

**PEMBENTUKAN KRISTAL MULTIKOMPONEN ASAM  
FENOFIBRAT; KARAKTERISASI PADATAN, DAN UJI  
EFEKTIVITAS ANTIHIPERLIPIDEMIA**

**DISERTASI**



Oleh  
**DENI ANGGRAINI**  
**NIM 1931012003**

**PROGRAM STUDI FARMASI PROGRAM DOKTOR  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS ANDALAS  
PADANG  
2022**

**PEMBENTUKAN KRISTAL MULTIKOMPONEN ASAM  
FENOFIBRAT; KARAKTERISASI PADATAN, DAN UJI  
EFEKTIFITAS ANTIHIPERLIPIDEMIA**

**DISERTASI**

**Untuk Memperoleh  
Gelar Doktor Pada Program Doktor Ilmu Farmasi pada  
Program Pasca Sarjana Fakultas Farmasi  
Universitas Andalas**

**Telah Dipertahankan di hadapan  
Panitia Ujian Doktor Terbuka  
Pada Hari : Rabu 27 Juli 2022  
Pukul : 09.00 -11.00 WIB**



**Oleh**

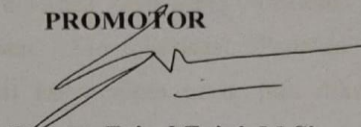
**DENI ANGGRAINI  
NIM 1931012003**

LEMBARAN PENGESAHAN

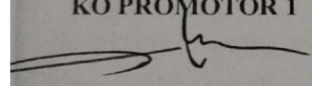
DISERTASI INI TELAH DISETUJUI  
TANGGAL 29 JUNI 2022

Oleh

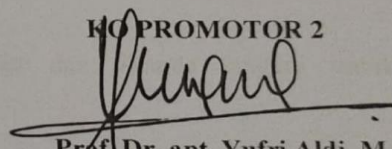
PROMOTOR

  
Prof. Dr. apt. Erizal Zaini, M.Si  
NIP : 197304101998021001

KO PROMOTOR 1

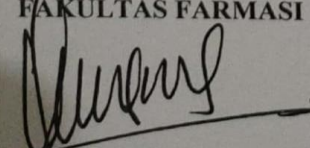
  
Dr. apt. Salman, M.Si  
NIP : 196611261992031002

KO PROMOTOR 2

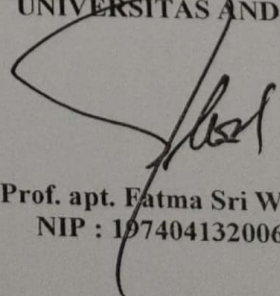
  
Prof. Dr. apt. Yufri Aldi, M.Si  
NIP : 196511231991031002

MENYETUJUI

KETUA PROGRAM STUDI FARMASI  
PROGRAM DOKTOR  
FAKULTAS FARMASI

  
Prof. Dr. apt. Yufri Aldi, M.Si  
NIP : 196511231991031002

DEKAN FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS ANDALAS

  
Prof. apt. Fatma Sri Wahyuni, Ph.D  
NIP : 197404132006042001

Dipindai dengan

## ABSTRAK

Asam fenofibrat adalah obat antihiperlipidemia yang menurunkan kadar LDL dan trigliserida serta meningkatkan kadar HDL. Tingkat absorpsi asam fenofibrat sangat baik di saluran cerna tetapi kelarutan asam fenofibrat dalam air hanya 162,5 µg/mL. Terhadap bahan aktif farmasi yang kelarutan jelek didalam air perlu dilakukan upaya peningkatan kelarutan.

Tujuan penelitian ini adalah mendesain kristal multikomponen asam fenofibrat menggunakan koformer nikotinamid dan asam nikotinat dalam upaya meningkatkan kelarutan asam fenofibrat dan mengkaji pengaruh pembentukan kristal multikomponen terhadap karakter sifat fisikokimia dan pengaruhnya terhadap efek farmakologinya.

Kristal multikomponen dibuat dengan metode *solvent drop grinding* dengan perbandingan mol 1:1. Kristal multikomponen yang dihasilkan dianalisis menggunakan alat DSC, FTIR, PXRD, SEM, mikroskop polarisasi. Terhadap kristal multikomponen yang dihasilkan juga dilakukan uji kelarutan, uji disolusi, uji stabilitas dan uji aktivitas antihiperlipidemia.

Hasil penelitian menunjukkan asam fenofibrat dengan koformer nikotinamid dan asam nikotinat membentuk kristal multikomponen campuran eutektik. Titik eutektik untuk kristal multikomponen AF-NIC dan AF-AN berturut-turut pada perbandingan mol 3:7 dan 6:4. Hasil uji kelarutan menunjukkan peningkatan kelarutan kristal multikomponen asam fenofibrat dengan koformer nikotinamid 1,89 kali dan dengan asam nikotinat 1,23 kali lebih tinggi daripada asam fenofibrat murni. Kristal multikomponen AF-NIC dan AF-AN terdisolusi 34,48% dan 32,33% setelah 60 menit, sedangkan asam fenofibrat 30,3%. Kadar kolesterol hewan uji yang diberi kristal multikomponen asam fenofibrat lebih rendah dari pada hewan uji yang diberi asam fenofibrat murni ( $P < 0,05$ )

Kata kunci : asam fenofibrat, kristal multikomponen, laju disolusi, antihiperlipidemia



## ABSTRACT

Fenofibric acid is an antihyperlipidemic drug that lowers LDL and triglyceride levels and increases HDL levels. The absorption rate of fenofibric acid is very good in the gastrointestinal tract but the solubility of fenofibric acid in water is only 162.5 g/mL. For active pharmaceutical ingredients that have poor solubility in water, it is necessary to make efforts to increase their solubility.

The purpose of this study was to design multicomponent crystals of fenofibric acid using nicotinamide and nicotinic acid cofomers in an effort to increase the solubility of phenofibric acid and to examine the effect of multicomponent crystal formation on physicochemical characteristics and their pharmacological effects.

Multicomponent crystals were made by solvent drop grinding method with 1:1 mole ratio. The resulting multicomponent crystals were analyzed using DSC, FTIR, PXRD, SEM, and polarizing microscopes. The multicomponent crystals produced were also tested for solubility, dissolution, stability and antihyperlipidemic activity assay.

The results showed that fenofibric acid with the cofomers of nicotinamide and nicotinic acid formed multicomponent crystals of a eutectic mixture. The eutectic points for multicomponent crystals of AF-NIC and AF-AN were in mole ratios 3:7 and 6:4, respectively. The results of the solubility test showed an increase in the solubility of multicomponent crystals of fenofibric acid using nicotinamide cofomer 1.89 times and nicotinic acid 1.23 times higher than pure fenofibric acid. The multicomponent crystals of AF-NIC and AF-AN dissolved 34.48% and 32.33% after 60 minutes, while fenofibric acid was 30.3%, respectively. Cholesterol levels of test animals that were given fenofibric acid multicomponent crystals were lower than those of test animals that were given pure fenofibric acid ( $P < 0.05$ )

Key words : fenofibric acid, multicomponent crystal, dissolution rate, antihyperlipidemia