JPSCR: *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, **2023**, *02*, 193-205
DOI: 10.20961/jpscr.v8i2.59094

Formulasi Tablet Asam Fenofibrat dengan Sistem Likuisolid Menggunakan Pelarut Propilenglikol dan Beberapa Adsorben

Yulias Ninik Windriyati[1]*, Ayu Shabrina[1], Uswatun Hasanah[2], Susiana Irmawati[2], Sri Febri Haryati[2] dan Surti Khayatul Fata[2]

[1]Departemen Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Wahid Hasyim, Menoreh Tengah X/22, Semarang, Indonesia, 50236.

[2]Program Studi S-1 Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Wahid Hasyim, Menoreh Tengah X/22, Semarang, Indonesia, 50236.

*email korespondensi: yninik@unwahas.ac.id

Diterima 31 Januari 2022, Disetujui 13 Mei 2023, Dipublikasi 5 Juni 2023

Abstrak: Asam fenofibrat adalah antihiperlipidemia yang termasuk dalam kelas II Sistem Klasifikasi Biofarmasetik dengan kelarutan yang rendah dan permeabilitas dalam gastrointestinal yang tinggi. Disolusi asam fenofibrat berjalan lambat dan membatasi absorpsinya sehingga bioavailabilitasnya sulit diprediksi. Tujuan penelitian ini adalah mengembangkan formulasi tablet asam fenofibrat untuk meningkatkan disolusinya dengan sistem likuisolid. Metode penelitian dilakukan dengan mendispersikan asam fenofibrat dalam pelarut propilenglikol kemudian diadsorpsi menggunakan beberapa adsorben seperti Avicel PH 101, Avicel PH 102, Neusilin dan Starch 1500 sehingga terbentuk serbuk. Sistem likuisolid yang terbentuk dikompresi menjadi tablet dan dievaluasi karakteristiknya termasuk analisis dengan FTIR dan XRD untuk mengetahui adanya interaksi antar partikel dalam sistem likuisolid. Hasil pengembangan formula menunjukkan bahwa tablet likuisolid asam fenofibrat dengan berbagai adsorben yang digunakan memenuhi kriteria tablet yang tercantum dalam kompendia. Disolusi asam fenofibrat dari tablet likuisolid meningkat dibandingkan tablet konvensional yang dibuat tanpa pembentukan sistem likuisolid. Karakterisasi dengan XRD dan FTIR menunjukkan tidak terjadi perubahan kimia asam fenofibrat pada sistem likuisolid yang terbentuk.

Kata kunci: Asam fenofibrat; disolusi; likuisolid; propilenglikol

Abstract: Formulation of Fenofibric Acid Tablet by Liquisolid System Using Propylene Glycol as Solvent and Some Carrier Materials. Fenofibric acid is an antihyperlipidemic agent was classified as a Class II drug in the Biopharmaceutical Classification System (BCS) with poor solubility and high permeability. Its dissolution is reasonably slow and limited absorption, so its bioavailability is unpredictable. This research aimed to develop a formulation of fenofibric acid tablet by liquisolid system to improve its dissolution. Propylene glycol as a non-volatile solvent used to disperse the active compound and some carrier materials like Avicel PH 101, Avicel PH 102, Neusilin US2, and Starch-1500 are used to adsorb the solvent. The liquisolid powder was compressed into tablets by the direct compressing method and characterized for its properties and possible drug-excipient interaction by XRD and FTIR analysis. It resulted the liquisolid tablets of fenofibric acid were within the acceptable limits criteria. The dissolution of liquisolid tablets was higher compared to conventional tablets prepared without liquisolid system. The XRD and FTIR analysis showed no chemical interactions between drug and excipient. The liquisolid formulation can be developed as an alternative for the formulation of fenofibric acid tablets in the pHarmaceutical industry.

Keywords: Fenofibric acid; dissolution; liquisolid; propylene glycol

1. Pendahuluan

Asam fenofibrat adalah metabolit aktif fenofibrat dan merupakan ligan *peroxisome proliferator activated receptor α* (PPAR α) yang menghambat biosintesis LDL (*low density lipoprotein*) dan meningkatkan HDL (*high density lipoprotein*), sehingga digunakan untuk menurunkan kadar lipid dalam darah (Alagona, 2010; Keating & Croom, 2007). Asam fenofibrat adalah suatu asam karboksilat, sedangkan fenofibrat merupakan senyawa ester (Rath *et al.,* 2005). Asam fenofibrat termasuk dalam sistem klasifikasi biofarmasetik (SKB) kelas II subklas (a) untuk asam lemah, yaitu kelarutan dalam air yang rendah dan permeabilitas dalam usus yang tinggi (Tsume *et al.,* 2014). Ketersediaan hayati absolut asam fenofibrat yang diberikan secara oral pada hewan uji (tikus) berkisar 40% (Wei *et al.,* 2017). Rendahnya kelarutan asam fenofibrat dalam air mengakibatkan disolusi berjalan lambat dan ketersediaan hayatinya sulit diprediksi, sehingga diperlukan upaya peningkatan disolusi.

Pendekatan yang telah dilakukan untuk meningkatkan disolusi dan ketersediaan hayati asam fenofibrat antara lain dilakukan oleh Kim *et al.,* (2015) yaitu dengan penambahan bahan pengalkalis $MgCO_3$ dan karagenan. Asam fenofibrat juga dibuat campuran dengan $MgCO_3$ perbandingan 2:1 yang meningkatkan kelarutan, disolusi, dan ketersediaan hayatinya (Kim *et al.,* 2016). Pembentukan dispersi padat terner asam fenofibrat dengan asam hyaluronat dan polietilenglikol (0,5:6:0,75) telah dilaporkan pula bahwa dapat meningkatkan kelarutan dan disolusi mencapai 90% dalam waktu 15 menit (Yousaf *et al.,* 2018). Pembentukan dispersi padat permukaan asam fenofibrat dengan croscarmellose sodium juga telah dilakukan (Windriyati *et al.,* 2019), dan sodium starch glycolate (Windriyati & Shabrina, 2019). Pengembangan formulasi dengan sistem SNEDDS (*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*) juga telah dilakukan dengan hasil peningkatan disolusi asam fenofibrat hanya 1,6 kali dibandingkan dengan asam fenofibrat murni (Suhery *et al.,* 2020). Proses produksi nanokristal kurang fleksibel dan membutuhkan biaya cukup besar sehingga perlu dikembangkan alternatif formulasi tablet asam fenofibrat yang lebih dapat diterapkan dalam skala industri.

Sistem likuisolid adalah metode yang dapat diaplikasikan untuk meningkatkan disolusi dan ketersediaan hayati asam fenofibrat. Teknik likuisolid dapat diaplikasikan dalam skala industri dengan biaya relatif rendah karena tidak memerlukan energi yang besar dalam preparasinya seperti adanya pemanasan dan penggunaan pelarut organik (Lu *et al.,* 2017; Yadav & Yadav, 2009). Teknik likuisolid adalah cara pembuatan tablet yang dilakukan dengan mendispersikan bahan aktif dalam pelarut nonvolatil sehingga membentuk larutan atau suspensi. Perubahan bentuk menjadi serbuk kering yang mudah mengalir, non-adherent dan siap dikompresi dilakukan dengan penambahan bahan pembawa (*carrier*) sebagai adsorben dan

bahan pelapis (*coating*) (Spireas, 2002). Pelarut nonvolatil seperti propilen glikol, polietilen glikol (PEG) 200 dan 400, gliserin, dan polisorbat 80 dapat digunakan dalam sistem likuisolid. Propilenglikol dipilih sebagai pelarut nonvolatil dalam penelitian ini karena kelarutan asam fenofibrat yang lebih besar dalam propilenglikol (Karmarkar *et al.*, 2009; Sabale *et al.*, 2012). Eksipien seperti selulosa mikrokristal (Avicel PH 101 dan 102), Neusilin® dan Starch 1500 digunakan sebagai adsorben, sedangkan Aerosil® digunakan sebagai bahan pelapisnya. Penggunaan Neusilin® dengan luas permukaan spesifik yang besar dan porositas yang tinggi diharapkan mampu mengadsorpsi suspensi obat dan mempertahankan partikel obat dalam keadaan terdispersi sangat halus sehingga disolusinya meningkat (Vranikova & Gajdziok, 2013; Vraníková *et al.*, 2015).

Formulasi tablet likuisolid asam fenofibrat perlu dilakukan pengembangan untuk mendapatkan karakter tablet dengan disolusi dan bioavailabilitas lebih baik karena kelarutan asam fenofibrat tergantung pH gastrointestinal. Kelarutan asam fenofibrat dalam air adalah 162,5 µg/ml, dalam pH 1,2 sebesar 1,4 µg/ml, dalam pH 4,0 sebesar 11,4 µg/ml, dan dalam pH 6,8 sebesar 1156 µg/ml (Kim *et al.*, 2016). Pendekatan likuisolid lebih mudah diterapkan dalam skala industri jika dibandingkan dengan pendekatan nanokristal dan dispersi padat karena tidak memerlukan energi yang besar sehingga biaya produksi lebih rendah. Tujuan penelitian ini adalah mengembangkan formulasi tablet dengan sistem likuisolid untuk meningkatkan disolusi asam fenofibrat.

2. Bahan dan Metode

Asam fenofibrat (BOC Science, US), propilenglikol, Avicel PH 101, Avicel PH 102, Aerosil 200, Mg stearat dibeli dari Bratachem, Semarang, Neusilin US2 (Fuji Chemical, Jepang) dibeli dari PT. Megasetia Agung Kimia, Jakarta, Starch 1500 dan sodium starch glycolate sampel pemberian dari PT. Phapros, Semarang. Reagen yang digunakan NaOH dan KH_2PO_4 (Merck) serta akuades.

Alat uji aliran granul (GFT-100-AUPN), alat uji pengetapan (Tianjin Tianda, China), mikser persegi, mesin tablet *single punch* (Taizhou T Factory, Chine), alat uji kekerasan tablet (YD-1), alat uji kerapuhan (CS-2), alat uji disintegrasi, alat uji disolusi (Electrolab TDT-08L), dan spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu UV-1800 240V) digunakan dalam penelitian ini. Alat lainnya adalah neraca analitik (Ohaus), mikropipet (Soccorex) serta alat-alat gelas yang lazim digunakan di laboratorium.

Model matematika yang dikembangkan Spireas (2000) digunakan untuk menghitung jumlah bahan pada masing-masing formula tablet likuisolid yang mengandung asam fenofibrat 35 mg sebagaimana Tabel 1. Perhitungan matematika digunakan untuk memprediksi kebutuhan

adsorben yang cukup untuk menyerap pelarut nonvolatil, namun adsorben tersebut masih dapat mempertahankan daya alir dan kompaktibilitas yang baik, karena tablet dibuat secara kempa langsung.

Preparasi sistem likuisolid dilakukan dengan cara asam fenofibrat disuspensikan dalam pelarut propilenglikol, kemudian ditambahkan campuran biner bahan pembawa dan bahan pelapis sebagai adsorben hingga terbentuk serbuk likuisolid. Serbuk diayak dengan ayakan 40-Mesh kemudian diuji daya alirnya untuk memastikan kemampuannya mengalir bebas agar tidak bermasalah saat dikompresi.Serbuk likuisolid yang terbentuk kemudian ditambahkan bahan penghancur Sodium Starch Glycolate (SSG) sebanyak 5% dan bahan pelicin Mg stearat 1% lalu dicampur dalam *cube mixer* dengan kecepatan 50 rpm selama 5 menit. Selanjutnya masa serbuk likuisolid dikompresi menjadi tablet.

Penelitian ini juga membuat tablet konvensional asam fenofibrat tanpa sistem likuisolid yang digunakan sebagai pembanding. Tablet tersebut dibuat dengan metode kempa langsung menggunakan bahan pengisi Avicel PH 102, penghancur SSG 5%, dan pelincir Mg stearat 1% dengan bobot tablet yang dihasilkan 300 mg.

Tabel 1. Komposisi tablet likuisolid yang mengandung asam fenofibrat 35 mg. Keterangan: %Cd = *concentration drug in solvent*, Lf = *liquid load factor*, W = *weight of drug and solvent in 1 unit tablet*, R = *excipient ratio of carrier material* (Q) *and coating material* (q), SSG = *sodium starch glycolate*.

Kode	Adsorben pembawa penyalut	%Cd (w/w)	Lf	W	R	Q	q	SSG	Bobot tablet (g)
LS1	Avice 1 PH 101 (Q) – Aerosil (q)	30	0,264	117	15	442	29,46	29,40	623
LS2		35	0,264	100	15	379	25,25	25,20	534
LS3		40	0,264	88	15	331	22,096	22,05	467
LS4	Avicel 1 PH 102 (Q) – Aerosil (q)	40	0,17	88	20	515	25,74	31,40	665
LS5		45	0,17	78	20	458	22,88	27,91	591
LS6		50	0,17	70	20	412	20,58	25,12	532
LS7	Neusilin (Q) – Aerosil (q)	25	0,315	140	15	444	29,63	30,70	651
LS8		30	0,315	116,67	15	370	24,692	25,59	542
LS9		35	0,315	100	15	317	21,16	21,93	465
LS10	Starch 1500 (Q) – Aerosil (q)	40	0,325	88	20	269 + (269,23)	13,46 + (13,46)	32,64	692
LS11		50	0,325	70	20	215 + (215,38)	10,77 + (10,77)	26,12	553
LS12		60	0,325	20	20	358,97	17,94	21,76	461

2.1. Studi prakompresi

Studi prakompresi berupa uji daya alir dilakukan dengan pengamatan waktu alir (cara langsung) dan sudut diam (cara tidak langsung). Selain itu dilakukan juga pengujian kerapatan

nyata dan kerapatan mampat menggunakan alat uji pengetapan untuk perhitungan indeks kompresibilitas.

Analisis partikel likuisolid dilakukan menggunakan alat *X-ray Diffractometer* Shimadzu XRD-7000 dengan target Cu. Sampel serbuk likuisolid dimasukkan ke dalam holder sampel kemudian dipindai dengan tegangan 400 kV dan arus 300 mA pada rentang sudut 2θ 5-50° dengan tahapan waktu 0,5 detik. Difraktogram serbuk murni asam fenofibrat, selulosa mikrokristal, Neusilin, Starch 1500 sebagai adsorben utama juga dipindai dengan cara yang sama.

Analisis partikel likuisolid dengan Spektroskopi IR dilakukan dengan cara sampel dipindai pada daerah bilangan gelombang 400-4000 cm^{-1} dengan metode pelet KBr menggunakan alat Perkin Elmer FTIR software versi 10.6.1.

2.2. Evaluasi tablet likuisolid

Tablet likuisolid dianalisis kandungan zat aktif, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur serta disolusinya. Sesuai Farmakope Indonesia VI, sediaan tablet dengan kandungan zat aktif lebih dari 25 mg namun kurang dari 25% dari total bahan, maka pengujian keseragaman sediaan yang dilakukan adalah keseragaman kandungan (Kemenkes RI, 2020). Penetapan kadar tablet asam fenofibrat dilakukan menggunakan metode spektrofotometri yang telah diverifikasi sesuai dengan bahan, reagen dan instrument yang digunakan.

Uji disolusi tablet likuisolid asam fenofibrat menggunakan alat tipe II. Tablet dimasukkan ke dalam bejana yang berisi medium disolusi 900 ml dapar fosfat pH 6,8. Pengaduk diputar pada kecepatan 75 rpm dan sampel diambil pada menit ke 5, 15, 30, 45 dan 60 sebanyak 5 ml. Setiap pengambilan sampel diganti dengan medium baru dengan volume yang sama. Setelah melewati membran filter 0,45 masing-masing sampel diukur serapannya menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 298,5 nm sebagai panjang gelombang maksimum asam fenofibrat dalam larutan dapar pH 6,8. Konsentrasi asam fenofibrat terlarut dihitung menggunakan persamaan kurva kalibrasi $y = bx + a$ yang diperoleh dari larutan baku rentang konsentrasi 4-14 µg/mL.

3. Hasil dan Pembahasan

Sistem likuisolid asam fenofibrat dibuat menggunakan pelarut nonvolatil propilenglikol karena kelarutan asam fenofibrat dalam propilenglikol lebih besarl (9,57%b/b) dibandingkan dalam pelarut nonvolatil lainnya (Sabale *et al.,* 2012), sehingga tidak terlalu banyak membutuhkan pelarut untuk mendispersikan zat aktif. Penggunaan pelarut yang terlalu banyak akan membutuhkan bahan pembawa sebagai adsorben yang lebih banyak pula untuk menyerapnya sehingga bobot tablet yang dihasilkan terlalu besar. Bahan pembawa yang

digunakan adalah bahan-bahan yang dapat menyerap pelarut propilenglikol dan masih menunjukkan kemampuan mengalir yang baik seperti selulosa mikrokristal (Avicel PH 101 dan pH 102), magnesium aluminium trisilikat yang berbentuk granul (Neusilin US2), serta Starch 1500. Bahan pelapis yang digunakan adalah silicon dioksida koloidal (Aerosil) yang bersifat voluminous sehingga efektif menyerap pelarut yang digunakan. Sistem likuisolid asam fenofibrat yang terbentuk menunjukkan daya alir dan kompresibilitas yang baik, sehingga tidak menimbulkan masalah saat dikompresi.

3.1. Karakteristik tablet likuisolid

Tablet likuisolid yang dibuat secara kempa langsung menghasilkan karakteristik sebagaimana tampak pada Tabel 2. Keragaman bobot tablet cukup seragam dengan rendahnya simpangan baku relatif yang dihasilkan tiap formula. Namun demikian untuk tablet dengan kandungan zat aktif lebih dari 25 mg namun tidak lebih dari 25%, maka parameter keseragaman sediaan ditunjukkan dengan keseragaman kandungan zat aktif. Semua formula tablet likuisolid menunjukkan kandungan zat aktif dalam rentang 91-100% terhadap kandungan teoritis 35 mg. Ketentuan umum kompendia menetapkan kriteria penerimaan untuk kandungan zat aktif dalam tablet adalah dalam rentang 90-110%.

Tabel 2. Karakteristik tablet likuisolid asam fenofibrat. Keterangan: *KL = tablet konvensional.

Kode	Bobot (mg)	Kekerasan (Kg/cm2)	Kerapuhan (%)	Waktu hancur (menit)	Kandungan zat aktif (%)
LS1	623.8 ± 1.28	4.468 ± 0.51	0.1 ± 0.07	3.68 ± 0.53	96.94 ± 0.01
LS2	533.1 ± 1.12	6.656 ± 0.90	0.4 ± 0.02	3.85 ± 0.74	92.9 ± 0.02
LS3	467.3 ± 0.86	7.614 ± 0.35	0.3 ± 0.19	2.44 ± 0.079	93.2 ± 0.04
LS4	664,6 ± 1,27	6,02 ± 0,48	0,2 ± 0,16	2,5 ± 0,5	99.4 ± 0.05
LS5	591,7 ± 2	5,62 ± 0,61	0,3 ± 0,12	4,5 ± 0,5	99.4 ± 0,05
LS6	532,9 ± 1,02	4,76 ± 0,73	0,3 ± 0,07	2,33 ± 0,58	98.8 ± 0,03
LS7	652,95 ± 1,23	6,09 ± 0,67	0,64 ± 0,17	8,94 ± 0,36	91,89 ± 0,02
LS8	541,70 ± 1,03	5,12 ± 0,86	0,46 ± 0,14	8,70 ± 0,30	96,98 ± 0,06
LS9	463,40 ± 0,33	7,35 ± 0,34	0,42 ± 0,11	11,59 ± 0,99	97,51 ± 0,06
LS10	692,4 ± 0,50	5,03 ± 0,32	0,64 ± 0,17	12,62 ± 1,15	93,23 ± 0,02
LS11	539 ± 2,32	6,06 ± 1,32	0,46 ± 0,14	1,74 ± 0,36	92,05 ± 0,07
LS12	462,5 ± 0,71	7,67 ± 1,01	0,42 ± 0,11	5,67 ± 0,71	99,17 ± 0,06
*KL	301,67 ± 6,19	8,99 ± 0,89	0,16 ± 0,05	1,13 ± 0,02	93,46 ± 1,54

Kekerasan tablet likuisolid berkisar 4-8 kg/cm^2 dan kerapuhan kurang dari 1%, tidak satupun tablet pecah atau mengalami kerusakan. Tablet likuisolid dengan adsorben Neusilin menunjukkan parameter kerapuhan lebih besar dibandingkan tablet likuisolid dengan adsorben selulosa mikrokristal maupun Starch 1500, namun masih memenuhi kriteria, hal ini disebabkan karakteristik Neusilin yang lebih halus dan ringan sehingga lebih banyak *fines* pada serbuk dan tablet likuioslid yang terbentuk. Kriteria kekerasan dan kerapuhan terpenuhi maka tablet likuisolid cukup kuat dan aman saat dilakukan proses pengemasan dan pengangkutan.

Tablet likuisolid menunjukkan waktu hancur yang memenuhi kriteria (2-13 menit). Waktu hancur relatif cepat (1-5 menit) pada beberapa formula, namun ada beberapa formula yang waktu hancurnya lebih dari 10 menit. Bahan penghancur yang digunakan dalam penelitian ini adalah Sodium Starch Glycolate (SSG) yang dikenal sebagai superdisintegran. Superdisintegran digunakan secara eksternal dari sistem likuisolid cukup efektif menghancurkan tablet dalam waktu singkat karena kapasitas penyerapan air yang cukup besar, berbeda halnya jika bahan penghancur yang digunakan bukan superdisintegran seperti amylum. Bahan penghancur ini dapat ditambahkan secara intragranular maupun ekstragranular untuk meningkatkan kinerjanya sebagai penghancur pada tablet yang dibuat dengan metode granulasi basah sebagaimana diterapkan pada tablet parasetamol dan ibuprofen (Ainurofiq & Azizah, 2016; Rohmani & Rosyanti, 2019). Sistem likuisolid berbeda dengan granulasi basah, meskipun sama-sama menggunakan pelarut. Pelarut yang ditambahkan pada granulasi basah digunakan untuk melarutkan bahan pengikat, sehingga serbuk dapat dibuat menjadi granul kemudian pelarut tersebut dikeringkan dengan pemanasan dan diperoleh granul kering dengan daya alir lebih baik dibandingkan serbuk asalnya. Pelarut pada sistem likuisolid tidak digunakan untuk memperbesar partikel menjadi granul, namun justru untuk mendispersikan bahan aktif sehingga ukuran partikelnya lebih kecil. Pelarut dalam sistem likuisolid tidak dikeringkan dengan pemanasan, tapi diadsorpsi oleh adsorben yang mempunyai daya alir sangat baik sehingga tidak menimbulkan masalah saat proses kompresi.

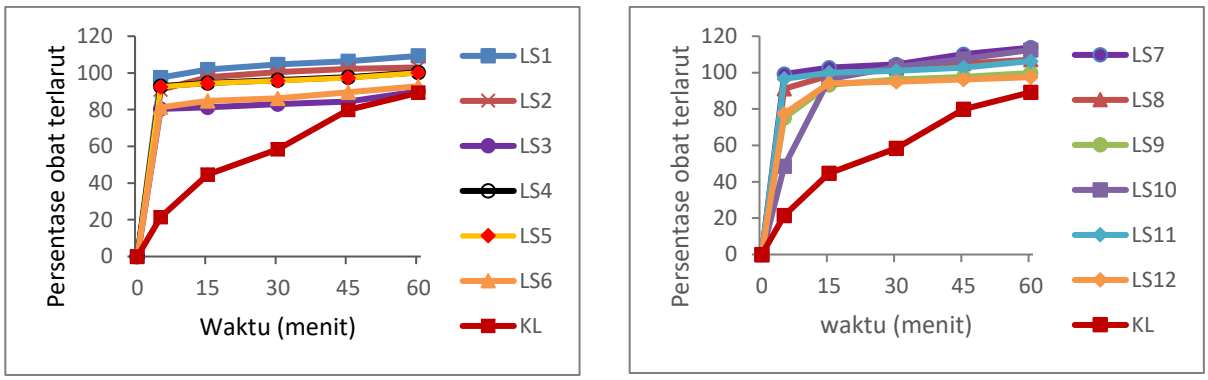
Waktu hancur tablet dipengaruhi oleh jenis dan jumlah bahan penghancur yang digunakan, serta tekanan kompresi yang mempengaruhi kekuatan ikatan antar partikel penyusun tablet. Jenis dan jumlah bahan penghancur yang digunakan dalam penelitian ini pada semua formula sama, yaitu SSG sebanyak 5%. Tekanan kompresi yang digunakan pada penelitian ini juga sama besarnya pada semua formula, dengan demikian perbedaan waktu hancur tablet likuisolid dipengaruhi oleh jenis adsorben yang digunakan. Besarnya tekanan kompresi yang sama pada jenis adsorben dalam tablet yang berbeda berakibat pada perbedaan kekerasan tablet dan waktu hancurnya. Tekanan kompresi berpengaruh terhadap kekuatan ikatan antar partikel penyusun tablet sehingga waktu hancur tablet berbeda. Neusilin yang digunakan menghasilkan tablet dengan waktu hancur relatif lebih lama, meskipun Neusilin US2 yang digunakan mempunyai kapasitas penyerapan air sebesar 2,4-3,1 ml/g (Fuji, 2015). Waktu hancur yang cepat menunjukkan cepatnya pelepasan zat aktif dari tablet likuisolid dan segera terdisolusi.

Sistem likuisolid mampu menghasilkan parameter tablet sebagaimana ditunjukkan tablet konvensional yang dibuat tanpa sistem likuisolid. Sistem likuisolid dibuat menggunakan bahan-

bahan dengan sifat kompresibilitas dan kompaktibilitas yang baik, sehingga mampu menghasilkan tablet yang cukup kuat dan cepat hancur. Mikrokristalin selulosa (Avicel PH), Neusilin (magnesium aluminium trisilikat), dan Starch 1500 (pati pregelatinisasi) sebagai adsorben pelarut nonvolatil diketahui mempunyai karakteristik yang baik sebagai bahan pembentuk tablet. Kemampuan bahan-bahan tersebut bersama dengan Aerosil sebagai bahan pelapis menghasilkan serbuk likuisolid bahan obat yang mudah mengalir dan dapat dikompresi dengan baik. Penggunaan sodium starch glycolate sebagai bahan penghancur membuat tablet likuisolid dapat hancur lebih cepat dan Magnesium stearat sebagai pelincir menghasilkan tablet dengan kerapuhan yang rendah.

3.2. Disolusi

Disolusi tablet likuisolid dilakukan dalam medium dapar fosfat pH 6,8 karena asam fenofibrat sebagai bahan aktif lebih larut dalam medium tersebut dibandingkan dalam pH yang lebih rendah. Profil disolusi tablet likuisolid dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Profil disolusi tablet likuisolid asam fenofibrat (LS1-LS12) dan tablet konvensional yang dibuat tanpa sistem likuisolid (KL).

Formula tablet likuisolid keseluruhannya menghasilkan profil disolusi cukup cepat. Zat aktif terlarut 80-100% dalam waktu kurang dari 30 menit, sedangkan tablet konvensional memerlukan waktu lebih dari 60 menit. Disolusi paling cepat dan tinggi yaitu lebih dari 90% dalam waktu 5 menit ditunjukkan oleh tablet yang menggunakan adsorben selulosa mikrokristal, baik Avicel PH 101 (LS1-LS3) maupun Avicel PH 102 (LS4-LS6). Adsorben ini mampu dengan cepat menyerap molekul air dari medium sehingga tablet lebih cepat terdisolusi. Avicel PH 101 yang berbentuk serbuk halus lebih cepat menyerap medium disolusi dibandingkan Avicel PH 102 yang berbentuk granul.

Disolusi asam fenofibrat dari tablet dengan sistem likuisolid setara dengan disolusi dari tablet dengan sistem dispersi padat permukaan yang menggunakan croscarmellose sodium (Windriyati, *et al.*, 2019), namun lebih cepat dibandingkan dengan disolusi dari tablet dengan sistem dispersi padat permukaan menggunakan sodium starch glikolat (Windriyati & Shabrina, 2019), maupun dari sistem dispersi padat dengan asam hyaluronat dan polietilenglikol (Yousaf

et al., 2018) juga dari sistem SNEDDS (Suhery *et al.,* 2020). Perbedaan profil disolusi dari masing-masing sistem pendekatan yang digunakan untuk meningkatkan disolusi asam fenofibrat dapat juga disebabkan perbedaan karakteristik bahan baku yang digunakan oleh masing-masing peneliti.

Zat aktif pada sistem likuisolid lebih mudah terbasahi karena telah tersuspensi dalam pelarut nonvolatil yang digunakan. Propilenglikol sebagai pelarut nonvolatil mampu mendispersikan zat aktif menjadi lebih halus sehingga lebih mudah melarut, setelah tablet hancur, partikel likuisolid akan segera terdispersi secara molekuler. Keberhasilan pendekatan dengan sistem likuisolid ini mempunyai keterbatasan mengingat kandungan bahan aktif dalam tablet 35 mg namun bobot tablet yang dihasilkan cukup besar hingga mencapai 400-700 mg, jika kandungan bahan aktif dalam tablet menjadi 105 mg sebagaimana dilakukan oleh Windriyati *et al.,* (2019) maka bobot tablet menjadi jauh lebih besar dan tidak efisien dalam hal penggunaan eksipien lainnya serta kurang nyaman digunakan.

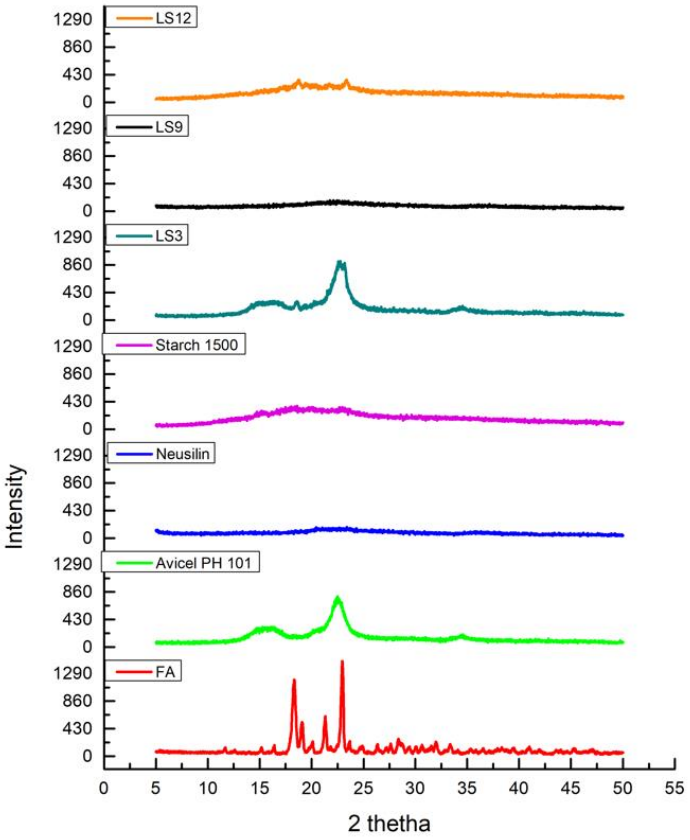
3.3. Karakterisasi partikel likuisolid dengan XRD dan FTIR

Analisis partikel sistem likuisolid dengan *X-ray diffractometry* dilakukan untuk mengetahui adanya perubahan polimorf zat aktif dibandingkan dengan karakteristik asalnya. Perubahan karakteristik partikel seperti perubahan polimorf, terbentuknya amorf atau penurunan kristalinitas sangat mungkin terjadi selama proses pembentukan sistem likuisolid dan dapat mempengaruhi disolusi. Perubahan karakteristik kristal zat aktif asam fenofibrat sebelum dan setelah terbentuk sistem likuisolid ditunjukkan dengan perubahan pola difraksi sinar-X.

Difraktogram XRD (Gambar 2) serbuk murni asam fenofibrat berupa pola khas yang terdiri dari banyak puncak difraksi. Serbuk murni asam fenofibrat berupa kristalin dengan puncak utama pada (2θ) 23° (polimorf II). Berdasarkan dokumen Polimorf asam fenofibrat diketahui ada 2 berdasarkan dokumen Paten AS. Polimorf I menunjukkan puncak karakteristik XRD pada 15°(2θ), sedangkan polimorf II mempunyai puncak karakteristik XRD pada 7°, 17° dan 24° (2θ) (Sun *et al.,* 2009).

Avicel PH 101 sebagai komponen utama dalam sistem likuisolid LS3 menunjukkan pola difraksi khas dengan puncak pada 22,55 (2θ), sedangkan pada sampel sistem likuisolid LS3, tidak tampak gambaran difraktogram kristalin dari asam fenofibrat, namun ada puncak pada 22,75 (2θ) yang menunjukkan bahwa eksipien utama berupa Avicel PH 101 tampak jelas mendominasi pada sistem likuisolid. Fenomena ini juga tampak pada difraktogram Neusilin sebagai komponen utama dalam sistem likuisolid LS9 dan Starch 1500 sebagai komponen utama sistem likuisolid LS12. Neusilin dan Starch 1500 berupa amorf yang dalam sistem

likuisolid LS9 dan LS12 menyelubungi asam fenofibrat sebagai zat aktif. Tidak adanya puncak-puncak tajam ciri khas dari asam fenofibrat dalam semua sampel serbuk likuisolid menggambarkan bahwa partikel zat aktif terselubung atau terdilusi di dalam partikel adsorben yang digunakan. Tidak adanya gambaran pola kristalin dalam difraktogram sistem likuisolid karena terjadi solubilisasi partikel dalam pelarut nonvolatil propilenglikol yang kemudian diadsorpsi oleh bahan pembawa yang berfungsi sebagai adsorben seperti selulosa mikrokristal (Avicel PH 101), magnesium alumino trisilikat (Neusilin) dan pati terpragelatinsasi (Starch 1500). Solubilisasi yang terjadi pada partikel asam fenofibrat dalam sistem likuisolid mengakibatkan perubahan karakteristiknya termasuk peningkatan disolusi (Gubbi & Jarag, 2010).



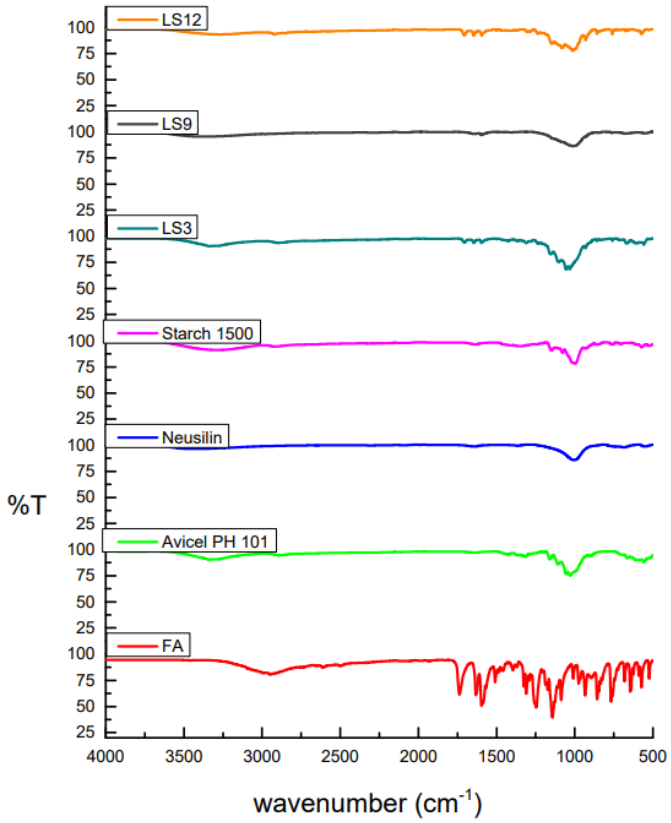
Gambar 2. Difraktogram XRD serbuk asal asam fenofibrat, bahan adsorben dan sistem likuisolid.

Spektra infra merah dari zat aktif setelah proses formulasi sangat mungkin mengalami perubahan akibat adanya interaksi kimia antara zat aktif dengan eksipien. Analisis FTIR serbuk likuisolid asam fenofibrat dilakukan untuk mengetahui adanya perubahan spektra akibat interaksi tersebut jika dibandingkan dengan spektra asalnya. Hasil karakterisasi partikel dengan spektroskopi FTIR tampak pada Gambar 3.

Spektrum IR serbuk murni asam fenofibrat yang digunakan pada tablet likuisolid menunjukkan karakteristik puncak lebar pada bilangan gelombang 2950 cm^{-1} (regangan O-H),

mengindikasikan adanya gugus asam karboksilat pada struktur dimer asam fenofibrat. Puncak pada 1737 cm^{-1} (regangan C=O) dan 1632 cm^{-1} (regangan simetris C-C=C) menunjukkan gugus fungsi alkena dan keton. Puncak pada 1596 cm-1dan 1586 cm^{-1} (regangan simetris C-C=C) menunjukkan cincin aromatik, dan vibrasi pada 757 cm^{-1} dan 644 cm^{-1} menunjukkan adanya gugus alkil halida (C-Cl).

Spektrum IR sampel likuisolid LS3, LS9 dan LS12 menunjukkan pola yang mirip dengan Avicel PH 101, Neusilin dan Starch 1500 sebagai komponen utama dalam sistem likuisolid. Tidak tampak pola spektrum IR asam fenofibrat pada ketiga spektrum sistem likuisolid. Hal ini menunjukkan zat aktif asam fenofibrat terdilusi dalam adsorben yang digunakan. Analisis FTIR serbuk likuisolid asam fenofibrat juga mengindikasikan adanya penurunan intensitas pada puncak-puncak serapan utama yang disebabkan lebih rendahnya kandungan asam fenofibrat dalam sampel yang diamati dibandingkan dengan sampel asam fenofibrat murni.



Gambar 3. Spektrum IR serbuk murni asam fenofibrat, bahan adsorben, dan sistem likuisolid.

4. Kesimpulan

Tablet asam fenofibrat yang dibuat dengan sistem likuisolid menggunakan pelarut propilenglikol dan adsorben Avicel PH 101, Avicel PH 102, Neusilin serta Starch 1500 menghasilkan karakteristik tablet yang memenuhi kriteria Farmakope Indonesia. Disolusi asam fenofibrat dari tablet likuisolid meningkat dibandingkan dengan tablet konvensional yang dibuat tanpa sistem likuisolid. Adsorben Avicel PH 101 dan Avicel PH 102 menghasilkan profil

disolusi yang lebih cepat dibandingkan Neusilin dan Starch 1500. Peningkatan disolusi terjadi karena peningkatan keterbasahan partikel akibat keberadaan pelarut propilenglikol. Terjadi dilusi partikel asam fenofibrat oleh adsorben yang digunakan dalam sistem likuisolid. Formulasi likuisolid asam fenofibrat dapat diterapkan untuk produksi tablet asam fenofibrat dengan karakteristik disolusi lebih baik sehingga bioavailabilitanya meningkat.

Ucapan Terimakasih

Terima kasih diucapkan kepada LP2M Universitas Wahid Hasyim yang telah memberikan dana penelitian melalui skim penelitian kompetitif DIPA Unwahas tahun 2021. Ucapan terima kasih juga ditujukan kepada PT. Phapros, Tbk. atas sampel bahan Starch 1500 dan SSG.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

Daftar Pustaka

Ainurofiq, A., dan Azizah, N. (2016), Perbandingan Penggunaan Bahan Penghancur Secara Intragranular, Ekstragranular, dan Kombinasinya. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research, 1*(01), 1-9.

Alagona, P. (2010). Fenofibric Acid: A New Fibrate Approved for Use in Combination with Statin for the Treatment of Mixed Dyslipidemia. *Vascular Health and Risk Management, 6*(1), 351–362.

Fuji Chemical Industry Co., Ltd. (2015). *The Specialty Excipient Neusilin®.* Available from: http://www.fujichemical.co.jp/english/medical/medicine/neusilin/neusilin_brochure.pdf. (Diakses tanggal 15 Juni 2021).

Gubbi, S.R., dan Jarag, R. (2010), Formulation and Characterization of Atorvastatin Calcium Liquisolid Compacts. Asian *Journal of Pharmaceutical Sciences, 5*(2), 50–60.

Karmarkar, A.B., Gonjari, I.D., Hosmani, A.H., Dhabale, P.N., dan Bhise, S.B. (2009). Dissolution Rate Enhancement of Fenofibrate using Liquisolid Tablet Technique. *Latin American Journal of Pharmacy, 28*(2), 219-25.

Keating, G. M., dan Croom, K. F. (2007). Fenofibrate: A Review of its Use in Primary Dyslipidaemia, The Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs, 67*(1), 121–153.

Kemenkes RI. (2020). *Farmakope Indonesia Edisi VI*. Jakarta: Direktorat Jendral Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan Republik Indonesia.

Kim, K. S., Jin, S. G., MustapHa, O., Yousaf, A. M., Kim, D. W., Kim, Y. H., Kim, J. O., Yong, C. S., Woo, J. S., dan Choi, H. G. (2015). Novel Fenofibric Acid-Loaded Controlled Release Pellet Bioequivalent to Choline Fenofibrate-Loaded Commercial Product in Beagle Dogs. *International Journal of Pharmaceutics, 490*(1–2), 273–280.

Kim, K. S., Kim, J. H., Jin, S. G., Kim, D. W., Kim, D. S., Kim, J. O., Yong, C. S., Cho, K. H., Li, D. X., Woo, J. S., dan Choi, H. G. (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.

Lu, M., Xing, H., Jiang, J., Chen, X., Yang, T., Wang, D., dan Ding, P. (2017), Liquisolid Technique and Its Applications in Pharmaceutics. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences, 12*(2). 115–123.

Rath, N. P., Haq, W., dan Balendiran, G. K. (2005). Fenofibric Acid. *Acta Crystallographica: Crystal Structure Communications, 61*(2), 81–84.

Rohmani, S., dan Rosyanti, H. (2019), Perbedaan Metode Penambahan Bahan Penghancur secar Intragranular Ekstragranular terhadap Sifat Fisik serta Profil Disolusi Tablet. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research, 4*(2), 95-108.

Sabale, P. M., Grampurohit, N. D., Gaikawad, D. D, Gadhave, M.V., Shingade, G. M., Shaik, G. (2012). Liquisolid Technique for Enhancement of Dissolution Properties of Fenofibrate. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 3*(5), 1481-1486.

Spireas, Spiridon. (2002): Liquisolid Systems and Methods of Preparing Same, *United States Patent 6423339B1*.

Suhery, W. N., Sumirtapura, Y. C., Pamudji, J. S., dan Mudhakir, D. (2020). Development and Characterization of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Formulation for Enhancing Dissolution of Fenofibric Acid. *Journal of Research in Pharmacy, 24*(5), 738-747.

Sun, T., Hall, M. L., Isbester, P. K., dan Whiteheat, B. R. (2009): Fenofibric Acid Polymorph; Methods of Making; and Methods of Use Thereof. *United States Patent Application Publication no US 2009/0187040 A1*.

Tsume, Y., Mudie, D. M., Langguth, P., Amidon, G. E., dan Amidon, G. L. (2014). The Biopharmaceutics Classification System: Subclasses for In Vivo Predictive Dissolution (IPD) Methodology and IVIVC. *European Journal of Pharmaceutical Sciences, 57*, 152–163.

Vranikova, B., dan Gajdziok, J. (2013), Liquisolid Systems and Aspects Influencing Their Research and Development. *Acta Pharmaceutica, 63*(4), 447–465.

Vraníková, B., Gajdziok, J., dan Vetchý, D. (2015). Modern Evaluation of Liquisolid Systems with Varying Amounts of Liquid Phase Prepared Using Two Different Methods. *Biomed Research international, 22*(2), 138-147.

Wei, X., Li, P., Liu, M., Du, Y., Wang, M., Zhang, J., Wang, J., Liu, H., dan Liu, X. (2017). Absolute Oral Bioavailability of Fenofibric Acid and Choline Fenofibrate in Rats Determined by Ultra-Performance Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry. *Biomedical Chromatography, 31*(4).

Windriyati, Y. N., Sumirtapura, Y.C., dan Pamudji, J.S. (2019). Dissolution Enhancement and Physicochemical Characterization of Fenofibric Acid in Surface Solid Dispersion with Croscarmellose Sodium. *Journal of Research in Pharmacy, 23*(2), 315–325.

Windriyati, Y.N. dan Shabrina, A. (2019). Dispersi Padat Permukaan dengan Sodium Starch Glycolate. *Cendekia Eksakta, 4*(1), 39–44.

Yadav, V. B. dan Yadav, A.V. (2009). Liquisolid Granulation Technique for Tablet Manufacturing: An Overview. *Journal of Pharmacy Research*, 2(4): 670–674.

Yousaf, A. M., Ramzan, M., Shahzad, Y., Mahmood, T., dan 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 Polymeric Biomaterials, 68*(9), 510-515.

© 2023 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International (CC BY-SA 4.0) license (https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).