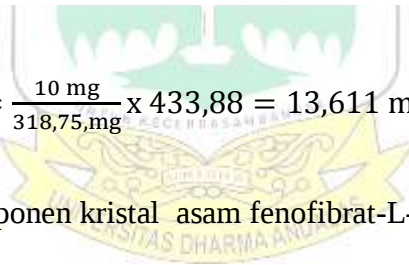
$$X \text{ ml} = 100/100 = 1 \text{ ml}$$

Perhitungan multikomponen kristal asam fenofibrat-L-proline setara 10 mg asam fenofibrat.



$$\text{Berat yang ditimbang} = \frac{\text{jumlah setara}}{\text{berat zat aktif}} \times \text{berat total multikomponen kristal}$$

- Berat yang ditimbang =  $\frac{10 \text{ mg}}{318,75 \text{ mg}} \times 433,88 = 13,611 \text{ mg}$



Jadi, 13,611 mg multikomponen kristal asam fenofibrat-L-proline setara dengan 10 mg asam fenofibrat.

Perhitungan penetapan kadar asam fenofibrat dalam multikomponen kristal Asam Fenofibrat-L-proline

Rumus :

➤ **Kadar = konsentrasi terukur x volume larutan induk x faktor pengenceran**

➤ **Faktor pengenceran =  $\frac{\text{total larutan pengenceran (mL)}}{\text{jumlah sampel yang diencerkan}}$**

➤ **% kadar =  $\frac{\text{kadar terukur}}{\text{kadar sebenarnya}} \times 100\%$**

1. Pengukuran kadar multikomponen kristal asam Fenofibrat-L-proline  
(pengulangan 1)

$$\diamond y = 0,052x + 0,1235$$

$$0,646 - 0,1235 = 0,052x$$

$$x = 9,8603 \mu\text{g/ml} = 0,0098603 \text{ mg}$$

$$\diamond \text{FP} = 10 \text{ ml/1ml} = 10$$

$$\begin{aligned} \diamond \text{ kadar} &= \text{konsentrasi terukur} \times \text{volume larutan induk} \times \text{faktor pengenceran} \\ &= 0,0098603 \text{ mg} \times 100 \text{ ml} \times 10 \end{aligned}$$

$$= 9,8603 \text{ mg}$$

$$\diamond \% \text{ kadar} = \frac{9,8603 \text{ mg}}{10 \text{ mg}} \times 100\% = 98,603\%$$

2. Pengukuran kadar multikomponen kristal asam Fenofibrat-L-proline  
(pengulangan 2)

$$\diamond y = 0,052x + 0,1235$$

$$0,652 - 0,1235 = 0,052x$$

$$x = 10,1634 \mu\text{g/ml} = 0,0101634 \text{ mg}$$

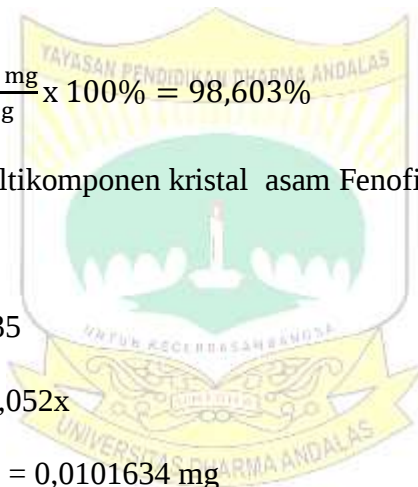
$$\diamond \text{FP} = 10 \text{ ml/1ml} = 10$$

$$\begin{aligned} \diamond \text{ kadar} &= \text{konsentrasi terukur} \times \text{volume larutan induk} \times \text{faktor} \\ &\text{pengenceran} \end{aligned}$$

$$= 0,0101634 \text{ mg} \times 100 \text{ ml} \times 10$$

$$= 10,1634 \text{ mg}$$

$$\diamond \% \text{ kadar} = \frac{10,1634 \text{ mg}}{10 \text{ mg}} \times 100\% = 101,634\%$$



### 3. Pengukuran kadar multikomponen kristal asam Fenofibrat-L-proline

(pengulangan 3)

$$\diamond y = 0,052x + 0,1235$$

$$0,645 - 0,1235 = 0,052x$$

$$x = 9,8396 \mu\text{g/ml} = 0,0098396 \text{ mg}$$

$$\diamond \text{FP} = 10 \text{ ml/1ml} = 10$$

$$\diamond \text{kadar} = \text{konsentrasi terukur} \times \text{volume larutan induk} \times \text{faktor pengenceran}$$

$$= 0,0098396 \text{ mg} \times 100 \text{ ml} \times 10$$

$$= 9,8396 \text{ mg}$$

$$\diamond \% \text{kadar} = \frac{9,8396 \text{ mg}}{10 \text{ mg}} \times 100\% = 98,396 \%$$

#### Perhitungan Uji Disolusi Asam Fenofibrat

1. Perhitungan Larutan Pengenceran Asam Fenofibrat dari Larutan Induk 100  $\mu\text{g/mL}$ :

$$V1.N1 = V2.N2$$

Keterangan:

V1= Volume larutan induk,

V2= Volume larutan seri

N1= Konsentrasi larutan induk,

N2= konsentrasi larutan seri

$$1. \quad 2 \mu\text{g/mL} \rightarrow X \text{ ml. } 100 \mu\text{g/mL} = 10 \text{ ml. } 2 \mu\text{g/mL}$$

$$X \text{ ml} = 20/100 = 0,2 \text{ ml}$$

$$2. \quad 4 \mu\text{g/mL} \rightarrow X \text{ ml. } 100 \mu\text{g/mL} = 10 \text{ ml. } 4 \mu\text{g/mL}$$

$$X \text{ ml} = 40/200 = 0,4 \text{ ml}$$

$$3. \quad 6 \mu\text{g/mL} \rightarrow X \text{ ml. } 2=100 \mu\text{g/mL} = 10 \text{ ml. } 6 \mu\text{g/mL}$$

$$X \text{ ml} = 60/100 = 0,6 \text{ ml}$$

$$4. \quad 8 \mu\text{g/mL} \rightarrow X \text{ ml. } 100 \mu\text{g/mL} = 10 \text{ ml. } 8 \mu\text{g/mL}$$

$$X \text{ ml} = 80/100 = 0,8 \text{ ml}$$

$$5. \quad 10 \mu\text{g/mL} \rightarrow X \text{ ml. } 100 \mu\text{g/mL} = 10 \text{ ml. } 10 \mu\text{g/mL}$$

$$X \text{ ml} = 100/100 = 1 \text{ ml}$$

## 2. Perhitungan kadar terdisolusi asam fenofibrat :

### 1. pengukuran asam fenofibrat menit ke-5 pengulangan 1

$$\diamond \text{ Konsentrasi } y = 0,0567x + 0,1438$$

$$0,185 - 0,1438 = 0,0567x$$

$$X = 0,7266 \mu\text{g/ml}$$

$$= 0,0007266 \text{ mg/ml}$$

$$\diamond \text{ Fp} = \frac{5 \text{ ml}}{5 \text{ ml}} = 1 \text{ kali}$$

$$\diamond \text{ Kadar} = 0,0007266 \text{ mg/ml} \times 900 \text{ ml} \times 1 = 0,65394 \text{ mg}$$

$$\diamond \text{ Fk} = 0$$

$$\diamond \text{ Kadar terdisolusi} = 0,65394 \text{ mg} + 0 = 0,65394 \text{ mg}$$

$$\diamond \% \text{ kadar terdisolusi} = \frac{0,65394 \text{ mg}}{105 \text{ mg}} \times 100\% = 0,6228 \%$$

### 2. pengukuran asam fenofibrat menit ke-5 pengulangan 2

$$\diamond \text{ Konsentrasi } y = 0,0567x + 0,1438$$

$$0,201 - 0,1438 = 0,0567x$$

$$X = 1,0088 \mu\text{g/ml}$$

$$= 0,0010088 \text{ mg/ml}$$

$$\diamond F_p = \frac{5 \text{ ml}}{5 \text{ ml}} = 1 \text{ kali}$$

$$\diamond \text{Kadar} = 0,0010088 \text{ mg/ml} \times 900 \text{ ml} \times 1 = 0,90792 \text{ mg}$$

$$\diamond F_k = 0$$

$$\diamond \text{Kadar terdisolusi} = 0,90792 \text{ mg} + 0 = 0,90792 \text{ mg}$$

$$\diamond \% \text{ kadar terdisolusi} = \frac{0,90792 \text{ mg}}{105 \text{ mg}} \times 100\% = 0,8646 \%$$

### 3. pengukuran asam fenofibrat menit ke-5 pengulangan 3

$$\diamond \text{Konsentrasi } y = 0,0567x + 0,1438$$

$$0,198 - 0,1438 = 0,0567x$$

$$X = 0,9559 \text{ } \mu\text{g/ml}$$

$$= 0,0009559 \text{ mg/ml}$$

$$\diamond F_p = \frac{5 \text{ ml}}{5 \text{ ml}} = 1 \text{ kali}$$

$$\diamond \text{Kadar} = 0,0009559 \text{ mg/ml} \times 900 \text{ ml} \times 1 = 0,8603 \text{ mg}$$

$$\diamond F_k = 0$$

$$\diamond \text{Kadar terdisolusi} = 0,8603 \text{ mg} + 0 = 0,8603 \text{ mg}$$

$$\diamond \% \text{ kadar terdisolusi} = \frac{0,8603 \text{ mg}}{105 \text{ mg}} \times 100\% = 0,8193 \%$$

### 4. pengukuran asam fenofibrat menit ke-10 pengulangan 1

$$\diamond \text{Konsentrasi } y = 0,0567x + 0,1438$$

$$0,242 - 0,1438 = 0,0567x$$

$$X = 1,7319 \text{ } \mu\text{g/ml}$$

$$= 0,0017319 \text{ mg/ml}$$

$$\diamond F_p = \frac{10 \text{ ml}}{1,5 \text{ ml}} = 6,66 \text{ kali}$$

$$\diamond \text{Kadar} = 0,001502 \text{ mg/ml} \times 900 \text{ ml} \times 6,66 = 10,3810 \text{ mg}$$

$$\diamond F_k = \frac{5 \text{ ml}}{900 \text{ ml}} \times 0,65394 \text{ mg} = 0,0036 \text{ mg}$$

$$\text{❖ Kadar terdisolusi} = 10,3810 \text{ mg} + 0,65394 = 10,3846 \text{ mg}$$

$$\text{❖ \% kadar terdisolusi} = \frac{10,3846 \text{ mg}}{105 \text{ mg}} \times 100\% = 9,89 \%$$

5. pengukuran asam fenofibrat menit ke-10 pengulangan 2

$$\text{❖ Konsentrasi } y = 0,0567x + 0,1438$$

$$0,230 - 0,1438 = 0,0567x$$

$$X = 1,5202 \text{ } \mu\text{g/ml}$$

$$= 0,001502 \text{ mg/ml}$$

$$\text{❖ } F_p = \frac{10 \text{ ml}}{1,5 \text{ ml}} = 6,66 \text{ kali}$$

$$\text{❖ Kadar} = 0,001502 \text{ mg/ml} \times 900 \text{ ml} \times 6,66 = 9,0029 \text{ mg}$$

$$\text{❖ } F_k = \frac{5 \text{ ml}}{900 \text{ ml}} \times 0,90792 \text{ mg} = 0,005044 \text{ mg}$$

$$\text{❖ Kadar terdisolusi} = 0,8603 \text{ mg} + 0,005044 = 9,0079 \text{ mg}$$

$$\text{❖ \% kadar terdisolusi} = \frac{9,0079 \text{ mg}}{105 \text{ mg}} \times 100\% = 8,5789 \%$$

6. pengukuran asam fenofibrat menit ke-10 pengulangan 3

$$\text{❖ Konsentrasi } y = 0,0567x + 0,1438$$

$$0,205 - 0,1438 = 0,0567x$$

$$X = 1,0793 \text{ } \mu\text{g/ml}$$

$$= 0,0010793 \text{ mg/ml}$$

$$\text{❖ } F_p = \frac{10 \text{ ml}}{1,5 \text{ ml}} = 6,66 \text{ kali}$$

$$\text{❖ Kadar} = 0,0010793 \text{ mg/ml} \times 900 \text{ ml} \times 6,66 = 6,4693 \text{ mg}$$

$$\text{❖ } F_k = \frac{5 \text{ ml}}{900 \text{ ml}} \times 0,8603 \text{ mg} = 0,0047 \text{ mg}$$

$$\text{❖ Kadar terdisolusi} = 6,4693 \text{ mg} + 0,0047 = 6,474 \text{ mg}$$

$$\diamond \% \text{ kadar terdisolusi} = \frac{6,474 \text{ mg}}{105 \text{ mg}} \times 100\% = 6,1657 \%$$

7. pengukuran asam fenofibrat menit ke-15 pengulangan 1

$$\diamond \text{ Konsentrasi } y = 0,0567x + 0,1438$$

$$0,256 - 0,1438 = 0,0567x$$

$$X = 1,9788 \text{ } \mu\text{g/ml}$$

$$= 0,0019788 \text{ mg/ml}$$

$$\diamond F_p = \frac{10 \text{ ml}}{1,5 \text{ ml}} = 6,66 \text{ kali}$$

$$\diamond \text{ Kadar} = 0,0019788 \text{ mg/ml} \times 900 \text{ ml} \times 6,66 = 11,8609 \text{ mg}$$

$$\diamond F_k = \frac{5 \text{ ml}}{900 \text{ ml}} \times 10,3846 \text{ mg} = 0,0576 \text{ mg}$$

$$\diamond \text{ Kadar terdisolusi} = 11,8609 \text{ mg} + 0,0576 = 11,9185 \text{ mg}$$

$$\diamond \% \text{ kadar terdisolusi} = \frac{11,9185 \text{ mg}}{105 \text{ mg}} \times 100\% = 11,3509 \%$$

8. pengukuran asam fenofibrat menit ke-15 pengulangan 2

$$\diamond \text{ Konsentrasi } y = 0,0567x + 0,1438$$

$$0,254 - 0,1438 = 0,0567x$$

$$X = 1,9435 \text{ } \mu\text{g/ml}$$

$$= 0,0019435 \text{ mg/ml}$$

$$\diamond F_p = \frac{10 \text{ ml}}{1,5 \text{ ml}} = 6,66 \text{ kali}$$

$$\diamond \text{ Kadar} = 0,0019435 \text{ mg/ml} \times 900 \text{ ml} \times 6,66 = 11,6493 \text{ mg}$$

$$\diamond F_k = \frac{5 \text{ ml}}{900 \text{ ml}} \times 9,0079 \text{ mg} = 0,05004 \text{ mg}$$

$$\diamond \text{ Kadar terdisolusi} = 11,6493 \text{ mg} + 0,05005 = 11,6993 \text{ mg}$$

$$\diamond \% \text{ kadar terdisolusi} = \frac{11,6993 \text{ mg}}{105 \text{ mg}} \times 100\% = 11,1422 \%$$

9. pengukuran asam fenofibrat menit ke-15 pengulangan 3

$$\diamond \text{ Konsentrasi } y = 0,0567x + 0,1438$$

$$0,224 - 0,1438 = 0,0567x$$

$$X = 1,4144 \text{ } \mu\text{g/ml}$$

$$= 0,0014144 \text{ mg/ml}$$

$$\diamond F_p = \frac{10 \text{ ml}}{1,5 \text{ ml}} = 6,66 \text{ kali}$$

$$\diamond \text{ Kadar} = 0,0014144 \text{ mg/ml} \times 900 \text{ ml} \times 6,66 = 8,4779 \text{ mg}$$

$$\diamond F_k = \frac{5 \text{ ml}}{900 \text{ ml}} \times 6,474 \text{ mg} = 0,0359 \text{ mg}$$

$$\diamond \text{ Kadar terdisolusi} = 11,6493 \text{ mg} + 0,0359 = 8,5138 \text{ mg}$$

$$\diamond \% \text{ kadar terdisolusi} = \frac{8,5138 \text{ mg}}{105 \text{ mg}} \times 100\% = 8,1083$$

10. pengukuran asam fenofibrat menit ke-30 pengulangan 1

$$\diamond \text{ Konsentrasi } y = 0,0567x + 0,1438$$

$$0,442 - 0,1438 = 0,0567x$$

$$X = 5,2592 \text{ } \mu\text{g/ml}$$

$$= 0,0052592 \text{ mg/ml}$$

$$\diamond F_p = \frac{10 \text{ ml}}{1,5 \text{ ml}} = 6,66 \text{ kali}$$

$$\diamond \text{ Kadar} = 0,0052592 \text{ mg/ml} \times 900 \text{ ml} \times 6,66 = 31,5236 \text{ mg}$$

$$\diamond F_k = \frac{5 \text{ ml}}{900 \text{ ml}} \times 11,9185 \text{ mg} = 0,0662 \text{ mg}$$

$$\diamond \text{ Kadar terdisolusi} = 31,5236 \text{ mg} + 0,0662 = 31,5898 \text{ mg}$$

$$\diamond \% \text{ kadar terdisolusi} = \frac{31,5898 \text{ mg}}{105 \text{ mg}} \times 100\% = 30,0855 \%$$

11. pengukuran asam fenofibrat menit ke-30 pengulangan 2

$$\diamond \text{ Konsentrasi } y = 0,0567x + 0,1438$$

$$0,503 - 0,1438 = 0,0567x$$

$$X = 6,33509 \text{ } \mu\text{g/ml}$$

$$= 0,00633509 \text{ mg/ml}$$

$$\diamond F_p = \frac{10 \text{ ml}}{1,5 \text{ ml}} = 6,66 \text{ kali}$$

$$\diamond \text{Kadar} = 0,00633509 \text{ mg/ml} \times 900 \text{ ml} \times 6,66 = 37,9725 \text{ mg}$$

$$\diamond F_k = \frac{5 \text{ ml}}{900 \text{ ml}} \times 11,6993 \text{ mg} = 0,0649 \text{ mg}$$

$$\diamond \text{Kadar terdisolusi} = 37,9725 \text{ mg} + 0,0649 = 38,0374 \text{ mg}$$

$$\diamond \% \text{ kadar terdisolusi} = \frac{38,0374 \text{ mg}}{105 \text{ mg}} \times 100\% = 36,2260\%$$

12. pengukuran asam fenofibrat menit ke-30 pengulangan 3

$$\diamond \text{Konsentrasi } y = 0,0567x + 0,1438$$

$$0,452 - 0,1438 = 0,0567x$$

$$X = 5,4356 \text{ } \mu\text{g/ml}$$

$$= 0,0054356 \text{ mg/ml}$$

$$\diamond F_p = \frac{10 \text{ ml}}{1,5 \text{ ml}} = 6,66 \text{ kali}$$

$$\diamond \text{Kadar} = 0,0054356 \text{ mg/ml} \times 900 \text{ ml} \times 6,66 = 32,5809 \text{ mg}$$

$$\diamond F_k = \frac{5 \text{ ml}}{900 \text{ ml}} \times 8,5138 \text{ mg} = 0,0472 \text{ mg}$$

$$\diamond \text{Kadar terdisolusi} = 32,5809 \text{ mg} + 0,0472 = 32,6281 \text{ mg}$$

$$\diamond \% \text{ kadar terdisolusi} = \frac{32,6281 \text{ mg}}{105 \text{ mg}} \times 100\% = 31,0743\%$$

13. pengukuran asam fenofibrat menit ke-45 pengulangan 1

$$\diamond \text{Konsentrasi } y = 0,0567x + 0,1438$$

$$0,625 - 0,1438 = 0,0567x$$

$$X = 8,4867 \text{ } \mu\text{g/ml}$$

$$= 0,0084867 \text{ mg/ml}$$

$$\diamond F_p = \frac{10 \text{ ml}}{1,5 \text{ ml}} = 6,66 \text{ kali}$$

$$\diamond \text{Kadar} = 0,0084867 \text{ mg/ml} \times 900 \text{ ml} \times 6,66 = 50,8692 \text{ mg}$$

$$\begin{aligned} \diamond F_k &= \frac{5 \text{ ml}}{900 \text{ ml}} \times 31,5898 \text{ mg} = 0,1754 \text{ mg} \\ \diamond \text{Kadar terdisolusi} &= 50,8692 \text{ mg} + 0,1754 = 51,0446 \text{ mg} \\ \diamond \% \text{kadar terdisolusi} &= \frac{51,0446 \text{ mg}}{105 \text{ mg}} \times 100\% = 48,6139 \% \end{aligned}$$

14. pengukuran asam fenofibrat menit ke-45 pengulangan 2

$$\begin{aligned} \diamond \text{Konsentrasi } y &= 0,0567x + 0,1438 \\ 0,588 - 0,1438 &= 0,0567x \\ X &= 7,8342 \text{ } \mu\text{g/ml} \\ &= 0,0078342 \text{ mg/ml} \\ \diamond F_p &= \frac{10 \text{ ml}}{1,5 \text{ ml}} = 6,66 \text{ kali} \\ \diamond \text{Kadar} &= 0,0078342 \text{ mg/ml} \times 900 \text{ ml} \times 6,66 = 46,9581 \text{ mg} \\ \diamond F_k &= \frac{5 \text{ ml}}{900 \text{ ml}} \times 38,0374 \text{ mg} = 0,2113 \text{ mg} \\ \diamond \text{Kadar terdisolusi} &= 6,9581 \text{ mg} + 0,2113 = 47,1694 \text{ mg} \\ \diamond \% \text{kadar terdisolusi} &= \frac{47,1694 \text{ mg}}{105 \text{ mg}} \times 100\% = 44,9232 \% \end{aligned}$$

15. pengukuran asam fenofibrat menit ke-45 pengulangan 3

$$\begin{aligned} \diamond \text{Konsentrasi } y &= 0,0567x + 0,1438 \\ 0,530 - 0,1438 &= 0,0567x \\ X &= 6,8112 \text{ } \mu\text{g/ml} \\ &= 0,0068112 \text{ mg/ml} \\ \diamond F_p &= \frac{10 \text{ ml}}{1,5 \text{ ml}} = 6,66 \text{ kali} \\ \diamond \text{Kadar} &= 0,0068112 \text{ mg/ml} \times 900 \text{ ml} \times 6,66 = 40,8263 \text{ mg} \\ \diamond F_k &= \frac{5 \text{ ml}}{900 \text{ ml}} \times 32,6281 \text{ mg} = 0,1812 \text{ mg} \\ \diamond \text{Kadar terdisolusi} &= 40,8263 \text{ mg} + 0,1812 = 41,0075 \text{ mg} \\ \diamond \% \text{kadar terdisolusi} &= \frac{41,0075 \text{ mg}}{105 \text{ mg}} \times 100\% = 39,0547 \% \end{aligned}$$

16. pengukuran asam fenofibrat menit ke-60 pengulangan 1

❖ Konsentrasi  $y = 0,0567x + 0,1438$

$$0,670 - 0,1438 = 0,0567x$$

$$X = 9,2804 \mu\text{g/ml}$$

$$= 0,0092804 \text{ mg/ml}$$

❖  $F_p = \frac{10 \text{ ml}}{1,5 \text{ ml}} = 6,66 \text{ kali}$

❖ Kadar =  $0,0092804 \text{ mg/ml} \times 900 \text{ ml} \times 6,66 = 55,6267 \text{ mg}$

❖  $F_k = \frac{5 \text{ ml}}{900 \text{ ml}} \times 51,0446 \text{ mg} = 0,2835 \text{ mg}$

❖ Kadar terdisolusi =  $55,6267 \text{ mg} + 0,2835 = 55,9102 \text{ mg}$

❖ % kadar terdisolusi =  $\frac{55,9102 \text{ mg}}{105 \text{ mg}} \times 100\% = 53,2478 \%$

17. pengukuran asam fenofibrat menit ke-60 pengulangan 2

❖ Konsentrasi  $y = 0,0567x + 0,1438$

$$0,644 - 0,1438 = 0,0567x$$

$$X = 8,8218 \mu\text{g/ml}$$

$$= 0,0088218 \text{ mg/ml}$$

❖  $F_p = \frac{10 \text{ ml}}{1,5 \text{ ml}} = 6,66 \text{ kali}$

❖ Kadar =  $0,0088218 \text{ mg/ml} \times 900 \text{ ml} \times 6,66 = 52,8778 \text{ mg}$

❖  $F_k = \frac{5 \text{ ml}}{900 \text{ ml}} \times 47,1694 \text{ mg} = 0,2620 \text{ mg}$

❖ Kadar terdisolusi =  $52,8778 \text{ mg} + 0,2620 = 53,1398 \text{ mg}$

❖ % kadar terdisolusi =  $\frac{53,1398 \text{ mg}}{105 \text{ mg}} \times 100\% = 50,6093 \%$

18. pengukuran asam fenofibrat menit ke-60 pengulangan 2

❖ Konsentrasi  $y = 0,0567x + 0,1438$

$$0,671 - 0,1438 = 0,0567x$$

$$X = 9,2980 \mu\text{g/ml}$$

$$= 0,009298 \text{ mg/ml}$$

$$\diamond F_p = \frac{10 \text{ ml}}{1,5 \text{ ml}} = 6,66 \text{ kali}$$

$$\diamond \text{Kadar} = 0,009298 \text{ mg/ml} \times 900 \text{ ml} \times 6,66 = 55,7322 \text{ mg}$$

$$\diamond F_k = \frac{5 \text{ ml}}{900 \text{ ml}} \times 41,0075 \text{ mg} = 0,2278 \text{ mg}$$

$$\diamond \text{Kadar terdisolusi} = 55,7322 \text{ mg} + 0,2278 = 55,960 \text{ mg}$$

$$\diamond \% \text{ kadar terdisolusi} = \frac{55,960 \text{ mg}}{105 \text{ mg}} \times 100\% = 53,2952 \%$$



#### Lampiran 4 . Alat-alat yang digunakan



Gambar 30. Difraktometer Sinar-X (Philips X'Pert Powder)



Gambar 31. Alat Uji DSC (Setaram 131-Evo)



Gambar 32. Spektrofotometer Uv vis (Shimadzu UV- 1280)



Gambar 33. Spektrofotometer FT-IR



Gambar 34. Timbangan Analitik



Gambar 35. Alat Uji Disolusi



Gambar 35. pH meter

