



RESEARCH ARTICLE

PENGARUH TEKNIK LIQUISOLID MENGGUNAKAN TRANSCUTOL[®] HP TERHADAP DISOLUSI ASAM FENOFIBRAT

Wira Noviana Suhery^{1*}, Nofriyanti¹, Annisa Permatasari¹

¹ Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau; Jalan Kamboja, Kelurahan Simpang Baru, Pekanbaru, 28293

*e-mail korespondensi: wiranoviana@gmail.com

Article History

Received:
10 Desember 2023

Accepted:
20 Desember 2023

Published:
30 Desember 2023

ABSTRAK

Kelarutan merupakan salah satu parameter yang dapat mempengaruhi ketersediaan hayati obat. Obat-obatan dengan kelarutan yang rendah membutuhkan dosis tinggi untuk mencapai konsentrasi oral terapeutik. Asam fenofibrat adalah obat yang memiliki kelarutan dalam air yang rendah dan permeabilitas yang tinggi. Salah satu cara untuk mengatasi masalah kelarutan adalah dengan teknik *liquisolid*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh teknik *liquisolid* asam fenofibrat terhadap disolusinya. Formulasi dengan teknik *liquisolid* dibuat dengan jenis dan jumlah yang bervariasi menggunakan pelarut Transcutol[®] HP, bahan pembawa Neusilin[®] US2 serta bahan penyalut Aerosil[®] 200. Formulasi *liquisolid* dibuat dengan perbandingan 1:4 (F1); 1:8 (F2); dan 1:12 (F3). Formulasi terbaik kemudian dilihat dari faktor Hausner, kompresibilitas, porositas, kecepatan alir, sudut istirahat dan uji disolusi. Hasil evaluasi menunjukkan adanya perubahan bentuk mikroskopis *liquisolid* asam fenofibrat dan perbedaan terhadap hasil evaluasi dan disolusi antar formula. Berdasarkan hasil uji statistik ANOVA menunjukkan asam fenofibrat yang dibuat dengan teknik *liquisolid* dapat meningkatkan laju disolusi dibandingkan dengan asam fenofibrat murni. Berdasarkan hasil semua evaluasi, formulasi terbaik dengan peningkatan disolusi paling tinggi adalah F3, dengan nilai ED₆₀ = 83,2%.

Kata kunci: Asam fenofibrat, disolusi, *liquisolid*, Transcutol[®] HP

ABSTRACT

Solubility is one of the parameters that can influence the bioavailability of drugs. Drugs with low solubility require high doses to achieve therapeutic oral concentrations. Fenofibrat acid is a drug that has low solubility and high permeability. One way to overcome the solubility problem is with the *liquisolid* technique. This research aims to determine the effect of the fenofibrat acid *liquisolid* technique on its dissolution. Formulations using the *liquisolid* technique are made in varying types and quantities using Transcutol[®] HP as solvent, Neusilin[®] US2 as carrier material and Aerosil[®] 200 as coating material. Liquid formulations are made in a ratio of 1:4 (F1); 1:8 (F2); and 1:12 (F3). The best formulation is based on the Hausner factor, compressibility, porosity, flow properties, angle of repose and dissolution test. The evaluation results showed changes in the microscopic shape of the *liquisolid* fenofibrat acid and differences in evaluation and dissolution results between formulas. Based on the results of the ANOVA statistical test, it show that fenofibrat acid made using the *liquisolid* technique can increase the dissolution rate compared to pure fenofibrat acid. Based on the results of all evaluations, the best formulation with the highest dissolution increase is F3, with an ED₆₀ value = 83.2%.

Keywords: Fenofibrat Acid, dissolution, *liquisolid*, Transcutol[®] HP

©Suhery *et al.*
This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

PENDAHULUAN

Kelarutan merupakan salah satu parameter yang dapat mempengaruhi ketersediaan hayati obat di dalam tubuh. Obat-obatan dengan kelarutan air yang rendah seringkali membutuhkan dosis tinggi untuk mencapai konsentrasi oral terapeutik. Secara umum, obat yang bersifat asam lemah atau basa lemah memiliki kelarutan dalam air yang buruk (Sinala, 2016).

Menurut Tiong *and* Elkordy (2009), sekitar 40% dari kandidat obat yang telah diidentifikasi tidak larut dalam air. Laju disolusi merupakan faktor pembatas laju dalam penyerapan obat untuk obat kelas II (kelarutan

rendah dan permeabilitas tinggi) seperti yang didefinisikan dalam sistem Klasifikasi Biofarmasi BCS. Beberapa teknik telah dilaporkan dalam literatur untuk mencapai tingkat disolusi obat yang lebih baik, contohnya mengurangi ukuran partikel melalui mikronisasi atau nanonisasi untuk meningkatkan luas permukaan, penggunaan surfaktan, inklusi dengan siklodekstrin, penggunaan derivat obat, pembentukan larutan padat atau padatan amorf. Diantara berbagai teknik untuk mengatasi masalah kelarutan, beberapa peneliti melaporkan bahwa formulasi *liquisolid* adalah salah satu cara untuk meningkatkan kelarutan dari obat-obatan yang tidak larut. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Molaei *et al.* (2018) tentang formulasi

liquisolid ketoconazole menunjukkan pola pelepasan lebih cepat (47-60%) dibandingkan dengan sampel ketoconazole murni (21%) dalam 90 menit.

Penelitian yang dilakukan oleh Windriyati *et al.* (2020) tentang formulasi *liquisolid* kalsium atorvastatin menyatakan bahwa *liquisolid* kalsium atorvastatin menunjukkan kemampuan alir yang baik dan disolusi yang dapat meningkatkan pelepasan obat dibandingkan dengan produk yang dipasarkan. Beberapa penelitian lain yaitu dilakukan oleh Tiong and Elkordy (2009) yang membuktikan bahwa teknik *liquisolid* bisa menjadi strategi yang menjanjikan untuk meningkatkan laju disolusi naproxen, obat yang sukar larut dalam air. Peningkatan laju disolusi *liquisolid* naproxen dikarenakan bisa mengubah sifat partikel dengan penambahan pelarut non volatil. Adapun keuntungan dari teknik *liquisolid* yaitu metode pembuatannya sederhana, biaya produksi yang rendah, meningkatkan pelepasan dan bioavailabilitas obat yang tergolong BCS II dan BCS IV (Vraníková *et al.*, 2015).

Asam fenofibrat adalah obat yang diindikasikan sebagai antihiperlipidemia atau antikolesterol. Obat ini memiliki kelarutan dalam air yang rendah dan memiliki permeabilitas yang tinggi (Tsume *et al.*, 2014). Menurut Saurav *et al.* (2012), kelarutan asam fenofibrat dalam air yang buruk dapat mempengaruhi penyerapan obat dari usus. Untuk mengatasi masalah ini asam fenofibrat memerlukan teknik dan penambahan bahan khusus untuk meningkatkan kelarutan dan disolusinya, salah satu teknik yang dapat dilakukan adalah *liquisolid*.

Teknik *liquisolid* mengacu pada konversi obat cair (yaitu, larutan obat, suspensi, atau obat cair berminyak) menjadi bubuk kering, tidak kental, mengalir bebas dan mudah dikompresi. Ada dua eksipien utama dalam sediaan padat cair, yaitu bahan pembawa dan bahan pelapis. Pembawa memiliki kemampuan untuk menyerap cairan di permukaannya, yang memberikan kontribusi paling besar untuk sistem *liquisolid*. Lapisan dengan luas permukaan yang besar dapat mengubah pembawa yang dibasahi menjadi serbuk yang terlihat kering dengan menutupi permukaan pembawa. Selain bahan pembawa dan pelapis, pelarut non-volatil juga diperlukan dalam formulasi *liquisolid*. Pelarut membantu melarutkan atau mendispersi obat, yang memainkan peran penting dalam meningkatkan laju disolusi (Spireas, 2002). Menurut Lu *et al.* (2017), profil disolusi *liquisolid* tadafafil menunjukkan tingkat disolusi yang lebih tinggi dibandingkan tadafafil murni. Persentase tadafafil terlarut dari *liquisolid* setelah 10 menit dan 30 menit yaitu 69,85% dan 85,11% dibandingkan tadafafil murni yang memiliki persentase 38,33% dan 50,99%.

Pelarut non-volatil yang digunakan dalam teknologi *liquisolid* harus inert dan larut dalam air dengan titik didih tinggi. Pelarut yang umum digunakan adalah polietilen glikol 200, propilen glikol, gliserin, polisorbitat 80, Transcutol® HP, Capryol 90 (propilen

glikol monokaprilat), Cremophor EL/polioksietilen 35, dan minyak jarak (Lu *et al.*, 2017).

Transcutol® HP merupakan merek dagang dari dietilen glikol monoetil eter, merupakan cairan jernih, berbau lemah, higroskopik (di atas RH 60 %), dan dapat bercampur dengan air. Transcutol® HP mempunyai nilai konstanta dielektrik yaitu 14,1, digunakan sebagai pelarut dan dapat berfungsi sebagai kosurfaktan pada formulasi SMEDDS/SNEDDS (Gattefosse, 2023). Penelitian yang dilakukan oleh Shazly *et al.*, 2014 menunjukkan bahwa Transcutol® HP dapat digunakan sebagai pelarut yang kompatibel secara fisiologis dalam pengembangan formulasi (Shazly *et al.*, 2014). Beberapa penelitian lain yaitu dilakukan oleh Argade *et al.*, 2019 mengatakan Transcutol® HP dapat meningkatkan disolusi dalam formulasi *liquisolid*.

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan tersebut, peneliti tertarik untuk memformulasikan asam fenofibrat dengan teknik *liquisolid*. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui pengaruh formulasi *liquisolid* asam fenofibrat terhadap disolusinya.

METODE PENELITIAN

Alat

Timbangan analitik (Shimadzu®), *dissolution tester* (Electrolab®), spektrofotometer UV-VIS (Shimadzu®UV- 1900), *bulk density tester* (BDT, M2-006/03), piknometer (Pyrex), pipet mikro (Nesco®), ayakan vibrasi (Retsch®), mikroskop polarisasi (BestScope®), dan alat-alat gelas laboratorium.

Bahan

Asam fenofibrat (BOC Sciences USA), Transcutol® HP (Gattefosse), Neusilin® US2 (Fuji Chemical Japan), Aerosil® 200 (Shadhong Bio-Technology), Paraffin liquidum (Asian Oil Company), KH₂PO₄ (Merck), NaOH (Merck), dan aquadest.

Prosedur Kerja

Pembuatan *Liquisolid*

Liquisolid asam fenofibrat dibuat dalam tiga formula (**Table 1**). Asam fenofibrat dan pelarut non volatil (Transcutol® HP) dicampur hingga larut. Kemudian campuran bahan pembawa (Neusilin® US2) dan bahan penyalut (Aerosil® 200) disiapkan dengan perbandingan 20:1. Lalu campuran pembawa ditambahkan ke dalam larutan obat sedikit demi sedikit sampai campuran menjadi massa serbuk kering.

Evaluasi Sifat Serbuk *Liquisolid* Asam Fenofibrat

Pengujian mikroskopis dengan mikroskop polarisasi

Sejumlah sampel ditempatkan pada kaca objek dan ditempatkan di atas stage. Sesuaikan pencahayaan mikroskop untuk pengamatan yang tepat. Amati sampel melalui komputer yang terhubung dengan kamera pada

lensa okuler mikroskop dengan mengatur lensa objektif pada perbesaran 40x, 100x, 200x, dan 400x. Hasil polarisasi disajikan sebagai gambar.

Tabel 1. Formulasi liquisolid asam fenofibrat

| Komposisi | FI | FII | FIII |
|---------------------|-------|-------|-------|
| Asam fenofibrat (g) | 0,035 | 0,035 | 0,035 |
| Transcutol® HP (ml) | 0,140 | 0,280 | 0,420 |
| Neusillin® US2 (g) | 0,104 | 0,188 | 0,272 |
| Aerosil® 200 (g) | 0,005 | 0,009 | 0,013 |

Evaluasi Sifat Serbuk Liquisolid Asam Fenofibrat

Pengujian Mikroskopis dengan Mikeoskop Polarisasi

Sejumlah sampel ditempatkan pada kaca objek dan ditempatkan di atas stage. Sesuaikan pencahayaan mikroskop untuk pengamatan yang tepat. Amati sampel melalui komputer yang terhubung dengan kamera pada lensa okuler mikroskop dengan mengatur lensa objektif pada perbesaran 40x, 100x, 200x, dan 400x. Hasil polarisasi disajikan sebagai gambar.

Pemeriksaan Distribusi Ukuran Partikel dengan Ayakan Vibrasi

Ayakan dipersiapkan terlebih dahulu dan disusun pada alat vibrasi yang tersedia dengan meletakkan ayakan tanpa lubang sebagai alasnya, selanjutnya ayakan dengan ukuran lubang paling kecil dan seterusnya di atasnya diletakkan yang lebih besar sehingga ayakan dengan lubang yang lebih besar terletak paling atas. Sejumlah 30 gram serbuk diletakkan pada ayakan paling atas, kemudian ayakan ditutup lalu dijalankan alat dengan amplitude 50 selama 10 menit. Serbuk yang tertinggal pada tiap-tiap ayakan kemudian ditimbang dan dihitung persentase serbuk pada masing-masing ayakan (Maudy, 2018)

Bobot Jenis Benar (ρ_b)

Penentuan bobot jenis benar dilakukan dengan piknometer dengan menggunakan paraffin liquidum. Piknometer kosong yang telah diketahui volumenya (a) ditimbang (b), kemudian diisi dengan paraffin liquidum dan ditimbang lagi (c). Bobot jenis paraffin liquidum dihitung dengan persamaan (1).

$$\rho = \frac{c-b}{a} \quad (1)$$

Sebanyak 1 gram serbuk dimasukan ke dalam piknometer, kemudian ditimbang beratnya (d). Ditambahkan paraffin ke dalam piknometer hingga piknometer penuh dan timbang kembali beratnya (e).

Bobot jenis benar dihitung dengan persamaan (2) (Voight, 1995).

$$\rho_b = \frac{d-b}{(d-b)+(c-e)} \times \rho \quad (2)$$

Kerapatan Serbuk Ruahan (Kementerian Kesehatan RI, 2020)

Timbang saksama lebih kurang 50 g serbuk yang telah diayak, (M), masukkan ke dalam gelas ukur 100 mL, tanpa pemampatan. Ratakan permukaan serbuk dengan hati-hati tanpa dimampatkan, jika perlu, dan bacalah volume yang terlihat (V_o) ke skala terdekat. Hitung kerapatan ruahan dalam g/mL dengan persamaan (3).

$$\text{Kerapatan ruahan} = \frac{M}{V_o} \quad (3)$$

Kerapatan Serbuk Mampat (Kementrian Kesehatan RI, 2020)

Lakukan seperti prosedur penentuan volume ruah (V_o). Pasang gelas ukur pada penyangga. Lakukan 10, 500, dan 1250 ketukan pada serbuk yang sama dan baca V₁₀, V₅₀₀, V₁₂₅₀ ke satuan gelas ukur terdekat. Jika perbedaan antara V₅₀₀ dan V₁₂₅₀ kurang dari atau sama dengan 1mL, maka V₁₂₅₀ adalah volume pemampatan. Jika perbedaan antara V₅₀₀ dan V₁₂₅₀ melebihi 1 mL, ulangi peningkatan seperti pengetukan 1250, hingga perbedaan antara pengukuran kurang dari atau sama dengan 1 m. Hitung kerapatan serbuk mampat (g/mL) dengan menggunakan persamaan (4).

$$\text{Kerapatan mampat} = \frac{M}{V_F} \quad (4)$$

Indeks Kompresibilitas (Kementrian Kesehata RI, 2020)

Indeks kompresibilitas dihitung dengan persamaan (5).

$$\text{Indeks Kompresibilitas} = 100 \left(\frac{V_o - V_F}{V_o} \right) \quad (5)$$

Faktor Hausner (Kementrian Kesehatan RI, 2020)

Faktor Hausner dihitung dengan menggunakan persamaan (6).

$$\text{Faktor Hausner} = \frac{V_o}{V_F} \quad (6)$$

Pengukuran Sifat Alir Serbuk dengan Sudut istirahat (α)

Sebanyak 30 g serbuk dilewatkan melalui corong, dan jatuh ke atas sehelai kertas grafik. Setelah tumpukan serbuk membentuk kerucut stabil, diukur sudut istirahatnya (Siregar and Wikarsa, 2010).

$$\text{Kecepatan alir serbuk} = \frac{\text{Bobot serbuk (g)}}{\text{Waktu melewati corong (detik)}} \quad (7)$$

$$\tan \alpha = \frac{\text{Tinggi puncak tumpukan (cm)}}{\frac{1}{2} \text{ diameter tumpukan (cm)}} \quad (8)$$

Uji disolusi in vitro

Liquisolid asam fenofibrat dimasukkan dalam kapsul ukuran 00. Uji ini dilakukan menggunakan alat disolusi USP I dalam 900 ml media cairan usus simulasi (dapar fosfat pH 6,8 tanpa enzim) pada kecepatan putaran 100 rpm suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Kemudian sampel diambil sebanyak 5 ml dengan interval waktu 5, 10, 15, 30, 45, dan 60 menit. Setiap pengambilan sampel tambahkan 5 ml media disolusi baru untuk menggantikan volume sampel yang diambil. Jumlah asam fenofibrat yang terlarut dalam medium dianalisis dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum 298 nm (Suhery et al., 2020).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji pengaruh formulasi *liquisolid* menggunakan Transcutol® HP terhadap disolusi asam fenofibrat. Metode *liquisolid* ini membutuhkan komponen bahan tambahan yaitu, pelarut non volatil, bahan pembawa dan bahan pelapis. Bahan yang digunakan adalah Transcutol® HP, Neusilin® US2 dan Aerosil® 200.

Formulasi *liquisolid* dibuat dalam 3 formula yaitu F1, F2, dan F3 menggunakan perbandingan asam fenofibrat dan pelarut masing-masing adalah 1:4, 1:8, dan 1:12. Variasi perbandingan asam fenofibrat dengan pelarut (Transcutol® HP) tiap formula sesuai dengan rasio kelarutan asam fenofibrat dalam Transcutol® HP yaitu masing-masing menunjukkan asam fenofibrat yang terlarut berturut-turut adalah 30%, 50%, dan 100% Tabel formula dapat dilihat pada Tabel 1.

Tahap selanjutnya adalah evaluasi terhadap *liquisolid* asam fenofibrat. Evaluasi mikroskopis dilakukan untuk melihat apakah pada masing-masing formula masih terlihat partikel asam fenofibrat yang belum terlarut atau tidak. Hasil pemeriksaan organoleptis bentuk sediaan ditampilkan pada **Gambar 1**, dan hasil pemeriksaan mikroskopis ditunjukkan pada **Gambar 2**. Variasi perbandingan asam fenofibrat dengan Transcutol® HP menunjukkan bagaimana kondisi asam fenofibrat didalamnya. F1 menunjukkan bentuk asam fenofibrat yang belum terlarut sempurna di dalam Transcutol® HP, F2 menunjukkan masih ada partikel asam fenofibrat yang belum terlarut dan F3 menunjukkan bahwa asam fenofibrat sudah terlarut seluruhnya di dalam Transcutol® HP.

Evaluasi distribusi ukuran partikel bertujuan untuk menentukan distribusi ukuran partikel serbuk *liquisolid*. Berdasarkan hasil evaluasi distribusi ukuran partikel menunjukkan ukuran partikel rata-rata pada masing-masing formula dari F1, F2, dan F3 berturut-turut adalah 349,41; 310,36; dan 239,45 μm. Pemeriksaan distribusi ukuran partikel pada semua formula menunjukkan bahwa semakin terlarut asam fenofibrat di dalam pelarutnya maka akan semakin kecil ukuran partikel rata-rata *liquisolid* yang dihasilkan. Hal ini disebabkan karena ukuran partikel asam fenofibrat lebih besar dibandingkan dengan ukuran partikel Neusillin® US2 dan aerosil. Hal ini juga menunjukkan bahwa semakin besar perbandingan asam fenofibrat dan Transcutol® HP akan semakin banyak jumlah asam fenofibrat yang terlarut. Kelarutan asam fenofibrat di dalam Transcutol® HP adalah sebesar $88,18 \pm 0,78$ mg/ml (Suhery et al., 2020).

Kerapatan serbuk atau bobot jenis secara umum didefinisikan sebagai bobot per volume. Evaluasi bobot jenis benar merupakan evaluasi untuk mengetahui bobot jenis serbuk atau granul sebenarnya tanpa adanya pori intrapartikel (Siregar and Wikarsa, 2010). Evaluasi bobot jenis benar dilakukan dengan menggunakan



Gambar 1. Hasil pemeriksaan organoleptis sediaan, (a) asam fenofibrat di dalam Transcutol® HP (1:4, 1:8, 1:12), (b) *liquisolid* F1, (c), *liquisolid* F2, (d) *liquisolid* F3.

piknometer. Berdasarkan hasil evaluasi diperoleh bobot jenis benar pada masing-masing formula dari F1, F2, dan F3 adalah 0,52 g/ml; 0,53 g/ml; dan 0,82 g/ml.

Kerapatan serbuk ruahan adalah perbandingan antara massa serbuk yang belum dimampatkan terhadap volume termasuk kontribusi volume pori antarpartikel. Oleh karena itu, kerapatan serbuk ruahan tergantung pada kepadatan partikel serbuk dan susunan partikel serbuk (Kementrian Kesehatan RI, 2020). Hasil evaluasi diperoleh nilai kerapatan serbuk ruahan F1, F2, dan F3 masing-masing adalah 0,33 g/ml; 0,37 g/ml; dan 0,44g/ml

. Kerapatan serbuk mampat adalah tingkatan dari kerapatan serbuk mampat yang diperoleh dengan cara mengetuk secara mekanis gelas ukur yang berisi serbuk. Setelah mengamati volume atau bobot serbuk awal, gelas ukur atau diketuk secara mekanik, dan pembacaan volume atau bobot dilakukan setelah terjadi perubahan volume atau bobot (Kementrian Kesehatan RI, 2020). Hasil evaluasi bobot jenis mampat pada masing- masing formula dari F1, F2, dan F3 adalah 0,48 g/ml; 0,47 g/ml; dan 0,48 g/ml. Hasil evaluasi dari bobot jenis ini kemudian akan digunakan untuk menentukan faktor Hausner, dan kompresibilitas.

Karena interaksi antar partikel yang mempengaruhi sifat ruahan dari serbuk juga mempengaruhi aliran serbuk, perbandingan antara kerapatan serbuk ruahan dan kerapatan serbuk mampat menggambarkan nilai interaksi ini dalam serbuk. Perbandingan ini sering digunakan sebagai indeks kemampuan serbuk mengalir, misalnya Indeks Kompresibilitas atau Perbandingan Hausner (Kementrian Kesehatan RI, 2020).

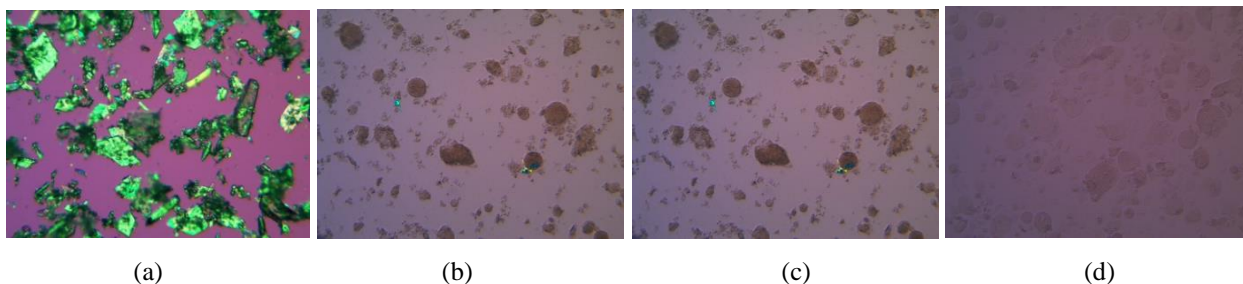
Indeks Kompresibilitas dan Perbandingan Hausner adalah ukuran dari kecenderungan serbuk yang akan dikompres, yang merupakan kemampuan serbuk untuk manpat dan relatif berguna untuk menetapkan interaksi antar partikulat. Pada serbuk yang mengalir bebas, interaksi tersebut kurang berarti dan nilai kerapatan serbuk ruahan dan serbuk mampat lebih dekat. Untuk bahan yang lebih sukar mengalir, interaksi antar partikel sering lebih besar, dan perbedaan antara

kerapatan serbuk ruahan dan serbuk mampat juga besar. Perbedaan ini tercermin dalam Indeks Kompresibilitas dan Perbandingan Hausner (Kementrian Kesehatan RI, 2020).

Berdasarkan hasil evaluasi yang telah dilakukan didapat nilai perbandingan Hausner (faktor Hausner) pada masing- masing F1, F2, dan F3 adalah 1,44; 1,25; dan 1,09. Berdasarkan nilai faktor Hausner F2 dan F3 memiliki sifat alir yang baik karena < 1,25 (Ben, 2008). Kemudian F1 memiliki sifat alir yang kurang baik dikarenakan F1 memiliki campuran asam fenofibrat sedikit larut dalam Transcutol® HP dan serbuk yang dihasilkan kurang halus dari F2 dan F3.

Kompresibilitas menunjukkan penurunan volume serbuk akibat hentakan dan getaran. Besar kecilnya persen kompresibilitas dipengaruhi oleh ukuran serbuk, kerapatan dan bentuk serbuk. Uji kompresibilitas bertujuan untuk menentukan apakah serbuk dapat membentuk masa yang stabil dan kompak bila diberikan tekanan. Semakin kecil kerapatan serbuk yang diperoleh maka akan semakin baik sifat alirnya. Berdasarkan hasil evaluasi ini didapat nilai kompresibilitas F1 31,01%; F2 20,53%; dan F3 8,74%. Sifat alir serbuk dikatakan baik jika memiliki nilai kompresibilitas 5-15%. Berdasarkan hasil dapat dilihat bahwa serbuk F3 memiliki sifat alir yang baik karena nilai persen kompresibilitas memenuhi persyaratan karena masih berada dalam range 5-15%. Semakin besar nilai kompresibilitas maka sifat alirnya kurang baik tetapi kemampuan termampatkan serbuk semakin baik sehingga mudah untuk dikempa.

Evaluasi kecepatan alir serbuk menunjukkan seberapa cepat waktu yang dibutuhkan sejumlah serbuk untuk melewati corong. Menurut persyaratan kecepatan alir minimal harus dapat mengalirkan serbuk sebanyak 10 g dalam 1 detik. Berdasarkan hasil yang didapat kecepatan alir serbuk memenuhi persyaratan dimana kecepatan alir pada masing-masing formula dari F1, F2, dan F3 adalah 4,5; 10,07; dan 15,98 g/detik. Dari hasil evaluasi kecepatan alir F2 dan F3 memiliki kecepatan alir yang bagus. Kecepatan alir yang besar dapat membuat granul mengalir bebas (Siregar and Wikarsa, 2010).

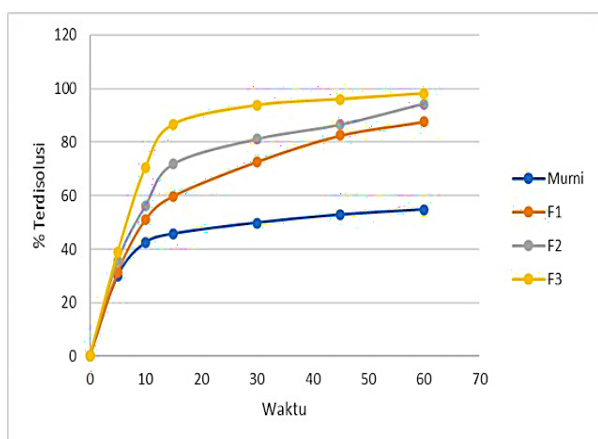


Gambar 2. Foto mikroskopis, (a) asam fenofibrat murni, (b) F1, (c), F2, (d) F3

Sudut istirahat merupakan sudut tetap yang terjadi antara timbunan partikel bentuk kerucut dengan bidang horizontal. Bila sudut istirahat lebih kecil atau sama dengan 30° menunjukkan bahwa bahan dapat mengalir bebas, bila sudutnya lebih besar atau sama dengan 40° biasanya kemampuan mengalirnya kurang baik (Voight, 1995). Evaluasi sudut istirahat pada masing-masing formula F1, F2, dan F3 adalah 32,2°; 22,01°; dan 18,01°. Berdasarkan dari hasil evaluasi menunjukkan bahwa F2 dan F3 memenuhi persyaratan yaitu dapat mengalir bebas karena sudut istirahat yang didapat kecil dari 30°. Semakin kecil faktor Hausner yang didapatkan maka kecepatan alir nya semakin besar dan sudut istirahatnya semakin kecil. Hasil rekapitulasi evaluasi liquisolid dapat dilihat pada **Tabel 2**.

Tabel 2. Hasil evaluasi liquisolid asam fenofibrat

| Evaluasi | F1 | F2 | F3 |
|--|--------|--------|--------|
| Diameter aritmatik rata-rata (µm) | 349,41 | 310,36 | 239,45 |
| Bobot jenis benar (g/ml) | 0,52 | 0,53 | 0,82 |
| Kerapatan ruahan (g/ml) | 0,33 | 0,37 | 0,44 |
| Kerapatan mampat (g/ml) | 0,48 | 0,47 | 0,48 |
| Indeks kompresibilitas (%) | 31,01 | 20,53 | 29,00 |
| Faktor Hausner | 1,45 | 1,25 | 1,09 |
| Kecepatan alir (g/detik) | 4,50 | 10,07 | 15,98 |
| Sudut istirahat (°) | 32,20 | 22,01 | 18,01 |
| Efisiensi disolusi % (ED ₆₀) | 66,58 | 73,26 | 83,21 |



Gambar 3. Profil disolusi liquisolid asam fenofibrat murni, dan F1-F4

Evaluasi berikutnya adalah uji disolusi yang merupakan parameter yang menunjukkan kecepatan melarutnya zat berkhasiat dalam media disolusi. Laju disolusi sangat berhubungan dengan bioavailabilitas obat. Semakin cepat obat terdisolusi, maka semakin

cepat pula obat tersedia di dalam darah. Uji disolusi asam fenofibrat dan liquisolid asam fenofibrat dilakukan dengan menggunakan media dapar fosfat pH 6,8 selama 60 menit (Kim et al., 2016). Berdasarkan hasil disolusi, asam fenofibrat murni memiliki nilai persen terdisolusi pada menit ke-60 adalah 54,7%. Sedangkan hasil disolusi liquisolid asam fenofibrat memiliki nilai persen terdisolusi menit ke-60 untuk F1 87,61%; F2 94,22%; dan F3 98,09%. Kurva profil disolusi F1, F2, dan F3 dapat dilihat pada **Gambar 3**.

Berdasarkan hasil disolusi liquisolid asam fenofibrat menunjukkan bahwa semakin banyak jumlah Transcutol® HP didalam liquisolid akan semakin besar nilai persen terdisolusi asam fenofibrat. Berdasarkan hasil semua evaluasi didapatkan formulasi terbaik adalah F3. Analisa statistik terhadap uji disolusi liquisolid semua formula menggunakan ANOVA one way (p<0,05) yang dilanjutkan dengan uji Post Hoc Tukey menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara nilai disolusi (ED₆₀) semua formula dengan asam fenofibrat murni. Demikian juga halnya dengan nilai efisiensi disolusi antara F1, F2, dan F3 juga terdapat perbedaan yang signifikan.

KESIMPULAN

Asam fenofibrat yang diformulasikan dalam sistem liquisolid dapat meningkatkan disolusi asam fenofibrat. Peningkatan disolusi asam fenofibrat sangat dipengaruhi oleh perbandingan Transcutol® HP dalam sistem liquisolid. Berdasarkan hasil semua evaluasi, formulasi terbaik dengan peningkatan paling tinggi uji disolusi adalah F3, dengan nilai ED₆₀ = 83,21%.

CONFLICT OF INTEREST

Penulis menyatakan bahwa tidak ada *conflict of interest* pada penulisan artikel ini.

REFERENSI

- Argade, P., Patole, V.C., and Pandit, A.P. 2019. Liquisolid compact tablet of Candesartan Cilexetil with enhanced solubility using Neusilin US2, Aerosil 200 and Transcutol HP. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, **53(3)**: 457–467.
- Ben, E.S. 2008. *Teknologi Tablet*. Padang: Andalas University Press.
- Gattefosse. 2023. Transcutol® HP. Available at <https://www.gattefosse.com/pharmaceuticals/product-finder/transcutol-hp>. Diakses tanggal 1 November 2023

- Kementerian Kesehatan RI. 2020. *Farmakope Indonesia*. Edisi VI. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- 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., and 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 pharmacol research*, **39**: 531-538.
- Lu, M., Xing, H., Yang, T., Yu, J., Yang, Z., Sun, Y., dan Ding, P. 2017. Dissolution enhancement of tadalafil by liquisolid technique. *Pharmaceutical Development and Technology*, **22**(1): 77-89.
- Maudy, L.O. 2018. Formulasi Tablet Vitamin C Menggunakan Pati Prigelatinasi Pisang Kepok (*Musa balbisiana* L.) sebagai Bahan Pengikat Kempa Langsung. *Skripsi*. Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau, Pekanbaru.
- Molaei, M.A., Osouli-Bostanabad, K., Adibkia, K., Shokri, J., Asnaashari, S., and Javadzadeh, Y. 2018. Enhancement of ketoconazole dissolution rate by the liquisolid technique. *Acta Pharmaceutica*, **68**(3): 325-336.
- Saurav, A., Kaushik, M., and Mohiuddin, S.M. 2012. Fenofibric acid for hyperlipidemia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **13**(5): 717-722.
- Shazly, G. A., Haq, N., and Shakeel, F. 2014. Solution thermodynamics and solubilization behavior of diclofenac sodium in binary mixture of Transcutol-HP and water. *Pharmazie*, **69**(5): 335-339.
- Sinala, S., 2016. *Farmasi Fisik* (J.H. Suparmi., Ed.). Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Siregar, C.J.P. and Wikarsa S. 2010. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet: Dasar-dasar Praktis*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Spireas, S. 2002. Liquisolid system and method of preparing same. U.S Patent; 6423339B1.
- Suhery, W.N., Sumirtapura, Y.C., Pamudji, J.S., dan Mudhakhir, D. 2020. Development and characterization of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEEDS) formulation for enhancing dissolution of fenofibric acid. *Journal of Research in Pharmacy*, **24**(5): 738- 747.
- Tiong, N. and Elkordy, A.A. 2009. Effects of liquisolid formulations on dissolution of naproxen. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **73**(3): 373-384.
- Tsume, Y., Mudie, D.M., Langguth, P., Amidon, G.E., and Amidon, G.L. 2014. The Biopharmaceutics classification system: subclasses for in vivo predictive dissolution (IPD) methodology and IVIVC. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **57**(1): 152-163.
- Voight, R. 1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Jakarta: Gadjah Mada University Press.
- Vraníková, B., Gajdziok, J., and Vetchý, D. 2015. Modern evaluation of liquisolid systems with varying amounts of liquid phase prepared using two different methods. *BioMed Research International*, 2015: 608435.
- Windriyati, Y.N., Badriyah, M., Kusumaningtyas, A., and Riesmalia, R.L. 2020. liquisolid tablets formulation of atorvastatin calcium using polyethylene glycol 400 as solvent and some carrier materials. *Indonesian Journal of Pharmacy*, **31**(4): 305-311.